

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034876**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.04.01**

(51) Int. Cl. *A61K 38/08* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201791103**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.11.16**

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДНОГО ГОМОДИМЕРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ,  
СВЯЗАННЫХ С ДИАБЕТОМ, ПУТЕМ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

---

(31) **1420445.7**

(56) **WO-A2-2007017686**

(32) **2014.11.18**

(33) **GB**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2015/076712**

(87) **WO 2016/079066 2016.05.26**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:  
**РОДЖЕРС Арпи (GB)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к терапевтическим пептидам и их применениям. В частности, изобретение относится к применению гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или фармацевтически приемлемой соли гомодимера в лечении или профилактике заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего пероральным введением и к соответствующему способу лечения.

**034876**

**B1**

**034876**

**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к терапевтическим пептидам и их применениям. В частности, изобретение относится к применению гомодимера из мономеров, связанных дисульфидной связью, или его фармацевтически приемлемому производному для лечения или профилактики заболеваний и состояний у пациентов-млекопитающих (таких как диабет и связанные заболевания и состояния) посредством трансмукозального введения гомодимера.

### Уровень техники

Биодоступность и стабильность являются ключевыми факторами в доставке лекарственных средств и оказывают влияние на выбор лекарственного средства и пути введения лекарственного средства. Оральное введение, как правило, является наиболее предпочтительным путем, например, за счет удобства для пациента и комплаентности пациента, но этот путь является особенно проблематичным для терапевтических пептидов. Пептидные лекарственные средства обычно обладают плохой проницаемостью через слизистые оболочки, особенно слизистой оболочки ротовой полости и кишечника. Кроме того, для пептидов обычно характерна низкая стабильность в физиологических условиях. В частности, пептиды обычно подвергаются деградации под действием пептидаз и протеаз пищеварительного тракта и плазмы крови. Для эффективной оральной (пероральной или интраоральной) доставки терапевтических пептидов обычно требуются специализированные пептиды и/или специальные композиции для доставки, где сам пептид химически модифицирован для повышения его биодоступности или стабильности, или где разработаны, адаптированы или выбраны эксципиенты для повышения биодоступности или стабильности пептида в физиологических условиях. Например, действия для достижения доставки терапевтических пептидов при оральном введении включали применение различных функциональных эксципиентов, таких как ингибиторы ферментов (например, ингибиторы протеаз или пептидаз, такие как бацитрацин, нафамостат мезилат, камостат мезилат, глихолат натрия, апротинин, бестатин, пепстатин, PMSF, лейпептин и тому подобное), усилители всасывания, биоадгезивные полимеры, в частности мукоадгезивные полимеры (например, хитозан) и молекулы транспортеров. Несмотря на интерес к оральной доставке терапевтических пептидов и несмотря на продолжающиеся попытки разработать способы повышения биодоступности и стабильности пептидов при оральном введении, подавляющее большинство терапевтических пептидов все еще вводят парентерально, например инъекцией. Потенциальные проблемы для пептидных терапевтических средств отражены в нескольких руководствах (например, "Therapeutic Peptides and Protein Formulation: Processing and Delivery Systems", AK Banga, 2005; "Delivery Technologies for Biopharmaceuticals: Peptides, Proteins, Nucleic Acids and Vaccines", Jorgensen & Nielsen, 2009; Mucosal Delivery of Biopharmaceuticals: Biology, Challenges and Strategies, das Neves & Sarmiento, 2014). Трансмукозальная доставка и, в частности, оральная доставка терапевтических пептидов остается большой проблемой.

Диабет является заболеванием, при котором гипергликемическое состояние сохраняется за счет острого или хронического снижения действия инсулина, что приводит к нарушению метаболизма сахара, липидного обмена и метаболизма аминокислот. Диабет связан с осложнениями на глаза, почки, нервную систему, сердечно-сосудистую систему, кожу и другие области организма. Несмотря на то, что существуют определенные терапевтические средства для лечения диабета и связанных заболеваний и состояний, данные заболевания и состояния остаются проблематичными и являются значимой причиной заболеваемости и смертности.

Ряд пептидных терапевтических препаратов для лечения диабета уже получил разрешение регулирующих органов для клинического применения у человека (например, лираглутид и ликсисенатид являются агонистами GLP-1R, которые разрешены для лечения диабета 2 типа), и в настоящее время дополнительные пептидные лекарственные средства находятся на стадии разработки (например, как описано в обзоре Vlieghe et al., Drug Discovery Today, January 2010, Vol.15, pages 40-56 и Kaspar & Reichert, Drug Discovery Today, July 2013, Vol. 18, pages 807-817; см. также одновременно находящуюся на рассмотрении патентную заявку WO 2007/017686). Однако остается необходимость в новых лекарственных средствах для лечения диабета и связанных заболеваний и состояний.

### Сущность изобретения

Изобретение относится к терапевтическому применению пептидного лекарственного средства. В частности, изобретение относится к терапевтическому применению гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны с образованием гомодимера дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров. Изобретение относится к применению данного гомодимера или его фармацевтически приемлемого производного для лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента-млекопитающего, предпочтительно пациента-человека, трансмукозальным введением. Как предполагает заявитель, не желая связываться теорией, гомодимер, используемый в изобретении, обладает преимуществами за счет функциональных свойств, которые делают его удивительно подходящим для трансмукозального введения, и в частности, преимуществами в результате непревзойденной биодоступности при трансмукозальном введении и/или непревзойденной стабильности в физиологических условиях после трансмукозального введения.

В первом аспекте изобретение относится к применению гомодимера, состоящего из ковалентно свя-

занных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или его фармацевтически приемлемой соли в лечении или профилактике заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкогаемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего пероральным введением.

Во втором аспекте изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей (i) гомодимер, состоящий из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов в лечении или профилактике заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкогаемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего пероральным введением. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые в изобретении, не обеспечивают фармакологическую активность или другой эффект в лечении или профилактике целевого заболевания или состояния, но могут функционировать с повышением фармакологической активности гомодимера, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом. Изобретение предусматривает применение функциональных и/или нефункциональных эксципиентов, как пояснено здесь в другом месте. В третьем аспекте изобретение относится к применению гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкогаемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего пероральным введением.

В четвертом аспекте изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента-млекопитающего, включающему введение пациенту терапевтически или профилактически эффективного количества гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или его фармацевтически приемлемой соли; и где способ включает пероральное введение гомодимера пациенту-млекопитающему.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из последующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные признаки и варианты осуществления изобретения, приводятся только в качестве иллюстрации. Различные изменения и модификации в пределах сущности и объема раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области из этого подробного описания.

#### **Подробное описание изобретения**

Изобретение относится к терапевтическому применению пептидного лекарственного средства. В частности, изобретение относится к терапевтическому применению гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов.

Гомодимер.

Изобретение относится к гомодимеру, состоящему из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны с образованием гомодимера дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров.

Гомодимер, используемый в настоящем изобретении, был впервые описан в одновременно находящейся на рассмотрении патентной заявке WO 2007/017686. Несмотря на то, что гомодимер не является встречающейся в природе молекулой, он содержит только встречающиеся в природе аминокислоты и связи. Например, все аминокислоты гомодимера представляют собой обычные аминокислоты в L-форме. Кроме того, аминокислотные остатки мономерных пептидов связаны исключительно пептидными связями, и гомодимер не содержит любых C-концевых модификаций. Как здесь используется, ссылки на "гомодимер" являются ссылками на немодифицированный гомодимер, то есть гомодимер, состоящий из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где (i) все аминокислоты гомодимера являются обычными аминокислотами в L-форме, (ii) аминокислотные остатки мономерных пептидов связаны исключительно пептидными связями, (iii) мономерные пептиды связаны с образованием гомодимера дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, и (iv) гомодимер не содержит любых C-концевых модификаций.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гомодимер вводят пациенту-млекопитающему.

Однако, как пояснено здесь в другом месте, в еще одних вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту-млекопитающему вводят фармацевтически приемлемое производное гомодимера. Гомодимер химически модифицируется с образованием фармацевтически приемлемого производного гомодимера. Термин "химически модифицированный" означает любое из (а) замещения одного или более атомов, связей или химических групп в первичной структуре гомодимера другим атомом, связью или химической группой, (б) добавления одного или более дополнительных атомов, связей или химических групп к первичной структуре гомодимера и (с) удаления одного или более атомов, связей или химических групп из первичной структуры гомодимера. Например, предусматривается, что ограниченное число аминокислот и/или пептидных связей в гомодимере может быть замещено без отмены преимущественных фармакологических свойств гомодимера. Также предусматривается, что некоторые дополнительные группы могут быть присоединены к гомодимеру без отмены преимущественных фармакологических свойств гомодимера. Изобретение относится к применению гомодимера или фармацевтически приемлемого производного гомодимера для лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента-млекопитающего трансмукозальным введением. Как предполагает заявитель, не желая связываться теорией, гомодимер, используемый в изобретении, обладает преимуществами за счет функциональных свойств, которые делают его удивительно подходящим для трансмукозального введения, и, в частности, преимуществами в результате непредполагаемой биодоступности при трансмукозальном введении и/или непредполагаемой стабильности в физиологических условиях после трансмукозального введения.

Получение мономерных пептидов.

Мономерные пептиды, используемые в получении гомодимера (или его фармацевтически приемлемого производного), могут быть получены любым подходящим способом. Такие способы включают химический синтез и рекомбинантную экспрессию и также ферментативное или химическое расщепление полипептидов, содержащих одну или более копий мономерных последовательностей.

Химический синтез.

Мономерные пептиды, используемые в изобретении, могут быть получены химическим синтезом с использованием любого подходящего способа химического синтеза. Способы синтетического получения пептидов хорошо известны в данной области. Подробное описание, а также практические рекомендации по получению синтетических пептидов можно найти в различных руководствах (например, *Synthetic Peptides: A User's Guide (Advances in Molecular Biology)*, Grant G.A., Oxford University Press, 2002 или *Pharmaceutical Formulation: Development of Peptides and Proteins*, Frokjaer and Hovgaard, Taylor and Francis, 1999).

Мономерные пептиды можно получить с использованием различных методов твердофазного синтеза, известных специалисту в данной области техники. Например, t-Бос- или FMOC-химию можно использовать в способах твердофазного пептидного синтеза (например, см. "Solid Phase Peptide Synthesis", eds. Stewart & Young, доступный от Pierce Chem. Co). Альтернативно, можно использовать синтез в жидкой фазе (например, см. "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", Lloyd-Williams, P., Albericio, F. and Giralt, E., CRC Press, 1997).

Рекомбинантная экспрессия или экспрессия в бесклеточной системе.

Мономерные пептиды, используемые в изобретении, обычно получают химическим синтезом, а не экспрессией из нуклеиновой кислоты, но также возможно получить мономерные пептиды с использованием клеточных или бесклеточных рекомбинантных экспрессионных систем. Специалистам в данной области известно множество экспрессионных систем, доступных для экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей пептиды и белки. Соответствующие рекомбинантные нуклеиновые кислоты (например, экспрессионные векторы, содержащие кодирующие и регуляторные последовательности) могут быть получены с использованием любого ряда методик, известных специалистам в данной области (например, как описано в последнем издании Sambrook - *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*). Клетки-хозяева, используемые в получении мономерных пептидов, могут быть трансформированы, трансфицированы или трансдуцированы соответствующими экспрессионными векторами, и клетки-хозяева могут быть прокариотическими или эукариотическими. Клетки, пригодные для получения мономерных пептидов (например, бактериальные клетки, дрожжевые клетки, клетки млекопитающих, клетки насекомых, растительные клетки), известны и/или доступны, например, из каталога клеточных линий и гибридом Американской коллекции типовых культур ([www.atcc.org](http://www.atcc.org)) или других известных или коммерческих источников. Среда, используемая для культивирования клеток-хозяев, может представлять любую обычную среду. Подходящие культуральные среды также доступны от коммерческих поставщиков или могут быть приготовлены в соответствии с опубликованными составами.

Очистка и анализ.

Мономерные пептиды могут быть очищены до требуемой степени чистоты любым подходящим способом, таким как препаративная ВЭЖХ, после их получения. Например, пептиды, рекомбинантно продуцированные в клетках, можно выделить из культуральной среды обычными способами, включающими отделение клеточ-хозяев от среды путем центрифугирования или фильтрации, осаждения пептидных компонентов супернатанта или фильтрата с помощью соли, например сульфата аммония, очистку с использованием различных хроматографических процедур, например ВЭЖХ, ионообменной хромато-

графии, аффинной хроматографии и т.д.

Очищенные мономерные пептиды можно анализировать любым подходящим способом после очистки. Например, мономерные пептиды можно анализировать с помощью ВЭЖХ или масс-спектрометрии.

Получение гомодимера.

После получения и очистки до требуемой степени чистоты мономерные пептиды можно использовать для получения гомодимера (или его фармацевтически приемлемого производного) путем образования дисульфидной связи между N-концевыми цистеиновыми остатками мономерных пептидов. Дисульфидная связь может быть образована окислением сульфгидрильных (-SH) групп N-концевых цистеиновых остатков, например, воспользовавшись преимуществом присущей цистеиновым остаткам склонности к димеризации в кислых водных растворах с образованием остатков цистина. Подходящие способы дисульфидного связывания мономерных пептидов известны в данной области техники (например, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 35, *Peptide Synthesis Protocols*, Chapter 7: Formation of Disulfide Bonds in Synthetic Peptides and Proteins, Andreu et al., 1994).

Очистка и анализ.

Гомодимер (или его фармацевтически приемлемое производное) можно очистить до требуемой степени чистоты любым подходящим способом (например, препаративной ВЭЖХ), и очищенный гомодимер или фармацевтически приемлемое производное можно анализировать с использованием любого подходящего способа. Например, очищенный гомодимер можно анализировать с помощью ВЭЖХ или масс-спектрометрии.

Надлежащая производственная практика (GMP).

Мономерные пептиды и гомодимер (или фармацевтически приемлемое производное) можно получить согласно правилам надлежащего производственного процесса (GMP), то есть в полном соответствии с правилами GMP, утвержденными Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Фармацевтически приемлемые производные.

Как описано здесь в другом месте, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту-млекопитающему вводят гомодимер. Однако в других вариантах осуществления пациенту-млекопитающему вводят фармацевтически приемлемое производное гомодимера. В этих вариантах гомодимер химически модифицируется с образованием фармацевтически приемлемого производного гомодимера. Термин "фармацевтически приемлемое производное" включает любую фармацевтически приемлемую соль или пролекарство гомодимера.

В некоторых вариантах осуществления используют гомодимер. В некоторых вариантах осуществления используют гомодимер или его фармацевтически приемлемое производное. В некоторых вариантах осуществления используют фармацевтически приемлемое производное гомодимера.

В некоторых вариантах осуществления используют фармацевтически приемлемую соль гомодимера. В некоторых вариантах осуществления используют гомодимер или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления используют фармацевтически приемлемое пролекарство гомодимера. В некоторых вариантах осуществления используют гомодимер или его фармацевтически приемлемое пролекарство. В некоторых вариантах осуществления используют гомодимер или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

Фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтически приемлемые соли включают кислотнo-аддитивные соли (образованные свободными аминокгруппами пептидных соединений) и которые образуются с неорганическими кислотами, например, такими как соляная или фосфорная кислота, или такими органическими кислотами, как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, миндальная кислота и тому подобное. Соли, образованные свободной карбоксильной группой, также могут быть получены из неорганических оснований, например, таких как гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа, и таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, 2-этиламиноэтанол, гистидин, прокаин и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены хорошо известными способами. Соли можно получить обычными способами, такими как взаимодействие свободного основания с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты в растворителе или среде, в которых соль нерастворима, или в растворителе, таком как вода, которую удаляют в вакууме или сублимационной сушкой или заменой анионов имеющейся соли на другой анион на ионообменной смоле. Обзор фармацевтически приемлемых солей см. у Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Пролекарства.

Пролекарства являются производными гомодимера (которые обладают незначительной фармакологической активностью или вообще не имеют ее), которые при введении *in vivo* превращаются в гомодимер. Пролекарства могут быть получены, например, заменой функциональных групп, присутствующих в гомодимере, соответствующими группами, которые метаболизируются *in vivo* с образованием гомодимера. Конструирование пролекарств хорошо известно в данной области. Примерами обычных проле-

карств являются сложные эфиры и амиды лекарственных препаратов. Например, если лекарственное средство содержит карбоксильную группу (-COOH), то атом водорода в карбоксильной группе может быть замещен с образованием сложного эфира (например, атом водорода может быть замещен C<sub>1-6</sub> алкилом). Когда лекарственное средство содержит спиртовую группу (-OH), то атом водорода в спиртовой группе может быть замещен с образованием сложного эфира (например, атом водорода может быть замещен -C(O)C<sub>1-6</sub> алкилом). Если лекарственное средство содержит первичную или вторичную аминогруппу, то один или более атомов водорода аминогруппы могут быть замещены с образованием амида (например, один или более атомов водорода могут быть замещены C(O)C<sub>1-6</sub> алкилом). Следовательно, в некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое пролекарство гомодимера представляет собой сложноэфирное или амидное пролекарство гомодимера.

В тех случаях, когда не указано, то следует понимать, что С-концевые аминокислоты мономеров гомодимера, используемого в изобретении, находятся в виде свободной формы карбоксильной группы (-OH). Однако С-концевая аминокислота одного или обоих мономеров в гомодимере может в некоторых вариантах осуществления независимо быть амидированным производным (-NH<sub>2</sub>). Амидирование С-конца одного или обоих мономеров может снижать деградацию гомодимера под действием протеаз.

Другие фармацевтически приемлемые производные.

Как описано здесь в другом месте, чувствительность к расщеплению ферментами, такими как протеазы или пептидазы, как правило, является основной проблемой для пептидных лекарственных средств, особенно при оральном введении. Когда чувствительность пептидного лекарственного средства к расщеплению протеазами или пептидазами представляет проблему, то иногда используется замена чувствительных пептидных связей нерасщепляемой альтернативной связью или замена остатка L-аминокислоты остатком D-аминокислоты, или применение модифицированных N-концевых или С-концевых групп для стабилизации пептида, предназначенного для терапевтического применения. Такие стратегии известны в данной области техники.

Как описано здесь в другом месте, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гомодимер вводят пациенту-млекопитающему. С удивлением было установлено, что гомодимер, используемый в настоящем изобретении, является терапевтически эффективным у пациентов-млекопитающих без химических модификаций, предназначенных для защиты гомодимера от деградации под действием ферментов, таких как пептидазы или протеазы. Несмотря на то, что гомодимер не является встречающейся в природе молекулой, он содержит только встречающиеся в природе аминокислоты (все аминокислоты гомодимера являются обычными аминокислотами в L-форме). Кроме того, аминокислотные остатки мономерных пептидов связаны между собой исключительно пептидными связями, и гомодимер не содержит любых С-концевых модификаций.

Однако предусматривается, что в первичной структуре гомодимера может быть сделано ограниченное число химических модификаций для образования фармацевтически приемлемых производных гомодимера без отмены преимущественных фармакологических свойств гомодимера.

Например, предусматривается, что в некоторых вариантах осуществления (i) ограниченное число (например, до шести, до пяти, до четырех, до трех, до двух или только один) атомов в гомодимере может быть замещено другими атомами; (ii) ограниченное число (например, до шести, до пяти, до четырех, до трех, до двух или только одна) химических групп в гомодимере может быть замещено другими химическими группами; (iii) ограниченное число (например, до трех, до двух или только одна) аминокислот в гомодимере может быть замещено другими аминокислотами и/или (iv) ограниченное число (например, до шести, до пяти, до четырех, до трех, до двух или только одна) пептидных связей в гомодимере может быть замещено другими связями. В качестве более конкретного примера предусматривается, что в некоторых вариантах осуществления ограниченное число аминокислот в гомодимере (например, до трех, до двух или только одна из аминокислот) может быть замещено аминокислотами в D-форме без отмены преимущественных фармакологических свойств гомодимера.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые производные, используемые в изобретении, включают мономеры, каждый из которых содержит не более трех, не более двух или только одну аминокислотную замену относительно мономеров гомодимера.

Также предусматривается, что в некоторых вариантах осуществления (i) ограниченное число (например, до шести, до пяти, до четырех, до трех, до двух или только один) дополнительных атомов может быть добавлено в первичную структуру гомодимера; (ii) ограниченное число (например, до шести, до пяти, до четырех, до трех, до двух или только одна) дополнительных химических групп может быть добавлено в первичную структуру гомодимера и/или (iii) ограниченное число (например, до трех, до двух или только одна) дополнительных аминокислот может быть добавлено в первичную структуру гомодимера.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые производные, используемые в изобретении, содержат мономеры, каждый из которых имеет не более трех, не более двух или только одну дополнительную аминокислоту относительно мономеров гомодимера.

Также предусматривается, что в некоторых вариантах осуществления (i) ограниченное число (например, до шести, до пяти, до четырех, до трех, до двух или только один) атомов в гомодимере может



в изобретении, включают мономеры, каждый из которых содержит (1) не более одной аминокислотной замены относительно мономеров гомодимера; и (2) дополнительные аминокислоты отсутствуют относительно мономеров гомодимера. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые производные, используемые в изобретении, включают мономеры, каждый из которых содержит (1) не более одной аминокислотной замены относительно мономеров гомодимера; и (2) аминокислотные делеции отсутствуют относительно мономеров гомодимера. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые производные, используемые в изобретении, включают мономеры, каждый из которых содержит (1) не более одной аминокислотной замены относительно мономеров гомодимера; (2) дополнительные аминокислоты отсутствуют относительно мономеров гомодимера; и (3) аминокислотные делеции отсутствуют относительно мономеров гомодимера.

Предусматривается, что ограниченное число аминокислотных модификаций (то есть ограниченное число аминокислотных замен, добавлений и/или делеции) может быть сделано в первичной структуре гомодимера с образованием фармацевтически приемлемых производных гомодимера без отмены преимущественных фармакологических свойств гомодимера, описанных здесь.

Также предусматривается, что в некоторых вариантах гомодимер может быть химически модифицирован посредством ковалентного присоединения дополнительной группы к первичной структуре гомодимера без отмены преимущественных фармакологических свойств гомодимера.

Присоединение липидов (таких как жирные кислоты) представляет собой химическую модификацию, используемую в данной области, для улучшения фармакологических свойств пептидных лекарственных средств. В некоторых вариантах ни один из мономеров в гомодимере не присоединен к липидной группе, то есть в некоторых вариантах гомодимер не липидизирован. Было показано, что гомодимер является удивительно эффективным без такой химической модификации. Однако предусматривается, что терапевтическая эффективность гомодимера может быть повышена посредством липидирования одного или обоих мономеров в гомодимере, и, следовательно, в некоторых вариантах осуществления один или оба мономера липидизированы.

Присоединение полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) является еще одной химической модификацией, используемой в данной области для улучшения фармакологических свойств пептидных лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления ни один из мономеров в гомодимере не присоединен к ПЭГ-группе, то есть в некоторых вариантах гомодимер не является ПЭГилированным. Показано, что гомодимер является удивительно эффективным без такой химической модификации. Однако предусматривается, что терапевтическая эффективность гомодимера может быть повышена посредством ПЭГилирования одного или обоих мономеров в гомодимере, и, следовательно, в некоторых вариантах осуществления один или оба мономера ПЭГилированы.

Гликозилирование является еще одной химической модификацией, используемой в данной области для улучшения фармакологических свойств пептидных лекарственных средств. В некоторых вариантах ни один из мономеров не присоединен к моносахариду или полисахариду, то есть в некоторых вариантах гомодимер не является гликозилированным. Было показано, что гомодимер является удивительно эффективным без такой химической модификации. Однако предусматривается, что терапевтическая эффективность гомодимера может быть повышена посредством гликозилирования одного или обоих мономеров в гомодимере, и, следовательно, в некоторых вариантах осуществления один или оба мономера являются гликозилированными.

**Фармацевтические композиции.**

После получения и очистки соответственно до требуемой степени чистоты гомодимер обычно формулируют в фармацевтическую композицию, объединением его с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Однако в некоторых вариантах осуществления гомодимер может вводиться один без фармацевтически приемлемого эксципиента, т.е. упаковываться в виде лекарственного продукта в отсутствие любых фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления гомодимер является единственным ингредиентом, который вводится пациенту, то есть гомодимер упаковывается в виде лекарственного продукта в отсутствие любых других ингредиентов. Когда используют эксципиент, то изобретение предусматривает применение фармацевтических композиций, содержащих функциональные эксципиенты и/или нефункциональные эксципиенты, как поясняется здесь в другом месте.

Изобретение включает применение гомодимера в качестве активного ингредиента. Как здесь используется, термин "активный ингредиент" относится к любому компоненту лекарственного продукта, который обеспечивает фармакологическую активность или другой прямой эффект в лечении или профилактике целевого заболевания или состояния. В некоторых вариантах гомодимер применяют в качестве единственного ингредиента лекарственного продукта, который вводят пациенту-млекопитающему. В некоторых вариантах гомодимер применяют в качестве единственного активного ингредиента в лекарственном продукте, который вводят пациенту-млекопитающему. В еще других вариантах осуществления лекарственный продукт, который вводят пациенту-млекопитающему, включает гомодимер совместно с одним или более другими активными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления лекарственный продукт, содержащий гомодимер, вводят пациенту-млекопитающему совместно с отдельным



лекарственным продуктом, содержащим один или более других активных ингредиентов для комбинированной терапии, как пояснено здесь в другом месте.

Как здесь используется, термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей гомодимер в качестве активного ингредиента, в ассоциации с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и необязательно в ассоциации с одним или более другими активными ингредиентами, и этим не ограничивается готовая лекарственная форма (лекарственный продукт), которую вводят пациенту.

Как здесь используется, термин "лекарственный продукт" относится к готовой лекарственной форме, которая содержит гомодимер в качестве активного ингредиента, необязательно в ассоциации с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или необязательно в ассоциации с одним или более другими активными ингредиентами, который вводят пациенту.

Эксципиенты.

Как здесь используется, термин "эксципиент" относится к любым компонентам лекарственного продукта, отличным от активного ингредиента(ов). Таким образом, термин "эксципиент" относится к любым компонентам лекарственного продукта, которые не обеспечивают фармакологической активности или другого прямого эффекта на целевое заболевание или состояние.

"Фармацевтически приемлемый" эксципиент представляет эксципиент, который совместим с другими компонентами композиции и который не является вредным для пациента-млекопитающего (например, он не является токсичным). Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает эксципиенты, подходящие для применения в ветеринарии, а также эксципиенты, подходящие для применения человеку.

Подходящие эксципиенты для применения у людей описаны в самых последних изданиях Remington: The Science and Practice of Pharmacy и Aulton's Pharmaceutics: Design and Manufacture of Medicines, представляющих обычные справочные издания. Примеры типов эксципиентов включают наполнители, заполнители, разбавители, смачивающие агенты, растворители, эмульгаторы, консерванты, вкусовые вещества, усилители всасывания, биоадгезивы, такие как мукоадгезивы, ингибиторы ферментов, матрицы для замедленного высвобождения и красители и другие.

"Функциональные" и "нефункциональные" эксципиенты.

Изобретение предусматривает применение фармацевтических композиций, содержащих функциональные эксципиенты и/или нефункциональные эксципиенты.

Как здесь используется, термин "функциональный эксципиент" относится к эксципиенту, который функционирует с повышением фармакологической активности гомодимера, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом. "Функциональный эксципиент" может дополнительно улучшить производство, транспортировку, хранение и/или введение лекарственного продукта.

Термин "функциональный эксципиент" относится не только к любому эксципиенту, который был специально разработан, адаптирован или выбран для повышения фармакологической активности гомодимера, и не только к любому эксципиенту, который признан в данной области как повышающий фармакологическую активность терапевтических пептидов, но и к любому эксципиенту, который по своей природе повышает фармакологическую активность гомодимера, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом.

"Нефункциональный эксципиент" представляет собой любой эксципиент, который не является функциональным эксципиентом, как здесь определено. Следовательно, как здесь используется, "нефункциональный эксципиент" представляет собой любой эксципиент, который не функционирует с повышением фармакологической активности гомодимера, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом, но "нефункциональный эксципиент" может улучшить производство, транспортировку, хранение и/или введение гомодимера.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гомодимер формулируют или вводят в фармацевтической композиции в отсутствие любых "функциональных" эксципиентов. В этих вариантах осуществления гомодимер необязательно формулируют или вводят в композиции, которая содержит один или более "нефункциональных" эксципиентов. Гомодимер можно формулировать или вводить в фармацевтической композиции, которая содержит только "нефункциональные" эксципиенты в дополнение к активному ингредиенту(там). В этих вариантах осуществления небольшие количества функциональных эксципиентов могут присутствовать в композициях, которые вводятся пациенту-млекопитающему, при условии, что они не присутствуют в количестве, достаточном для повышения фармакологической активности гомодимера.

В еще одних вариантах осуществления настоящего изобретения гомодимер формулируют или вводят в присутствии одного или более "функциональных" эксципиентов в количествах, достаточных для повышения фармакологической активности гомодимера.

В еще одних вариантах осуществления композиции, используемые в изобретении, содержат один или более функциональных эксципиентов и один или более нефункциональных эксципиентов.

С удивлением было обнаружено, что гомодимер является терапевтически эффективным при трансмукозальном введении пациентам-млекопитающим (в частности, человеку), когда он составлен без лю-

бых функциональных эксципиентов, которые повышают биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гомодимер формулируют или вводят в отсутствие любых функциональных эксципиентов, которые повышают биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом. В этих вариантах осуществления гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при оральном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при пероральном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при интраоральном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при интраназальном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при интраназальном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при интравагинальном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при ректальном введении. В этих вариантах осуществления эксципиенты, которые отсутствуют в композиции, аналогично не являются любым эксципиентом, который был специально разработан, адаптирован или выбран для повышения биодоступности гомодимера при трансмукозальном введении, или любым эксципиентом, который известен в данной области как повышающий биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении, а также любым эксципиентом, который по своей природе повышает биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом. Аналогично небольшие количества таких функциональных эксципиентов могут присутствовать в композициях, которые вводят пациенту-млекопитающему, при условии, что они не присутствуют в количестве, достаточном для повышения биодоступности гомодимера при трансмукозальном введении. Типы функциональных эксципиентов, обычно используемых в данной области для повышения биодоступности пептидных лекарственных препаратов при трансмукозальном введении, включают, не ограничиваясь этим, усилители всасывания (также известные как усилители проницаемости или усилители проникновения, например, соли желчных кислот и желчные кислоты, жирные кислоты, поверхностно-активные вещества, ацилкарнитины, фосфолипиды, циклодекстрины, катионогенные или анионогенные полимеры, тиолированные полимеры, синтетические пептиды и тому подобное), биоадгезивы, такие как мукоадгезивы (например, хитозан и его производные, такие как триметилхитозан и тиолированный хитозан, пектин, альгинат и его производные, такие как альгинат натрия, производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксизтилцеллюлоза, метилцеллюлоза (МС) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ-Na), гиалуроновая кислота, поликарбофил, карбопол/карбомер, камеди, такие как ксантановая камедь, гуаровая камедь, гидроксипропил-гуаровая камедь и каррагинан, и различные сополимеры (например, поли(гидроксизтилметакрилат) и тому подобное), носители в виде частиц (т.е. полимерные или липидные микрочастицы, полимерные или липидные наночастицы, микроэмульсии липидов, липосомы и т.п.) и ковалентно или нековалентно связанные молекулы транспортеров (например, пептиды, проникающие в клетки, такие как L-пенетрин и тому подобное).

В некоторых вариантах осуществления один или более из вышеуказанных типов функциональных эксципиентов специально исключаются из применения в фармацевтических композициях. Например, в некоторых вариантах осуществления гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любых усилителей всасывания и, в частности, любых усилителей всасывания при мукозальном введении. Гомодимер также можно формулировать или вводить в отсутствие любых биоадгезивов, например в отсутствие любых мукоадгезивов. Гомодимер также можно формулировать или вводить в отсутствие ковалентно или нековалентно связанных молекул транспортера. Гомодимер также можно формулировать или вводить в отсутствие любых усилителей всасывания, биоадгезивов и ковалентно или нековалентно связанных молекул транспортера. В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в отсутствие любого эксципиента, выбранного из усилителей всасывания (также известных как усилители проницаемости или усилители проникновения, например, соли желчных кислот и желчные кислоты, жирные кислоты, поверхностно-активные вещества, ацилкарнитины, фосфолипиды, циклодекстрины, катионогенные или анионогенные полимеры, тиолированные полимеры, синтетические пептиды и тому подобное), биоадгезивов, таких как мукоадгезивы (например, хитозан и его производные, такие как триметилхитозан и тиолированный хитозан, пектин, альгинат и его производные, такие как альгинат натрия, производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксизтилцеллюлоза, метилцеллюлоза (МС) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ-Na), гиалуроновая кислота, поликарбофил, карбопол/карбомер, камеди, такие как ксантановая смола, гуаровая камедь, гидроксипропилгуаровая камедь и каррагинан; и различные сополимеры (например, поли(гидроксизтилметакрилат) и тому подобное), носителей в виде частиц (например, полимерные или липидные микрочастицы, полимерные или липидные наночастицы, микроэмульсии липидов, липосомы и

т.п.) и ковалентно или нековалентно связанных молекул транспортеров (например, пептиды, проникающие в клетки, такие как L-пенетрин и тому подобное).

Однако предусматривается, что терапевтическую эффективность гомодимера можно повысить за счет применения функционального эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом. Следовательно, в еще одних вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в присутствии одного или более функциональных эксципиентов, которые повышают биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении, когда гомодимер вводят пациенту-млекопитающему совместно с эксципиентом. В этих вариантах осуществления гомодимер можно формулировать или вводить в присутствии одного или более эксципиентов, которые повышают биодоступность гомодимера при пероральном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в присутствии одного или более эксципиентов, которые повышают биодоступность гомодимера при пероральном введении. Гомодимер можно формулировать или вводить в присутствии одного или более эксципиентов, которые повышают биодоступность гомодимера интраоральным введением. Типы функциональных эксципиентов, обычно используемых для повышения биодоступности при трансмукозальном введении (например, оральном, пероральном или интраоральном) пептидных лекарственных средств, включают эксципиенты, которые были описаны выше.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в отсутствие любого функционального эксципиента, который повышает биостабильность гомодимера, когда гомодимер вводят совместно с эксципиентом (например, в отсутствие любого функционального эксципиента, который защищает гомодимер от деградации под действием ферментов, например пептидаз или протеаз). В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в отсутствие ингибитора ферментов, такого как ингибитор пептидаз или протеаз (например, в отсутствие бацитрацина, нафамостата мезилата, камостата мезилата и/или глихолата натрия, апротинина, бестатина, пепстатина, PMSF, лейпептина и тому подобное).

Однако предусматривается, что терапевтическую эффективность гомодимера можно повысить применением функционального эксципиента, который повышает биостабильность гомодимера, когда гомодимер вводят совместно с эксципиентом (например, в присутствии любого функционального эксципиента, который защищает гомодимер от деградации под действием ферментов, например пептидаз или протеаз). Следовательно, в еще одних вариантах осуществления гомодимер можно формулировать или вводить в композиции, содержащей один или более ингибиторов ферментов, таких как ингибитор пептидаз или протеаз (например, в присутствии бацитрацина, нафамостата мезилата, камостата мезилата и/или глихолата натрия, апротинина, бестатина, пепстатина, PMSF, лейпептина и тому подобное).

Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любых функциональных эксципиентов, которые обладают адьювантными свойствами. Например, гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любых минеральных солей (например, солей алюминия), масляных эмульсий, сапонинов, виросом или вирусоподобных частиц, бактериальных и микробиологических производных (например, бактериальных токсоеидов), полимерных микрочастиц, липосом, мурамиловых пептидов или производных имидазохинолона.

Однако предусматривается, что терапевтическую эффективность гомодимера можно повысить применением адьюванта. Следовательно, в еще одних вариантах осуществления гомодимер можно формулировать или вводить в композиции, содержащей один или более адьювантов, таких как один или более типов адьювантов, указанных выше.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в отсутствие любого функционального эксципиента, который повышает биостабильность гомодимера, и в отсутствие любого эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении (оральном, интраоральном или пероральном) (и необязательно также в отсутствие любых функциональных эксципиентов, которые обладают адьювантными свойствами).

В еще одних вариантах осуществления гомодимер можно формулировать или вводить в присутствии функционального эксципиента, который повышает биостабильность гомодимера, и в присутствии эксципиента, который повышает биодоступность гомодимера при трансмукозальном введении (оральном, интраоральном или пероральном) (и необязательно также в присутствии одного или более функциональных эксципиентов, которые обладают адьювантными свойствами).

Фармацевтические композиции, используемые в изобретении, получают приведением соответствующего количества гомодимера в ассоциацию с соответствующими количествами одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, например, смешиванием. Таким образом, изобретение обеспечивает способ получения фармацевтической композиции, включающий приведение соответствующего количества гомодимера в ассоциацию с соответствующими количествами одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов (например, смешиванием), гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров. В этих вариантах осуществления способ необяза-

тельно включает или не включает приведение гомодимера в ассоциацию с любым из типов эксципиентов или определенных эксципиентов, описанных выше, соответствующим образом для получения соответствующей фармацевтической композиции.

Как описано здесь в другом месте, гомодимер в некоторых вариантах осуществления можно вводить один без фармацевтически приемлемого эксципиента, т.е. упаковывать в виде лекарственного продукта в отсутствие любого эксципиента. Таким образом, изобретение обеспечивает способ получения лекарственного продукта, включающий упаковку соответствующего количества гомодимера в виде лекарственного продукта в отсутствие любых фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления гомодимер является единственным ингредиентом, который вводится пациенту, то есть гомодимер упаковывается в виде лекарственного продукта в отсутствие любых других ингредиентов. Таким образом, изобретение также обеспечивает способ получения лекарственного продукта, включающий упаковку соответствующего количества гомодимера в виде лекарственного продукта в отсутствие любых других ингредиентов.

#### Стерильность.

Лекарственные продукты, используемые в изобретении, могут быть стерильными, но применение стерильного лекарственного продукта не всегда может быть важным в зависимости от пути введения, и применение нестерильного лекарственного продукта может быть преимущественным за счет снижения нагрузки во время производства, транспортировки, хранения и введения. Тщательная проверка стерильности не всегда требуется, и специалист в данной области знает об обстоятельствах, при которых тщательная проверка стерильности является подходящей или необходимой. Специалистам в данной области также известны соответствующие методы стерилизации. В некоторых вариантах осуществления лекарственные продукты, используемые в изобретении, являются нестерильными. В других вариантах осуществления лекарственные продукты, используемые в изобретении, являются стерильными. Под термином "стерильный" здесь понимается отсутствие живых микроорганизмов, что определяют с помощью обычных методов анализа. Термин "нестерильный" означает любой лекарственный продукт, который не является стерильным.

#### Пути введения.

После получения лекарственного продукта гомодимер вводят пациенту-млекопитающему. Изобретение относится к трансмукозальному введению гомодимера и в предпочтительных вариантах осуществления к введению гомодимера всасыванием через слизистую ротовой полости или желудочно-кишечного тракта.

Как здесь используется, термин "трансмукозальное введение" относится к введению через одну или более поверхностей слизистых оболочек и включает всасывание гомодимера через слизистые оболочки ротовой полости (например, буккальную и сублингвальную), желудочно-кишечного тракта, носа, легких, влагалища и прямой кишки.

Предпочтительно гомодимер вводят орально для всасывания через слизистую оболочку ротовой полости или слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах осуществления введение пептида осуществляют пероральным введением. В альтернативных вариантах осуществления введение пептида проводится интраоральным введением. Буккальная и сублингвальная доставка являются предпочтительными путями интраорального введения.

Как здесь используется, термин "оральное введение" (или "введение орально") относится к введению внутрь или через рот и охватывает как "пероральное" введение, так и "интраоральное" введение. Как здесь используется, термин "пероральный" относится к введению, при котором гомодимер проглатывается и проходит через рот в желудочно-кишечный тракт, чтобы всасаться главным образом через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (GI). Как здесь используется, термин "интраоральный" относится к всасыванию гомодимера из самой ротовой полости через слизистую оболочку полости рта (например, через буккальный, лингвальный, сублингвальный и сублабиальный пути). Как здесь используется, термин "буккальный" относится к введению, направленному к щеке, изнутри рта, через слизистые оболочки, выстилающие щеки (то есть через буккальную слизистую). Как здесь используется, термин "сублингвальный" относится к введению под язык, через слизистые оболочки, выстилающие дно ротовой полости под языком (то есть через сублингвальную слизистую оболочку).

В еще одних вариантах осуществления гомодимер можно вводить через слизистую оболочку носа, легких, влагалища или прямой кишки, то есть изобретение также предусматривает интраназальное, пульмонарное, интравагинальное или ректальное введение гомодимера и описанных здесь композиций. В некоторых вариантах осуществления гомодимер можно использовать для лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента-млекопитающего интраназальным введением, то есть введением через слизистую оболочку носа. В некоторых вариантах осуществления гомодимер можно использовать для лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента-млекопитающего пульмонарным введением, то есть введением через слизистую оболочку легких. В некоторых вариантах осуществления гомодимер можно использовать для лечения или профилактики заболевания или состояния у пациента-млекопитающего интравагинальным введением, то есть введением через слизистую оболочку влагалища. В некоторых вариантах гомодимер можно использовать для лечения или профилактики заболевания или

состояния у пациента-млекопитающего ректальным введением, то есть введением через слизистую оболочку прямой кишки. Полагается, что удивительные результаты, представленные здесь для оральной доставки гомодимера, относятся также к введению гомодимера через слизистую оболочку носа, легких, влагалища и прямой кишки, например, за счет сходства структуры и свойств различных слизистых оболочек (например, сходства в эпителиальных клеточных слоях различных слизистых оболочек). Фактически, в некоторых отношениях оральная доставка пептидных лекарственных препаратов считается более сложной, чем доставка через слизистую оболочку носа, легких, влагалища или прямой кишки (например, за счет различий в площадях поверхности и барьерных свойствах различных слизистых оболочек, например, см. табл. 3.4. в *Delivery Technologies for Biopharmaceuticals: Peptides, Proteins, Nucleic Acids and Vaccines*, Jorgensen & Nielsen, 2009).

Дозы, лекарственные формы и режимы введения.

Дозы.

Изобретение требует введения терапевтически эффективного количества или профилактически эффективного количества гомодимера пациенту-млекопитающему. Как здесь используется, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству гомодимера, достаточному для лечения целевого заболевания или состояния. Как здесь используется, термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству гомодимера, достаточному для профилактики целевого заболевания или состояния. Термин "пациент-млекопитающее" имеет его обычное значение и включает мышей, крыс, морских свинок, хомяков, кроликов, собак, кошек, овец, коз, лошадей, свиней, людей и приматов, отличных от человека, таких как обезьяны и шимпанзе. Предусматривается как клиническое применение в ветеринарии, так и клиническое применение в гуманной медицине гомодимера и композиций, описанных здесь. В предпочтительных вариантах осуществления пациентом-млекопитающим является пациент-человек. Термин "пациент-человек" относится к любому человеку, нуждающемуся в терапии, который может получить положительный эффект от введения гомодимера. Предусматривается также применение гомодимера для лечения или профилактики заболевания или состояния у птиц.

Точное эффективное количество для пациента-человека может зависеть от тяжести патологического состояния, общего состояния здоровья пациента, возраста, массы тела и пола пациента, рациона питания, времени и частоты введения, комбинации(й) лекарственных средств, реакционной чувствительности и толерантности/ответа на лечение. Методы определения пригодных доз для применения у людей известны в данной области техники, и предпочтительные количества могут быть определены клиницистом с помощью обычного экспериментирования. Терапевтически эффективные дозы можно установить первоначально в тестах на клеточной культуре или на моделях мелких лабораторных животных.

Обычно эффективная доза для пациента-человека составляет от 0,0001 до 50 мг/кг, например от 0,001 до 10 мг/кг, от 0,005 до 5 мг/кг или от 0,0075 до 2,5 мг/кг, например от 0,001 или от 0,005 до 2, до 1,5, до 1,0, до 0,5 или до 0,25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления гомодимер можно вводить в дозе от 0,001 до 2 мг/кг, в дозе от 0,005 до 2 мг/кг или в дозе от 0,005 до 1 мг/кг. Было показано, что композиции, содержащие гомодимер в дозах примерно 0,03 мг/кг, обеспечивают полезные терапевтические эффекты у пациентов (см. приведенные здесь примеры) без проявления существенных нежелательных побочных эффектов. Предусматривается, что в изобретении могут быть использованы более низкие дозы, эквивалентные дозы или более высокие дозы гомодимера. Таким образом, предпочтительные дозы могут составлять по меньшей мере 0,001 мг/кг, по меньшей мере 0,002 мг/кг, по меньшей мере 0,003 мг/кг, по меньшей мере 0,004 мг/кг, по меньшей мере 0,005 мг/кг, по меньшей мере 0,006 мг/кг, по меньшей мере 0,007 мг/кг, по меньшей мере 0,008 мг/кг, по меньшей мере 0,009 мг/кг, по меньшей мере 0,01 мг/кг, по меньшей мере 0,015 мг/кг, по меньшей мере 0,02 мг/кг, по меньшей мере 0,03 мг/кг, по меньшей мере 0,04 мг/кг или по меньшей мере 0,05 мг/кг гомодимера. Предпочтительные дозы могут также включать дозы ниже 1 мг/кг, ниже 0,9 мг/кг, ниже 0,8 мг/кг, ниже 0,7 мг/кг, ниже 0,6 мг/кг или ниже 0,5 мг/кг гомодимера.

Эффективные дозы для пациента-человека могут составлять от 0,007 до 3500 мг, например от 0,07 до 700 мг, от 0,35 до 350 мг или от 0,525 до 175 мг, например 0,1 мг, или от 0,35 до 140, 105, 70, 35, 17,5, 15, 12,5, 10, 7,5 или 5 мг. В некоторых вариантах осуществления гомодимер применяют в количестве от 0,1 до 10 мг на дозу, от 0,35 до 10 мг на дозу или от 0,35 до 5 мг на дозу. Было показано, что композиции, содержащие гомодимер в дозах примерно 2 мг, обеспечивают полезные терапевтические эффекты у пациентов (см. приведенные здесь примеры) без проявления существенных нежелательных побочных эффектов.

Лекарственные формы.

"Лекарственная форма" представляет собой физическую форму, в которой препарат производится и распространяется в виде лекарственного продукта, такого как таблетка, капсула или инъекционный препарат. Для применения в изобретении предусмотрены различные лекарственные формы.

Лекарственные продукты, содержащие гомодимер, предпочтительно находятся в лекарственной форме, пригодной для орального применения, например, в виде таблеток, пастилок, лекарственных леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Любое подходящее съедобное вещество можно использовать

в лекарственных продуктах по изобретению. Лекарственные продукты, предназначенные для орального применения, могут быть получены с использованием любого метода, известного в данной области, для изготовления лекарственных продуктов, и такие продукты могут содержать один или более агентов, таких как подслащивающие агенты, вкусовые вещества, окрашивающие агенты и консерванты, например, для обеспечения стабильных при хранении и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат гомодимер в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для изготовления таблеток. Такие эксципиенты могут представлять, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например крахмал, желатин или аравийская камедь, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты оболочками известными способами для замедления распадаемости и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечивают пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для временной задержки, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Таблетки также могут быть покрыты оболочками для получения осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения.

Композиции для орального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где гомодимер смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где гомодимер смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют в капсуле с энтеросолюбильной оболочкой для перорального введения (например, как описано в приведенных здесь примерах).

Водные суспензии содержат гомодимер в смеси с эксципиентами, подходящими для приготовления водных суспензий. Такие эксципиенты представляют суспендирующие агенты, например натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять встречающийся в природе фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида и жирных кислот, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида и длинноцепочечных алифатических спиртов, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида и частичных эфиров, образованных из жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида и частичных эфиров, полученных из жирных кислот и ангидридов гекситола, например полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более вкусовых агентов и один или более подслащивающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть приготовлены суспендированием гомодимера в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

Подслащивающие агенты, такие как указанные выше, и вкусовые агенты могут быть добавлены для обеспечения приятного на вкус препарата для орального введения. Композиции могут быть законсервированы добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для приготовления водной суспензии добавлением воды, обеспечивают гомодимер в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются вещества, которые были упомянуты выше. Также могут присутствовать дополнительные эксципиенты, например подслащивающие, вкусовые и окрашивающие агенты.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер готовят в виде порошка для интраорального введения (например, как описано в приведенных здесь примерах). Порошкообразные композиции, подходящие для интраорального введения, включают пакеты-саше, содержимое которых можно высыпать под язык.

Композиции, пригодные для орального введения, могут быть сконструированы для доставки гомодимера немедленным высвобождением или с замедленной скоростью высвобождения, при этом профиль высвобождения может быть замедленным, пульсированным, контролируемым, непрерывным или замедленным и непрерывным или иным образом модифицированным, который оптимизирует терапевтическую эффективность гомодимера.

Композиции, подходящие для доставки гомодимера с замедленной скоростью, известны в данной области и включают полимеры для обеспечения медленного высвобождения, которые могут быть составлены с гомодимером для контроля его высвобождения. Примеры замедляющих скорость высвобождения полимеров включают деградируемые и недеградируемые полимеры, которые могут использоваться для высвобождения гомодимера путем диффузии или сочетания диффузии и эрозии поли-

мера. Примеры замедляющих скорость высвобождения полимеров включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу и натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

Композиции, пригодные для немедленного высвобождения, включают быстрорастворимые системы доставки лекарственных препаратов, такие как тонкие пленки, быстрорастворимые таблетки (FDT) и другие известные лекарственные формы, которые можно поместить во рту, например, под языком. Следовательно, в некоторых вариантах гомодимер формулируют для интраорального введения с использованием быстрорастворимой системы для интраоральной доставки лекарственного средства.

Гомодимер может быть формулирован в форме микрочастиц или наночастиц, например биodeградируемых полимерных частиц, где гомодимер адсорбирован на поверхности частиц или захвачен внутри полимерной матрицы частиц. Свойства таких микрочастиц и наночастиц и способ, с помощью которого гомодимер ассоциируется с частицами, можно корректировать, используя методы, известные специалисту в данной области техники, для того, чтобы адаптировать свойства высвобождения гомодимера из композиции.

Фармацевтические композиции, используемые в изобретении, также могут находиться в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может представлять растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин или их смеси. Пригодными эмульгирующими агентами могут быть встречающиеся в природе камеди, например аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, например соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или частичные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных частичных эфиров и этиленоксида, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подслащивающие и вкусовые агенты.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подслащивающими агентами, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие композиции могут также содержать обволакивающие средства, консервант, вкусовой и окрашивающий агенты.

В некоторых вариантах гомодимер формулируют или вводят с наполнителем, например углеводным наполнителем (таким как маннит, мальтоза, сахароза, лактоза, трегалоза, декстран, сорбит, целлюлоза и тому подобное) в качестве эксципиента. В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят с наполнителем, например углеводным наполнителем (таким как маннит, мальтоза, сахароза, лактоза, трегалоза, декстран, сорбит, целлюлоза и т.п.) в качестве единственного эксципиента. В некоторых вариантах гомодимер формулируют или вводят с маннитом в качестве эксципиента или с маннитом в качестве единственного эксципиента.

Режимы дозирования.

Лечение пациента-млекопитающего гомодимером может состоять из схемы с разовой дозой или с многочисленными дозами, и каждая отдельная доза может состоять из одной лекарственной формы или нескольких лекарственных форм. Лекарственные формы, используемые в изобретении, могут быть представлены в контейнерах с одной или многими дозами.

Гомодимер можно вводить с любой подходящей частотой дозирования. Например, гомодимер можно вводить один раз в день или более чем один раз в день (например, 2 или 3 раза в день). Гомодимер можно вводить один раз в неделю или более чем один раз в неделю (например, 2 или 3 раза в неделю). Гомодимер можно вводить один раз в месяц или более чем один раз в месяц (например, 2 или 3 раза в месяц).

Гомодимер можно вводить первоначально в нагрузочной дозе или частоте и затем в поддерживающей дозе, где нагрузочная доза или частота отличаются от поддерживающей дозы или частоты.

Специалист в данной области может определить подходящий режим дозирования с помощью обычных клинических исследований. Следует понимать, что конкретный режим дозирования для любого конкретного пациента-человека может варьироваться и будет зависеть от множества факторов, включая, среди прочего, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, способ и время введения, тяжесть конкретного патологического состояния и лечение, которому подвергается пациент.

Терапевтические и профилактические применения гомодимера.

Изобретение включает лечение или профилактику заболевания или состояния у пациента-млекопитающего введением гомодимера пациенту-млекопитающему. Как здесь используется, термины "лечение" и "профилактика" относятся к оказанию воздействия на организм пациента-млекопитающего с целью получения требуемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Термин "лечение" относится к ослаблению последствий развившегося заболевания или состояния, независимо от того, поставлен диагноз или нет. Термин "профилактика" относится к задержке или остановке развития заболевания или состояния у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого заболевание еще не развилось. Термины "проводить введение" и "введение" следует понимать как обеспечение гомодимера пациенту-млекопитающему любым подходящим способом.

Заболевания, которые подходят для лечения или профилактики с использованием гомодимера, включают расстройства, которые описаны и приведены в качестве примера в WO 2007/017686. Гомоди-

мер можно использовать в лечении или профилактике заболеваний или состояний, характеризующихся гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, непереносимостью глюкозы (например, ассоциированной с аномальным ответом в оральном тесте толерантности к глюкозе, OGTT) и/или инсулинорезистентностью, или в лечении или профилактике любых заболеваний или состояний, которые вызваны или обостряются гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью. Гомодимер можно применять в лечении или профилактике гиперинсулинемии и/или гиперглюкагонемии. Гомодимер можно применять в лечении или профилактике диабета. Гомодимер можно применять в лечении или профилактике диабета 1 типа. Гомодимер можно применять в лечении или профилактике диабета 2 типа. Гомодимер можно применять в лечении или профилактике осложнений, связанных с диабетом, например диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии или диабетической нефропатии. Эти заболевания и состояния приводятся в качестве примера и не являются исчерпывающими. Другие заболевания, которые подходят для лечения или профилактики с использованием гомодимера, включают расстройства, которые описаны в WO 2007/017686.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер применяют в лечении или профилактике диабета (включая диабет 1 типа и 2 типа) у людей посредством трансмукозального введения.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер применяют в лечении или профилактике диабета (включая диабет 1 типа и 2 типа) у людей посредством орального введения.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер применяют в лечении или профилактике диабета (включая диабет 1 типа и 2 типа) у людей посредством перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления гомодимер используется в лечении или профилактике диабета (включая диабет 1 типа и 2 типа) у людей посредством интраорального введения, такого как буккальное или сублингвальное введение.

Монотерапия и комбинированная терапия.

Как описано здесь в другом месте, гомодимер можно использовать в качестве единственного активного ингредиента лекарственного продукта, который вводится пациенту-млекопитающему. Следовательно, гомодимер можно формулировать или вводить в качестве единственного активного ингредиента фармацевтической композиции, которая вводится пациенту-млекопитающему. Другими словами, гомодимер может быть составлен в виде лекарственного продукта, который не содержит других активных ингредиентов в дополнение к гомодимеру.

Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого другого пептидного активного ингредиента, например формулировать или вводить в фармацевтической композиции, которая не содержит любого другого пептидного активного ингредиента. Например, гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого пептида, содержащего или состоящего из аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 2 (NIYPSDSYTNYNQKFKD) или SEQ ID NO: 3 (CNIYPSDSYTNYNQKFKD), или любого его мультимера.

Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого пептида, содержащего или состоящего из аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4 (LRGLLPDY) или SEQ ID NO: 5 (CLRGLLPDY), или любого его мультимера. Гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого пептида, содержащего или состоящего из аминокислотной последовательности, показанной в любой из последовательностей SEQ ID NO: 2-5, или любого его мультимера. Гомодимер можно вводить пациенту-млекопитающему без совместного введения отдельного лекарственного продукта, содержащего любой пептид, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, показанной в любой из последовательностей SEQ ID NO: 2-5, или любой его мультимер.

Однако в других вариантах осуществления гомодимер можно формулировать или вводить в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами. Когда гомодимер вводят в комбинации с другим активным ингредиентом, то гомодимер и другой активный ингредиент предпочтительно вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве, как это подходит. Гомодимер можно вводить одновременно с, до или после другого активного ингредиента, но достаточно близко друг к другу во времени, чтобы обеспечить комбинированный терапевтический эффект. Гомодимер можно вводить отдельно, тем же самым или другим путем введения или вместе в одном и том же лекарственном продукте, что и другой активный ингредиент(ы).

Следовательно, лекарственные продукты, содержащие гомодимер, могут дополнительно содержать один или более других активных ингредиентов, или лекарственные продукты, содержащие гомодимер, могут вводиться вместе с одним или более дополнительными отдельными лекарственными продуктами, содержащими один или более других активных ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, но не формулируют или вводят в лекарственном продукте, который содержит любой пептид, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3, или любой его мультимер. В некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, но не формулируют или вводят в комбинации с любым пептидом, содержащим или состоящим из аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 5, или любым его мультимером. В некоторых



вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, но не формулируют или вводят в комбинации с любым пептидом, содержащим или состоящим из аминокислотной последовательности, показанной в SEQ ID NO: 2-5, или любым его мультимером.

Гомодимер можно формулировать или вводить в комбинации с одним или более другими антидиабетическими агентами. Примеры антидиабетических агентов, которые могут быть пригодны для применения в комбинации с гомодимером, включают бигуаниды (например, метформин или фенформин), ингибиторы глюкозидазы (например, акарбоза или миглитол), инсулины (включая средства, усиливающие секрецию инсулина или сенсibilизаторы инсулина), меглитиниды (например, репаглинид), сульфонилмочевины (например, глимепирид, глибурид, гликлазид, хлорпропамид и глипизид), комбинации бигуанида/глибурида (например, Glucovance®), тиазолидиндионы (например, троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон), агонисты PPAR-альфа, агонисты PPAR-гамма, двойные агонисты PPAR-альфа/гамма, ингибиторы гликогенфосфорилазы, ингибиторы связывающего жирные кислоты белка ( $\alpha 2$ ), ингибиторы DPP-IV, ингибиторы SGLT2 и модуляторы рецептора GLP-1. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления гомодимер формулируют или вводят в комбинации со вторым активным ингредиентом, выбранным из бигуанидов (например, метформина или фенформина), ингибиторов глюкозидазы (например, акарбозы или миглитола), инсулинов (включая средства, усиливающие секрецию инсулина или сенсibilизаторы инсулина), меглитинидов (например, репаглинида), сульфонилмочевин (например, глимепирид, глибурида, гликлазида, хлорпропамида и глипизид), комбинаций бигуанида/глибурида (например, Glucovance®), тиазолидиндионов (например, троглитазона, росиглитазона и пиоглитазона), агонистов PPAR-альфа, агонистов PPAR-гамма, двойных агонистов PPAR-альфа/гамма, ингибиторов гликогенфосфорилазы, ингибиторов связывающего жирные кислоты белка ( $\alpha 2$ ), ингибиторов DPP-IV, ингибиторов SGLT2 и модуляторов рецептора GLP-1.

Другие активные ингредиенты, потенциально применимые в комбинации с гомодимером для лечения или профилактики заболеваний и состояний, описанных здесь, известны специалисту в данной области, и выбор подходящих агентов для применения в комбинированной терапии может быть осуществлен в соответствии с обычными принципами фармацевтической практики. Когда другие активные ингредиенты применяются в комбинации с гомодимером, то их можно использовать, например, в количествах, указанных в Настольном справочнике врача (PDR), или как иначе определено обычным специалистом в данной области.

Общая информация.

Термин "содержащий" охватывает "включающий", а также "состоящий", например композиция, "содержащая" X, может состоять исключительно из X или может включать некоторые дополнительные компоненты, например X+Y.

В настоящей заявке используется стандартный однобуквенный код для аминокислотных остатков. В тех случаях, когда L- или D-форма не указана, то следует понимать, что данная аминокислота имеет природную L-форму.

Здесь описаны различные варианты осуществления изобретения. Очевидно, понятно, что признаки, указанные для любого варианта осуществления, могут быть объединены с другими указанными признаками для обеспечения дополнительных вариантов осуществления.

Во избежание сомнений признаки вариантов осуществления изобретения, описанных выше, обычно будут одинаково применимы к различным аспектам изобретения. Например, должно быть понятно, что композиции, применения и способы, описанные здесь для "гомодимера" (в разделах выше, в которых описаны фармацевтические композиции, пути введения, дозировки, лекарственные формы и режимы дозирования, терапевтическое и профилактическое применение гомодимера и монотерапия и комбинированная терапия), также относятся к "фармацевтически приемлемым производным" гомодимера, при условии, что отсутствует техническая причина, по которой такая интерпретация является неприемлемой, поскольку фармацевтически приемлемые производные гомодимера могут также использоваться в композициях, применениях и способах по изобретению. В качестве дополнительного примера любые признаки, описанные выше только в связи с "композициями", также применимы к применениям и способам по изобретению, при условии, что отсутствует техническая причина, по которой такая интерпретация является неприемлемой. В качестве конкретного примера, если указано, что "гомодимер можно формулировать или вводить в отсутствие любого функционального эксципиента", то это приравнивается к утверждению, что раскрытые здесь способы могут включать "формуляцию или введение гомодимера в отсутствие любых функциональных эксципиентов", и к утверждению, что "фармацевтически приемлемое производное гомодимера можно формулировать или вводить в отсутствие любого функционального эксципиента".

Различные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения будут теперь описаны более подробно в виде примера, с особой ссылкой на конкретные пептиды. Следует принимать во внимание, что модификация деталей может быть осуществлена без отступления от объема изобретения.

### Примеры

Удивительные преимущественные свойства связанного дисульфидом гомодимера, использованного

в изобретении, были впервые установлены в тестах по оценке проникновения гомодимера в ткань, выполненными *in vitro*, с использованием органотипической тканевой модели, полученной из буккальной слизистой оболочки человека, и затем были подтверждены результатами предварительных клинических испытаний у пациентов с диабетом.

Пример 1. Скрининг проникновения гомодимера через ткань буккальной слизистой оболочки человека.

Модель ткани буккальной слизистой оболочки человека использовали для тестирования *in vitro* проникновения ряда связанных дисульфидом гомодимеров.

Получение модели ткани буккальной слизистой оболочки человека.

Модели ткани буккальной слизистой оболочки человека готовили в соответствии со стандартными протоколами поставщика коммерческих реагентов (EpiOral™, MatTek Corporation; подробнее см. <http://www.mattek.com/epioral/applications/drug-delivery>; также см., например, Thakur et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007, 33 (5), pages 513-52). Вкратце, модели тканей готовили в лунках для культивирования тканей 24-луночных планшетов, содержащих внутреннюю лунку (вставку) с микропористой мембранной основой, покрытой препаратом внеклеточного матрикса, на который высевали клетки слизистой оболочки человека. Внутреннюю лунку погружали в рекомендуемую поставщиком бессывороточную культуральную среду, которая проникает через микропористую мембрану для питания клеток, находящихся во вставке. Клетки погружали в культуральную среду на несколько дней после вставки внутренних лунок в лунки для культивирования тканей и проникновения культуральной среды во внутренние лунки в соответствии с рекомендацией поставщика реагентов. Затем вставки, содержащие развивающиеся ткани, поднимали до границы раздела воздух/жидкость, что вызывало стратификацию и дифференцировку клеток. Полученные клеточные культуры буккального эпителия стратифицировались, образовывались трехмерные ткани, содержащие 25-30 клеточных слоев, неороговевшие ядродержащие клетки, простирающиеся до апикальной поверхности, и с гистологией, подобной гистологии нативной ткани буккальной слизистой оболочки человека.

Опыты по оценке проникновения в клетки.

Вставки с культурой ткани буккальной слизистой оболочки переносили из исходных 24-луночных планшетов для культивирования тканей (поддерживали при 4°C в герметичных мешках, содержащих 5% CO<sub>2</sub>) в стерильных условиях в лунки другого 24-луночного планшета, содержащего 1,0 мл рекомендованной поставщиком бессывороточной среды, предварительно нагретой до 37°C. Затем планшет инкубировали в увлажненном термостате при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение одного часа в качестве предварительной уравнивающей процедуры перед нанесением гомодимера.

После извлечения предварительно уравновешенного планшета из термостата всю культуральную среду на поверхности ткани осторожно удаляли и замещали 100 мкл соответствующим образом разбавленного раствора гомодимера в рекомендованной поставщиком бессывороточной культуральной среде (стоковая среда, содержащая гомодимер). Затем планшет инкубировали еще 30 мин при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Планшет извлекали из термостата, и образцы супернатанта отбирали сверху клеток, внутри вставки и анализировали ВЭЖХ. Основные площади пиков каждого тестируемого пептида в супернатантах сравнивали с соответствующими площадями пиков тестируемых пептидов в соответствующих образцах до инкубации, т.е. стоковой среды, содержащей гомодимер.

В табл. 1 представлен предварительный анализ проникновения в клетки трех гомодимеров из связанных дисульфидом мономерных пептидов (гомодимеры А-С).

Таблица 1  
Скрининг по оценке проникновения растворов трех пептидов в ткань буккальной слизистой оболочки

Гомодимер	Площадь пиков по данным ВЭЖХ пептидов в растворе		Проникновение гомодимера (%)
	До нанесения гомодимера	После нанесения гомодимера	
А	5398	4439	17,7
В	2023	2396	0
С	4142	243	94,1

Гомодимер А представляет собой гомодимер из связанных дисульфидом мономерных пептидов, состоящих из последовательности CNIYPSDSYTNYNQKFKD (SEQ ID NO: 3).

Гомодимер В представляет гомодимер из связанных дисульфидом мономерных пептидов, состоящих из последовательности CLRGLLPDY (SEQ ID NO: 5).

Гомодимер С представляет гомодимер из связанных дисульфидом мономерных пептидов, состоящих из последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1).

Результаты данных экспериментов показывают, что гомодимер А проявляет низкое проникновение (абсорбцию) через поверхность ткани буккальной слизистой оболочки человека, в то время для гомодимера В проникновение через поверхность ткани буккальной слизистой оболочки человека полностью отсутствовало в экспериментальных условиях. Полагается, что небольшое увеличение площади пика после нанесения гомодимера В является результатом присутствия продуктов деградации гомодимера В.

В противоположность полученные результаты дают основание предположить, что гомодимер С эффективно проникает через поверхность буккальной слизистой оболочки человека.

Дальнейшие эксперименты аналогичного типа проводили с гомодимером С, результаты которых представлены в табл. 2.

Результаты этих дальнейших экспериментов подтвердили удивительный результат для гомодимера С, приведенный в табл. 1. Согласно с предварительными экспериментами, в этих дальнейших экспериментах гомодимер С показал эффективное поглощение клетками буккальной слизистой оболочки человека с культурами в трех повторностях.

Таблица 2  
Проникновение гомодимера С в ткань буккальной слизистой оболочки с культурами в трех повторностях

Гомодимер	Площадь пиков по данным ВЭЖХ пептидов в растворе		Проникновение гомодимера (%)
	До нанесения гомодимера	После нанесения гомодимера	
Повторность 1	4142	276	93,3
Повторность 2	4142	539	84,5
Повторность 3	4142	не детектировался	100

Результаты, приведенные в табл. 1 и 2, показывают, что возможно успешно вводить гомодимер С пациентам посредством буккального введения или другими трансмукозальными путями введения.

Пример 2. Испытание терапевтической эффективности у пациентов.

Гомодимер С тестировали в клинических испытаниях у людей для определения терапевтической эффективности при трансмукозальной доставке. Тестировали как интраоральную (сублингвальную) доставку, так и пероральную доставку. Пациентам двух других групп вводили инъекционный препарат гомодимера С для сравнения эффектов при трансмукозальной доставке с эффектами инъекционной доставки. С удивлением была отмечена высокая терапевтическая эффективность для обоих тестируемых путей мукозального введения (интраорального и перорального). Кроме того, оба тестируемых пути мукозального введения показали более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с инъекционной доставкой.

Приготовление капсул с энтеросолюбильной оболочкой (для доставки через верхний отдел кишечника).

Получение пептида в смеси с маннитом: композиция включала только гомодимер С и маннит в качестве наполнителя. Композицию 2% пептида в манните (мас./мас.) перемешивали в течение 1 ч при 120 об/мин в горизонтально вращающемся трубчатом смесителе с перегородками для предотвращения скольжения содержимого при вращении. Однородность смеси тестировали отбором образцов из различных частей смеси и анализом содержания пептидов с помощью соответствующих процедур ВЭЖХ. Капсулы заполняли, используя откалиброванную разливочную машину, и закрывали.

Приготовление энтеросолюбильного покрытия: OPADRY 20M29149 представляет композицию на основе поливинилового спирта, производства Cologson. Запатентованный порошок для энтеросолюбильного покрытия смешивали в стерильной воде, нагретой до 35°C, медленно добавляя 20 г порошка в 100 г воды в контейнере с использованием магнитной мешалки. Порошок медленно добавляли к воде в течение 30 мин при непрерывном перемешивании в течение 1 ч.

Энтеросолюбильное покрытие заполненных капсул: заполненные капсулы вставляли в пластинчатые держатели, которые захватывали конец малого диаметра капсулы. Капсулы погружали в раствор покрытия на 60% их длины от конца малого диаметра. Капсулы высушивали в потоке воздуха 60 см в секунду при 23-28°C в течение 1 ч. Параметры воздушного потока измеряли импеллерным анемометром. Затем капсулы вставляли покрытым концом во второй набор пластин большего диаметра и погружали в раствор покрытия, чтобы обеспечить перекрытие покрытия в капсульном соединении. Покрытые капсулы высушили в течение часа, как описано выше. Затем капсулы упаковывали и хранили. Капсулы с покрытием могут выдерживать рН до 5 или 6 и быстро распадаются при нейтральном или щелочном значении рН.

Приготовление капсул без покрытия (для сублингвальной доставки).

Смесь гомодимера С с маннитом готовили, как описано выше, и использовали для заполнения непокрытых капсул. Для сублингвальной доставки кончик капсулы без покрытия надрезали, и содержимое капсулы высыпали под язык. Порошок всасывался за несколько секунд.

Результаты клинических испытаний.

Отбирали пациентов с диабетом, получавших оральные антидиабетические препараты (например, препараты типа сульфонилмочевины) или инсулин, и рандомизировали на четыре группы пациентов: две группы с введением инъекционных форм пептида (группы 1 и 2) и две группы с оральным введением дозированных форм пептидов для доставки гомодимера С сублингвальным введением (группа 3) или в

капсулах с энтеросолюбильной оболочкой (группа 4). Результаты по четырем группам лечения представлены в табл. 3.

Каждой группе пациентов вводили пять доз гомодимера С. Гомодимер С вводили один раз в неделю (на сутки 0, 7, 14, 21 и 28 исследования) в дозе 2 мг (что эквивалентно примерно 0,03 мг/кг условно для человека массой 70 кг) для всех четырех групп. Инъекции гомодимера проводили внутримышечно, как правило, в мышцу плеча пациентов. Во время исследования текущее лечение пациентов не отменяли. Уровни HbA1c определяли до первой дозы и на сутки 35 исследования.

Таблица 3  
Группы в клиническом испытании и популяционные характеристики

Группа (количество n)	Форма пептида	Предшествующее лечение	Возраст (среднее значение $\pm$ SD)	ВМІ (среднее значение $\pm$ SD)	Годы со времени постановки диагноза (среднее значение $\pm$ SD)
1 (n=17)	инъекционная	только инсулин	49,1 $\pm$ 8,2	24,7 $\pm$ 3,8	7,3 $\pm$ 4,1
2 (n=18)	инъекционная	оральные антидиабетические препараты и/или инсулин	49,8 $\pm$ 11,1	25,2 $\pm$ 3,9	5,1 $\pm$ 2,3
3 (n=7)	для сублингвального введения	оральные антидиабетические препараты и/или инсулин	49,0 $\pm$ 7,8	24,1 $\pm$ 2,8	6,3 $\pm$ 5,6
4 (n=7)	капсулы	оральные антидиабетические препараты и/или инсулин	46,6 $\pm$ 10,7	25,8 $\pm$ 2,8	5,4 $\pm$ 2,3

Результаты, приведенные в табл. 4 ниже, показывают, что гомодимер С является терапевтически эффективным у людей с диабетом, поскольку для каждой из групп 1-4 на сутки 35 средний уровень HbA1c был достоверно ниже по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c для каждой группы.

Результаты в табл. 4 также показывают, что гомодимер С является терапевтически эффективным при введении интраоральным (сублингвальным) или пероральным путями, поскольку на сутки 35 средний уровень HbA1c был достоверно ниже по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c для каждой группы.

Результаты, приведенные в табл. 4, также указывают на то, что гомодимер С был достоверно более эффективным при введении интраоральным (сублингвальным) или пероральным путями по сравнению с парентеральным введением (путем инъекции).

Таблица 4  
Результаты клинических испытаний

Группа	Форма пептида	Исходный уровень HbA1c % (среднее значение $\pm$ SD)	Уровень HbA1c % на сутки 35 (среднее значение $\pm$ SD)	Изменение уровня HbA1c %	Значение P
1	инъекционная	11,34 $\pm$ 2,6	10,74 $\pm$ 2,0	-0,60	P=0,045
2	инъекционная	10,32 $\pm$ 2,24	9,57 $\pm$ 1,79	-0,75	P=0,033
3	для сублингвального введения	9,18 $\pm$ 2,64	7,85 $\pm$ 2,03	-1,33	P=0,005
4	капсулы	9,30 $\pm$ 1,65	8,12 $\pm$ 1,04	-1,18	P=0,016

Уровни HbA1c (гликированного гемоглобина) являются предпочтительным показателем для мониторинга эффективности лечения диабета, поскольку они свидетельствуют о долгосрочной регуляции глюкозы в сыворотке крови. Уровни HbA1c пропорциональны средним концентрациям глюкозы в крови в период от предшествующих четырех недель до трех месяцев. Следовательно, данные результаты имеют прямую клиническую значимость и указывают на то, что гомодимер С является перспективным кандидатом-препаратом для лечения или профилактики диабета и связанных состояний трансмукозальной доставкой, и в частности, путем пероральной или интраоральной доставки. Эти результаты являются особенно удивительными с учетом трудностей, обычно имеющих место при оральной доставке пептидных терапевтических средств, и в свете того факта, что гомодимер С не подвергался химической модификации и не вводился совместно с какими-либо функциональными эксципиентами. Кроме того, эти результаты являются особенно удивительными, поскольку оральная доставка гомодимера С превосходит по эффективности парентеральную доставку гомодимера.

Как описано здесь в другом месте, полагается, что удивительные результаты, представленные здесь для оральной доставки гомодимера, относятся также к введению гомодимера через слизистую оболочку носа, легких, влагалища и прямой кишки, например, за счет сходства структуры и свойств различных слизистых оболочек (например, сходства в эпителиальных клеточных слоях различных слизистых оболочек). Фактически, в некоторых отношениях оральная доставка пептидных лекарственных препаратов считается более сложной, чем доставка через слизистую оболочку носа, легких, влагалища или прямой кишки (например, за счет различий в площадях поверхности и барьерных свойствах различных слизистых

оболочек, например, см. таблицу 3.4. в *Delivery Technologies for Biopharmaceuticals: Peptides, Proteins, Nucleic Acids and Vaccines*, Jorgensen & Nielsen, 2009).

Очевидно, понятно, что многочисленные варианты и/или модификации могут быть сделаны в отношении признаков изобретения, описанных и проиллюстрированных здесь примерами, не отступая от сущности или объема изобретения. Таким образом, признаки изобретения, описанные и приведенные в качестве примера в настоящем документе, должны рассматриваться во всех отношениях как иллюстративные и неограничивающие.

Все публикации, цитируемые здесь, в полном объеме включены в качестве ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или фармацевтически приемлемой соли гомодимера в лечении или профилактике заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего оральным введением.

2. Применение фармацевтической композиции, содержащей (i) гомодимер, состоящий из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или фармацевтически приемлемую соль гомодимера и (ii) один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, в лечении или профилактике заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего оральным введением.

3. Применение по п.1 или 2, где оральное введение представляет собой пероральное введение.

4. Применение по п.1 или 2, где оральное введение представляет собой интраоральное введение.

5. Применение по п.4, где интраоральное введение представляет собой сублингвальное введение.

6. Применение по п.4, где интраоральное введение представляет собой буккальное введение.

7. Применение по любому из пп.1-6, в котором пациент является пациентом-человеком.

8. Применение по любому из пп.1-7, где гомодимер вводят в лекарственном продукте, содержащем гомодимер в качестве единственного активного ингредиента.

9. Применение по любому из пп.1-8, где гомодимер вводят в комбинации с одним или более другими антидиабетическими агентами.

10. Применение по любому из пп.2-9, где гомодимер вводят в фармацевтической композиции, содержащей один или более нефункциональных эксципиентов, или где гомодимер вводят в фармацевтической композиции, содержащей только нефункциональные эксципиенты, и причем нефункциональные эксципиенты не улучшают пероральную биодоступность гомодимера.

11. Применение по любому из пп.2-9, где гомодимер вводят в фармацевтической композиции, содержащей один или более функциональных эксципиентов, и причем функциональные эксципиенты улучшают пероральную биодоступность гомодимера.

12. Применение по любому из пп.1-11, где гомодимерный пептид вводят пациенту-млекопитающему в количестве от 0,1 до 10 мг на дозу.

13. Применение по любому из пп.1-11, где гомодимерный пептид вводят пациенту-млекопитающему в дозе от 0,001 до 2 мг/кг.

14. Применение по любому из пп.1-13 в лечении или профилактике диабета.

15. Применение гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или фармацевтически приемлемой соли гомодимера в получении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего оральным введением.

16. Применение по п.15, где оральное введение представляет собой пероральное введение.

17. Применение по п.15, где оральное введение представляет собой интраоральное введение.

18. Применение по п.17, где интраоральное введение представляет собой сублингвальное введение.

19. Применение по п.17, где интраоральное введение является буккальным введением.

20. Применение по любому из пп.15-19, где пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

21. Применение по любому из пп.15-20, где лекарственное средство содержит гомодимер в качестве единственного активного ингредиента.

22. Применение по любому из пп.15-21, где лекарственное средство содержит один или более нефункциональных эксципиентов, и причем нефункциональные эксципиенты не улучшают пероральную биодоступность гомодимера.

23. Применение по п.22, где лекарственное средство содержит только нефункциональные эксципиенты, и причем нефункциональные эксципиенты не улучшают пероральную биодоступность гомодимера.

24. Применение по любому из пп.15-23, где лекарственное средство содержит один или более функциональных эксципиентов, и причем функциональные эксципиенты улучшают пероральную биодоступность гомодимера.

25. Применение по любому из пп.15-24 в лечении или профилактике диабета.

26. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, непереносимостью глюкозы и/или инсулинорезистентностью, у пациента-млекопитающего, включающий введение пациенту терапевтически или профилактически эффективного количества гомодимера, состоящего из ковалентно связанных мономерных пептидов, где каждый мономер состоит из аминокислотной последовательности CQQYNSYPLT (SEQ ID NO: 1), где мономерные пептиды связаны дисульфидной связью между N-концевыми цистеиновыми остатками мономеров, или фармацевтически приемлемой соли гомодимера, и где способ включает оральное введение гомодимера пациенту-млекопитающему.

