

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091095** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2020.09.18**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.10.30**

(51) Int. Cl. *A61P 3/10* (2006.01)  
*A61K 38/26* (2006.01)  
*A61K 38/22* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)

---

(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ПЕПТИДНЫХ АНАЛОГОВ GLP-1**

---

(31) **62/579,186**

(32) **2017.10.31**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2018/058514**

(87) **WO 2019/087083 2019.05.09**

(88) **2019.08.08**

(71) Заявитель:  
**МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:

**Печенов Сергей, Тйаги Пунит,  
Субрамони Джанардханан Ананд (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

---

(57) В настоящем изобретении предусмотрены составы для перорального введения пептидных аналогов GLP-1, способы получения таких составов и способы лечения с помощью таких составов.

**A1**

**202091095**

**202091095**

**A1**

## ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ПЕПТИДНЫХ АНАЛОГОВ GLP-1

Авторы изобретения: Sergei Pechenov, Puneet Tyagi и Janardhanan Anand Subramony

### ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

**[0001]** Содержание перечня последовательностей, поданного в электронном виде в текстовом файле в формате ASCII (название: ORPEP-200-PSP\_ST25\_update.txt; размер: 12389 байтов и дата создания: 21 октября 2018 г.), который был подан вместе с настоящей заявкой, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

**[0002]** Настоящее изобретение относится к составам для пероральной доставки пептидных аналогов GLP-1 и способам их введения.

Предпосылки создания изобретения

**[0003]** Терапевтические пептиды обычно вводят парентеральными путями, как, например, посредством внутривенной или подкожной инъекции. Однако парентеральное введение может приводить к недостаточной приверженности пациента к лечению, например, из-за боязни уколов. Пероральное введение, напротив, представляет собой простой и удобный способ введения. К сожалению, пероральное введение пептидов является затруднительным, поскольку пептиды подвержены разрушению под действием кислот желудка и протеаз. Протеолитические ферменты разрушают пептиды в желудочно-кишечном тракте, и это разрушение может делать пептиды неактивными. Пероральное введение пептидов является затруднительным еще и потому, что пептиды плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Большой размер пептидов затрудняет их прохождение через слой кишечной слизи и прохождение через слой эпителиальных клеток с плотными контактами. Эти

затруднения приводят к недостаточной биодоступности и высокой вариабельности фармакокинетических (ПК) профилей лекарственных средств для перорально вводимых пептидов.

**[0004]** Пептидные аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) продемонстрировали эффективность при лечении сахарного диабета 2 типа. Однако в настоящее время они доступны только для парентерального введения. Следовательно, существует острая необходимость в пероральном введении пептидов GLP-1 с клинически значимой биодоступностью, которые являются эффективными и характеризуются ограниченной вариабельностью фармакокинетических параметров.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0005]** Пептиды, такие как пептидные аналоги GLP-1, обычно представляют собой крупные амфифильные молекулы, которые не попадают в системный кровоток при пероральном введении. Для достижения системного воздействия в настоящем изобретении пептиды направляют в их наиболее оптимальное место всасывания и усиливают их всасывание с помощью компонентов состава, которые улучшают растворимость пептида, и вспомогательных веществ, включающих комбинацию усилителей проницаемости - хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата. В настоящем изобретении также предусмотрена методика пероральной доставки пептидных аналогов GLP-1 посредством подхода, который включает получение представления о месте всасывания и улучшение растворимости пептида с помощью вспомогательных веществ, усилителей проницаемости и модификаторов pH для улучшения всасывания.

**[0006]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) билипидированный пептидный аналог GLP-1 и (ii) хенодезоксихолат натрия.

**[0007]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) билипидированный пептидный аналог GLP-1 и (ii) пропилгаллат.

**[0008]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит хенодезоксихолат

натрия. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет от 150:1 до 1:4. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 145:1. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 29:1. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 14:1. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 6,5:1. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 4:1. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 2:1. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 1:1. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет от 2:1 до 1:4. В определенных вариантах осуществления соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 1:2.

**[0009]** В определенных вариантах осуществления количество хенодезоксихолата натрия составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 1500 мг. В определенных вариантах осуществления количество хенодезоксихолата натрия составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг. В определенных вариантах осуществления количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг или приблизительно 800 мг. В определенных вариантах осуществления количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 50 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг или приблизительно 299 мг. В определенных вариантах осуществления количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 100 мг. В определенных вариантах осуществления хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 15% до приблизительно 25% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления



хенодесоксихолат натрия составляет от приблизительно 20% до приблизительно 21% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления хенодесоксихолат натрия составляет от приблизительно 15% до приблизительно 65% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления хенодесоксихолат натрия составляет от приблизительно 30% до приблизительно 65% фармацевтической композиции по весу.

**[0010]** В определенных вариантах осуществления количество пропилгаллата составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг. В определенных вариантах осуществления количество пропилгаллата составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг. В определенных вариантах осуществления количество пропилгаллата составляет приблизительно 2 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг или приблизительно 200 мг. В определенных вариантах осуществления количество пропилгаллата составляет приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1500 мг или приблизительно 1600 мг. В определенных вариантах осуществления количество пропилгаллата составляет приблизительно 200 мг. В определенных вариантах осуществления пропилгаллат составляет от приблизительно 45% до приблизительно 55% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления пропилгаллат составляет от приблизительно 40% до приблизительно 41% фармацевтической композиции по весу.

**[0011]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция не содержит пропилгаллат. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит модификатор pH.

**[0012]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит трис-основание. В

определенных вариантах осуществления количество трис-основания составляет до 300 мг. В определенных вариантах осуществления количество трис-основания составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг. В определенных вариантах осуществления количество трис-основания составляет от приблизительно 36 мг до приблизительно 37 мг. В определенных вариантах осуществления трис-основание составляет от приблизительно 5% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления трис-основание составляет от приблизительно 7% до приблизительно 8% фармацевтической композиции по весу.

**[0013]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, не содержит модификатор pH.

**[0014]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, не содержит трис-основание.

**[0015]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, содержит энтеросолюбильное покрытие, например, энтеросолюбильное покрытие, которое растворяется при pH от приблизительно 5 до приблизительно 7,5, энтеросолюбильное покрытие, которое растворяется при pH приблизительно 5,5 или выше, или энтеросолюбильное покрытие, которое растворяется при pH приблизительно 7,0 или выше.

**[0016]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит биоадгезивное средство.

**[0017]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит сшитые полиакриловые полимеры. В определенных вариантах осуществления сшитые полиакриловые полимеры представлены в форме порошка или в форме гранул.

**[0018]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит Carbopol<sup>®</sup>.

**[0019]** В определенных вариантах осуществления количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol<sup>®</sup> составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг. В определенных вариантах

осуществления количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol<sup>®</sup> составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг. В определенных вариантах осуществления количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol<sup>®</sup> составляет от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг. В определенных вариантах осуществления количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol<sup>®</sup> составляет от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг. В определенных вариантах осуществления количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol<sup>®</sup> составляет от приблизительно 48 мг до приблизительно 49 мг. В определенных вариантах осуществления биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol<sup>®</sup> составляют от приблизительно 0,3% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol<sup>®</sup> составляют от приблизительно 0,3% до приблизительно 3% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol<sup>®</sup> составляют от приблизительно 1% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol<sup>®</sup> составляют приблизительно 0,3%, приблизительно 1%, приблизительно 3% или приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol<sup>®</sup> составляют приблизительно 0,3%, приблизительно 0,9% или приблизительно 1,2% фармацевтической композиции по весу.

**[0020]** В определенных вариантах осуществления Carbopol<sup>®</sup> представляет собой Carbopol<sup>®</sup> 71G. В определенных вариантах осуществления количество Carbopol<sup>®</sup> 71G составляет от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг. В определенных вариантах осуществления количество Carbopol<sup>®</sup> 71G составляет от приблизительно 48 мг до приблизительно 49 мг. В определенных вариантах осуществления Carbopol<sup>®</sup> 71G составляет от приблизительно 1% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу.

- [0021]** В определенных вариантах осуществления Carbopol<sup>®</sup> представляет собой Carbopol<sup>®</sup> 971P. В определенных вариантах осуществления количество Carbopol<sup>®</sup> 971P составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг. В определенных вариантах осуществления количество Carbopol<sup>®</sup> 971P составляет от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг. В определенных вариантах осуществления Carbopol<sup>®</sup> 971P составляет от приблизительно 0,3% до приблизительно 3% фармацевтической композиции по весу.
- [0022]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, не содержит биоадгезивное средство.
- [0023]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, не содержит сшитые полиакриловые полимеры.
- [0024]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит энтеросолюбильное покрытие. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит сополимеры метакриловой кислоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит Eudragit<sup>®</sup>. В определенных вариантах осуществления количество энтеросолюбильного покрытия, или сополимеров метакриловой кислоты, или Eudragit<sup>®</sup> составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 65 мг. В определенных вариантах осуществления количество энтеросолюбильного покрытия, или сополимеров метакриловой кислоты, или Eudragit<sup>®</sup> составляет от приблизительно 61 мг до приблизительно 62 мг. В определенных вариантах осуществления количество энтеросолюбильного покрытия, или сополимеров метакриловой кислоты, или Eudragit<sup>®</sup> составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 53 мг. В определенных вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие, или сополимеры метакриловой кислоты, или Eudragit<sup>®</sup> составляют от приблизительно 5% до приблизительно 15% фармацевтической композиции по весу.
- [0025]** В определенных вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие, или сополимеры метакриловой кислоты, или Eudragit<sup>®</sup> растворяются при pH 5,5 или выше.

**[0026]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит наполнитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит разбавитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит маннит. В определенных вариантах осуществления количество наполнителя, разбавителя или маннита составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг. В определенных вариантах осуществления количество наполнителя, разбавителя или маннита составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг. В определенных вариантах осуществления количество наполнителя, разбавителя или маннита составляет от приблизительно 75 мг до приблизительно 150 мг. В определенных вариантах осуществления наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 5% до приблизительно 30% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 5% до приблизительно 20% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 10% до приблизительно 20% фармацевтической композиции по весу. В определенных вариантах осуществления наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 15% до приблизительно 30% фармацевтической композиции по весу.

**[0027]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит разрыхлитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит кросповидон. В определенных вариантах осуществления количество разрыхлителя или кросповидона составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг. В определенных вариантах осуществления количество разрыхлителя или кросповидона составляет от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг. В определенных вариантах осуществления разрыхлитель или кросповидон составляет от приблизительно 1% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В определенных

вариантах осуществления разрыхлитель или кросповидон составляет от приблизительно 5% до приблизительно 6% фармацевтической композиции по весу.

**[0028]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит вещество, способствующее скольжению. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит коллоидный диоксид кремния. В определенных вариантах осуществления количество вещества, способствующего скольжению, или коллоидного диоксида кремния составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг. В определенных вариантах осуществления количество вещества, способствующего скольжению, или коллоидного диоксида кремния составляет от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг. В определенных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, или коллоидный диоксид кремния составляет приблизительно 1% фармацевтической композиции по весу.

**[0029]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит смазывающее вещество. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит стеарилфумарат натрия. В определенных вариантах осуществления количество смазывающего вещества или стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг. В определенных вариантах осуществления количество смазывающего вещества или стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 24 мг до приблизительно 25 мг. В определенных вариантах осуществления смазывающее вещество или стеарилфумарат натрия составляет приблизительно 5% фармацевтической композиции по весу.

**[0030]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, дополнительно содержит капрат натрия. В определенных вариантах осуществления композиция содержит от приблизительно 300 мг до приблизительно 2400 мг капрата натрия. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 300 мг капрата натрия. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 600

мг капрата натрия. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 900 мг капрата натрия. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 1200 мг капрата натрия. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 2400 мг капрата натрия.

- [0031]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит билипидированный пептидный аналог GLP-1 и N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (SNAC).
- [0032]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит билипидированный пептидный аналог GLP-1 и капрат натрия.
- [0033]** В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,0625 мг до приблизительно 36 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 36 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, количество пептидного аналога GLP-1 составляет приблизительно 0,125 мг, приблизительно 4,5 мг или приблизительно 36 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, пептидный аналог GLP-1 составляет от приблизительно 0,2% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу.
- [0034]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг билипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 1500 мг хенодезоксихолата натрия, (iii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг пропилгаллата и (iv) от 0 до приблизительно 300 мг трис-основания. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция

дополнительно содержит наполнитель, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, смазывающее вещество, биоадгезивное средство и/или энтеросолюбильное покрытие. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия, сшитые полимеры полиакриловой кислоты и/или сополимеры метакриловой кислоты.

**[0035]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) от приблизительно 10% до приблизительно 30% хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 20% до приблизительно 60% пропилгаллата.

**[0036]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) от приблизительно 15% до приблизительно 25% хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 30% до приблизительно 50% пропилгаллата.

**[0037]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 20% маннита, (v) от 0 до приблизительно 10% трис-основания; (vi) от приблизительно 2% до приблизительно 10% кросповидона, (vii) от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% коллоидного диоксида кремния и/или (viii) от приблизительно 1% до приблизительно 15% стеарилфумарата натрия. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 3% до приблизительно 10% кросповидона. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1% до приблизительно 5% коллоидного диоксида кремния.

**[0038]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,256% до приблизительно 7,364% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) приблизительно 20,5% хенодезоксихолата натрия, (iii) приблизительно 40,9% пропилгаллата, (iv) от приблизительно 6,833% до приблизительно 18,903% маннита, (v) от 0 до



приблизительно 7,815% трис-основания; (vi) приблизительно 5,81% кросповидона, (vii) приблизительно 1% коллоидного диоксида кремния и (viii) от приблизительно 2% до приблизительно 10% стеарилфумарата натрия.

**[0039]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,256% до приблизительно 7,364% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) приблизительно 20,5% хенодесоксихолата натрия, (iii) приблизительно 40,9% пропилгаллата, (iv) от приблизительно 6,833% до приблизительно 18,903% маннита, (v) от 0 до приблизительно 7,815% трис-основания; (vi) приблизительно 5,81% кросповидона, (vii) от приблизительно 0,3% до приблизительно 10% сшитых полимеров полиакриловой кислоты, (viii) приблизительно 1% коллоидного диоксида кремния и (ix) от приблизительно 2% до приблизительно 10% стеарилфумарата натрия.

**[0040]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 40 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг хенодесоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 150 мг до приблизительно 250 мг пропилгаллата.

**[0041]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) от приблизительно 40 мг до приблизительно 125 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 45 мг трис-основания, (vi) от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг кросповидона, (vii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния и (viii) от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг стеарилфумарата натрия.

**[0042]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) приблизительно 1,25 мг, приблизительно 4,5 мг или приблизительно 36 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) приблизительно 100 мг хенодесоксихолата натрия, (iii) приблизительно 200 мг пропилгаллата, (iv) приблизительно 94,7 мг, приблизительно 89,6 мг или приблизительно 51,8 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 36,2 мг трис-основания, (vi) приблизительно 28,4 мг кросповидона, (vii) приблизительно 4,9 мг коллоидного диоксида кремния и (viii) приблизительно 24,4 мг стеарилфумарата натрия.

- [0043]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг пропилгаллата. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 50 мг трис-основания, (vi) от приблизительно 10 мг до приблизительно 45 мг кросповидона, (vii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния и (viii) от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг стеарилфумарата натрия.
- [0044]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) приблизительно 4,5 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) приблизительно 100 мг хенодезоксихолата натрия, (iii) приблизительно 200 мг пропилгаллата, (iv) от приблизительно 101,8 мг до приблизительно 138 мг, от приблизительно 88,1 мг до приблизительно 124,3 мг, или приблизительно 75 мг, или 11,2 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 36,2 мг трис-основания, (vi) 0 мг, приблизительно 1,5 мг или приблизительно 14,6 мг сшитых полимеров полиакриловой кислоты, (vii) приблизительно 28,4 мг кросповидона, (viii) приблизительно 4,9 мг коллоидного диоксида кремния и (ix) приблизительно 12,2 мг или 24,4 мг стеарилфумарата натрия.
- [0045]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 1 до приблизительно 15 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг пропилгаллата. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 300 мг до приблизительно 400 мг хенодезоксихолата натрия и от приблизительно 600 мг до приблизительно 800 мг пропилгаллата. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит маннит, трис, коллоидный диоксид кремния и/или стеарилфумарат натрия. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит от

приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг маннита, от 0 до приблизительно 50 мг трис-основания, от приблизительно 10 мг до приблизительно 45 мг кросповидона, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния и/или от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг стеарилфумарата натрия. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит сшитые полимеры полиакриловой кислоты.

- [0046]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, содержит энтеросолюбильное покрытие. В определенных вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие содержит сополимеры метакриловой кислоты.
- [0047]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, содержит хенодезоксихолат натрия и пропилгаллат в соотношении, составляющем приблизительно 1:2.
- [0048]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, содержит трис-основание. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, не содержит трис-основание.
- [0049]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, содержит пептидный аналог GLP-1, который содержит любую из SEQ ID NO: 2-10 или 12-15 или их соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В определенных вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит SEQ ID NO: 2 или ее соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В определенных вариантах осуществления пептид GLP-1 содержит SEQ ID NO: 2 и ее соль, представляющую собой ацетат аммония. В определенных вариантах осуществления пептид GLP-1 содержит соль SEQ ID NO: 2, представляющую собой ацетат аммония.
- [0050]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, является твердой лекарственной формой.
- [0051]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, представлена в форме таблетки, твердой капсулы или мягкой капсулы.

- [0052]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, представляет собой композицию с немедленным высвобождением, с энтеросолюбильным покрытием, с замедленным высвобождением или с отсроченным высвобождением.
- [0053]** В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, пептидный аналог GLP-1 всасывается в проксимальном отделе толстой кишки. В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, пептидный аналог GLP-1 всасывается в проксимальной области тонкой кишки. В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, пептидный аналог GLP-1 всасывается в проксимальном отделе толстой кишки и в проксимальной области тонкой кишки.
- [0054]** В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, в результате введения фармацевтической композиции человеку ее биодоступность составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 35%.
- [0055]** В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, в результате введения фармацевтической композиции вариабельность ее РК-параметров не превышает 100% или выше, 50% или выше, 25% или выше и уменьшается при повторном ежедневном введении дозы.
- [0056]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, характеризуется временем распадаемости от приблизительно 5 минут до приблизительно 100 минут в анализе с тестом на распадаемость.
- [0057]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, характеризуется временем растворения от приблизительно 10 минут до приблизительно 500 минут в анализе с тестом на растворимость.
- [0058]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, имеет массу менее 2 граммов, менее 1,5 грамма, менее 1,0 грамма или менее 0,5 грамма. В определенных вариантах

осуществления фармацевтическая композиция имеет массу от приблизительно 400 мг до приблизительно 500 мг.

- [0059]** В определенных вариантах осуществления способ улучшения гликемического контроля включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0060]** В определенных вариантах осуществления способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванного или характеризующегося гипергликемией или нарушением секреции инсулина, включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0061]** В определенных вариантах осуществления способ лечения или предупреждения сахарного диабета включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа.
- [0062]** В определенных вариантах осуществления способ снижения массы тела включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0063]** В определенных вариантах осуществления способ снижения количества телесного жира включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0064]** В определенных вариантах осуществления способ лечения ожирения включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0065]** В определенных вариантах осуществления способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванного или характеризующегося избыточной массой тела, включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0066]** В определенных вариантах осуществления способ контроля массы тела включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

- [0067] В определенных вариантах осуществления способ увеличения окисления липидов включает введение фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0068] В определенных вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, у субъекта имеется сахарный диабет. В определенных вариантах осуществления сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа.
- [0069] В определенных вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, аппетит субъекта снижается.
- [0070] В определенных вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, фармацевтическую композицию вводят один раз в день.
- [0071] В определенных вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, субъектом является человек.
- [0072] В определенных вариантах осуществления способ получения фармацевтической композиции, предусмотренной в данном документе, включает объединение пептидного аналога GLP-1, хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата в виде фармацевтической композиции для перорального применения.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- [0073] На фиг. 1A показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 3.
- [0074] На фиг. 1B показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 4.
- [0075] На фиг. 1C показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 5.
- [0076] На фиг. 1D показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 6.
- [0077] На фиг. 1E показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 7.
- [0078] На фиг. 1F показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 8.

- [0079] На фиг. 1G показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 9.
- [0080] На фиг. 1H показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 2 (MEDI7219).
- [0081] На фиг. 1I показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 10.
- [0082] На фиг. 1J показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для семаглутида (SEQ ID NO: 11).
- [0083] На фиг. 1K показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 12.
- [0084] На фиг. 1L показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 13.
- [0085] На фиг. 1M показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 14.
- [0086] На фиг. 1N показана химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO: 15.
- [0087] На фиг. 2 показаны (A) стабильность *in vitro* пептидных аналогов GLP-1 и семаглутида в присутствии искусственного кишечного сока с панкреатином и (B) профиль зависимости концентрации от времени *in vivo* для SEQ ID NO: 2 (MEDI7219), SEQ ID NO: 6 и семаглутида (SEQ ID NO: 11). (См. пример 6.)
- [0088] На фиг. 3 показана растворимость пропилгаллата, хенодесоксихолата натрия и SEQ ID NO: 2 (MEDI7219) при различных значениях pH. (См. пример 9.)
- [0089] На фиг. 4 показана иллюстративная технологическая схема способов получения таблеток, тестируемых при разработке состава на основе пептидного аналога GLP-1 для перорального применения. (См. пример 26.)
- [0090] На фиг. 5 показаны (A) достигнутые значения твердости и их связь с толщиной таблеток, (B) достигнутое время распадаемости и его связь с толщиной таблеток и (C) типичный профиль растворимости для таблеток, не имеющих покрытия. (См. пример 26.)
- [0091] На фиг. 6 показан профиль зависимости концентрации от времени для двух таблетированных составов с содержанием активного фармацевтического ингредиента

(API) 10 мг: таблеток в капсулах IntelliCap<sup>®</sup> для перорального применения и таблеток для перорального применения в кислотоустойчивых капсулах (см. пример 12).

- [0092] На фиг. 7 показан профиль зависимости концентрации от времени для таблетированных составов в случае с таблетированными составами с содержанием активного фармацевтического ингредиента (API) 5 мг и 10 мг. (См. пример 12.)
- [0093] На фиг. 8 показан профиль зависимости концентрации от времени для таблетированных составов из группы 3 (тонкая кишка) и 4 (толстая кишка) во втором исследовании на собаках. (См. пример 12.)
- [0094] На фиг. 9 показан план повторного введения доз для таблеток из группы 2 в таблице 7. (См. пример 14.)
- [0095] На фиг. 10 показана концентрация SEQ ID NO: 2 (MEDI7219) при повторном введении таблетированной дозы до дня 5. (См. пример 14.)
- [0096] На фиг. 11 показаны профили растворимости иллюстративных таблетированных композиций. (См. пример 25.)
- [0097] На фиг. 12 показаны клиническое проектное поле составления и диапазоны для таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих хенодезоксихолат натрия и пропилгаллат. (См. пример 24.)
- [0098] На фиг. 13 показаны клиническое проектное поле составления и диапазоны для дополнительных таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих хенодезоксихолат натрия и пропилгаллат. (См. пример 24.)
- [0099] На фиг. 14 показаны клиническое проектное поле составления и диапазоны для таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих капрат натрия. (См. пример 28.)

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- [0100] Следует понимать, что конкретные варианты реализации, показанные и описанные в данном документе, являются примерами, и не предполагается, что они в иных случаях каким-либо образом ограничивают объем применения.
- [0101] Опубликованные патенты, заявки на патенты, веб-сайты, названия компаний и научная литература, упоминаемые в данном документе, тем самым включены



посредством ссылки во всей своей полноте в той же степени, как если бы было указано, что каждый из них был конкретно и отдельно включен посредством ссылки. Любое противоречие между какими-либо источниками, цитируемыми в данном документе, и конкретными идеями настоящего описания будет разрешаться в пользу последнего. Подобным образом, любое противоречие между понимаемым в данной области техники определением слова или фразы и определением слова или фразы, которое отдельно приведено в данном описании, будет разрешаться в пользу последнего.

## *I. Определения*

- [0102]** Используемые в данном описании формы единственного числа, в частности, охватывают также формы множественного числа для терминов, к которым они относятся, если содержание явно не указывает иное. В связи с этим формы единственного числа, термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо.
- [0103]** Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает примерно, порядка, ориентировочно или около. Если термин "приблизительно" используется совместно с числовым диапазоном, то он модифицирует данный диапазон, расширяя границы в большую и меньшую сторону от изложенных числовых значений. В целом, если не указано иное, термин "приблизительно" используется в данном документе для модификации числового значения в большую и меньшую сторону от приведенного значения с отклонением на 20%.
- [0104]** Кроме того, "и/или" в случае его использования в данном документе следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, предполагается, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично предполагается, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

**[0105]** Следует понимать, что какие бы аспекты ни описывались в данном документе формулировкой "содержащий", также предусмотрены аналогичные в иных отношениях аспекты, описываемые выражениями "состоящий из" и/или "состоящий по сути из". Пептид, "содержащий" конкретную аминокислотную последовательность, относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, где пептид может содержать дополнительные аминокислоты или другие модификации аминокислотной последовательности или не содержать их. Пептид, "состоящий из" конкретной аминокислотной последовательности, относится к пептиду, содержащему только данную аминокислотную последовательность и не содержащему дополнительные аминокислоты или другие модификации аминокислотной последовательности. Пептид, "содержащий" аминокислотную последовательность, "состоящую из" конкретной аминокислотной последовательности, относится к пептиду, содержащему данную аминокислотную последовательность и не содержащему дополнительные аминокислоты; однако пептид может содержать другие модификации аминокислотной последовательности (например, ацильный компонент или пальмитоильный компонент).

**[0106]** Если не определено иное, используемые в данном документе технические и научные термины имеют значение, обычно понимаемое средним специалистом в области техники, к которой относится настоящая заявка. В данном документе приведены ссылки на различные методики и материалы, известные специалистам в данной области. Авторитетные справочные издания, в которых изложены общие принципы синтеза пептидов, включают W. C. Chan and P. D. White, "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford University Press, Oxford (2004). Кроме того, в Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, для специалиста предоставляется общий словарь со многими из терминов, используемых в настоящем изобретении.

**[0107]** Единицы измерения, приставки и символы обозначены в их форме, которая принята согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, то аминокислотные

последовательности записаны слева направо в направлении от амино- к карбокси-концу. Приведенные в данном документе заголовки не ограничивают различные аспекты настоящего изобретения, которые могут быть представлены посредством ссылки на описание в целом. Исходя из этого, термины и выражения, которым определение дано непосредственно ниже, более точно определены по ссылке на описание в полном объеме.

**[0108]** Термины "пептид", "полипептид", "белок" и "фрагмент белка" используются в данном документе взаимозаменяемо по отношению к полимеру из двух или более аминокислотных остатков. Термины применимы к полимерам из аминокислот, в которых один или несколько аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также к полимерам из встречающихся в природе аминокислот и к полимерам из не встречающихся в природе аминокислот. Термин "пептид" дополнительно включает пептиды, которые были подвергнуты посттрансляционным или постсинтетическим модификациям, например, гликозилированию, ацетилированию, фосфорилированию, амидированию, дериватизации с помощью известных защитных/блокирующих групп, протеолитическому расщеплению или модификации с помощью не встречающихся в природе аминокислот. "Пептид" может представлять собой часть слитого пептида, содержащего дополнительные компоненты, такие как, например, Fc-домен или домен альбумина, для увеличения периода полувыведения. Пептид, описанный в данном документе, также может быть дериватизирован с помощью ряда различных способов.

**[0109]** Термин "аминокислота" относится к встречающимся в природе и синтетическим аминокислотам, а также к аналогам аминокислот и миметикам аминокислот, которые выполняют функцию, аналогичную таковой у встречающихся в природе аминокислот. Встречающиеся в природе аминокислоты представляют собой аминокислоты, кодируемые генетическим кодом, а также те аминокислоты, которые затем модифицируются, например, гидроксипролин, гамма-карбоксиглутамат и O-фосфосерин. Аналоги аминокислот относятся к соединениям, которые имеют такую же основную химическую структуру, как у встречающейся в природе аминокислоты, например, альфа-атом углерода, который связан с атомом водорода, карбоксильную

группу, аминогруппу и R-группу, например, гомосерину, норлейцину, метионинсульфоксиду, метионинметилсульфонию. Такие аналоги могут иметь модифицированные R-группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные остовы, но сохраняют такую же основную химическую структуру, как у встречающейся в природе аминокислоты. Миметики аминокислот относятся к химическим соединениям, которые имеют структуру, отличную от общей химической структуры аминокислоты, но которые функционируют аналогично встречающейся в природе аминокислоте. Термины "аминокислота" и "аминокислотный остаток" во всем данном документе используются взаимозаменяемо.

**[0110]** Термин "выделенный" относится к состоянию, в котором пептиды или нуклеиновые кислоты будут в целом соответствовать настоящему изобретению. Выделенные пептиды и выделенные нуклеиновые кислоты не будут содержать или практически не будут содержать материал, с которым они связаны в природных условиях, такой как другие пептиды или нуклеиновые кислоты, с которыми они обнаруживаются в их природной среде или среде, в которой их получают (например, культуре клеток), если такое получение осуществляют с помощью технологии рекомбинантной ДНК, реализуемой на практике *in vitro* или *in vivo*. Пептиды и нуклеиновую кислоту можно составлять с разбавителями или вспомогательными веществами и оставлять выделенными для практических целей – например, пептиды, как правило, будут смешивать с желатином или другими носителями в случае применения для покрытия титрационных микропланшетов для применения в иммунологических анализах или будут смешивать с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями в случае применения в диагностике или терапии.

**[0111]** "Рекомбинантный" пептид относится к пептиду, полученному посредством технологии рекомбинантной ДНК. Полученные рекомбинантным путем пептиды, экспрессируемые в клетках-хозяевах, считаются выделенными для целей настоящего изобретения, поскольку представляют собой нативные или рекомбинантные полипептиды, которые были отделены, фракционированы или частично или в значительной степени очищены с помощью любой подходящей методики.

**[0112]** Термины "фрагмент", "аналог", "производное" или "вариант", относящиеся к пептиду, предусмотренному в данном документе, включают любой пептид, который

обладает по меньшей мере некоторой активностью соответствующего нативного пептида, например, GLP-1. Используемый в данном документе термин "пептидный аналог GLP-1" относится к пептиду, который обладает по меньшей мере некоторой активностью GLP-1, например, связывается с рецептором GLP-1. "Аналог", "производное" или "вариант" пептида может содержать химические модификации, например, химические модификации, предназначенные для улучшения метаболической стабильности, в том числе связанные с дополнительными химическими манипуляциями после синтеза основной пептидной цепи. Примеры манипуляции включают лактамизацию, замыкание дисульфидных мостиков, липидизацию и/или пегилирование.

**[0113]** Термины "модифицированная липидом аминокислота" и "липидированная аминокислота" в данном документе используются взаимозаменяемо и относятся к аминокислоте, обычно лизину или цистеину, которая имеет присоединенный липидный компонент. Термины "липидированный полипептид," "липопротеин" и подобные относятся к пептиду или полипептиду, который содержит одну или несколько модифицированных липидом аминокислот. Иллюстративные примеры липидов, липидных компонентов и линкеров представлены в WO 2016/198555 (см., например, фигуру 1 в ней).

**[0114]** Как используется в данном документе, "протеолитическое разрушение" означает распад пептидов на более мелкие пептиды или даже аминокислоты, обычно вызываемый гидролизом пептидной связи под действием ферментов. Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция" относятся к композициям, содержащим пептид или полипептид, предусмотренный в данном документе, наряду с, например, фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или разбавителями для введения субъекту, нуждающемуся в лечении.

**[0115]** Липидированные пептиды, которые являются "в значительной степени устойчивыми" к протеолитическому разрушению, могут, например, оставаться на по меньшей мере приблизительно 50% интактными после воздействия фермента в условиях, при которых фермент обычно является активным (например, при подходящих pH, температуре, других условиях окружающей среды) в течение определенного периода времени. Липидированные пептиды, предусмотренные в

данном документе, могут быть в значительной степени устойчивыми к протеолитическому разрушению в течение периода, составляющего по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часа, по меньшей мере 96 часов, по меньшей мере 120 часов, по меньшей мере 144 часа, по меньшей мере 168 часов, по меньшей мере 192 часа, по меньшей мере 216 часов, по меньшей мере 240 часов или от приблизительно 36 часов до приблизительно 240 часов, от приблизительно 48 часов до 240 часов, от приблизительно 72 часов до приблизительно 240 часов, от приблизительно 96 часов до приблизительно 240 часов, от приблизительно 120 часов до приблизительно 240 часов, от приблизительно 144 часов до приблизительно 240 часов, от приблизительно 168 часов до приблизительно 240 часов, от приблизительно 192 часов до приблизительно 240 часов или от приблизительно 216 часов до приблизительно 240 часов. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 60% липидированных пептидов остаются интактными после воздействия фермента в условиях, в которых фермент обычно является активным, в течение определенного периода времени, например, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99%, по меньшей мере приблизительно 99,1%, по меньшей мере приблизительно 99,2%, по меньшей мере приблизительно 99,3%, по меньшей мере приблизительно 99,4%, по меньшей мере приблизительно 99,5%, по меньшей мере приблизительно 99,6%, по меньшей мере приблизительно 99,7%, по меньшей мере приблизительно 99,8%, по меньшей мере приблизительно 99,9% или по меньшей мере приблизительно 100% липидированных пептидов остаются интактными после воздействия фермента в условиях, в которых фермент обычно является активным, в течение определенного периода времени.

**[0116]** Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей пептид-агонист GLP-1, предусмотренный в данном документе, наряду с, например,

фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или разбавителями для введения субъекту, нуждающемуся в лечении, например, субъекту-человеку.

**[0117]** Термин "фармацевтически приемлемый" относится к композициям, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности или других осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

**[0118]** Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к одному или нескольким нетоксичным материалам, которые не препятствуют эффективности биологической активности липидированных пептидов.

**[0119]** "Эффективное количество" представляет собой такое количество пептида или состава, предусмотренного в данном документе, введение которого субъекту в однократной дозе либо в виде части серии является эффективным для лечения, т. е. для снижения тяжести заболевания или нарушения (или одного или нескольких его симптомов), ослабления одного или нескольких симптомов такого заболевания или нарушения, предупреждения развития такого заболевания или нарушения, обеспечения регрессии такого заболевания или нарушения или усиления или улучшения терапевтического(терапевтических) эффекта(эффектов) другой терапии.

**[0120]** Термин "субъект" означает любого субъекта, в частности субъекта-млекопитающего, нуждающегося в лечении с помощью пептида, предусмотренного в данном документе. Субъекты-млекопитающие включают без ограничения людей, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупный рогатый скот, медведей, коров, человекообразных обезьян, нечеловекообразных обезьян, орангутанов и шимпанзе и т. д. В одном аспекте субъектом является субъект-человек.

**[0121]** Используемый в данном документе термин "субъект, нуждающийся в этом" относится к индивидууму, для которого желательным является лечение, например, к субъекту с состоянием, вызванным или характеризующимся гипергликемией или нарушенной секрецией инсулина, к субъекту с сахарным диабетом (например, сахарным диабетом 2 типа), к субъекту, страдающему ожирением, или субъекту, склонному к ожирению, для которого желательным является содействие потере массы тела или количества телесного жира, поддержание массы тела или количества

телесного жира или предупреждение или сведение к минимуму набора массы тела в течение определенного периода времени.

**[0122]** Такие термины, как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить", относятся к терапевтическим мерам, с помощью которых излечивают диагностированное патологическое состояние или нарушение и/или останавливают его прогрессирование. Такие термины, как "предупреждение", относятся к профилактическим или предупредительным мерам, с помощью которых предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, нуждающиеся в лечении включают тех, у кого уже имеется заболевание или состояние. Нуждающиеся в предупреждении включают тех, кто предрасположен к заболеванию или состоянию, и тех, у кого необходимо предупредить заболевание или состояние. Например, фраза "лечение пациента", у которого имеется заболевание или состояние, вызванное или характеризующееся избыточной массой тела, относится к снижению тяжести заболевания или состояния до такой степени, при которой субъект больше не страдает от дискомфорта и/или обусловленного им изменения функции. Фраза "предупреждение" заболевания или состояния, вызванного или характеризующегося избыточной массой тела, относится к снижению вероятности возникновения заболевания или состояния и/или снижению частоты возникновения заболевания или состояния (например, относительному снижению частоты возникновения по сравнению с пациентами, не получавшими лечение).

**[0123]** Такие термины, как "снижение тяжести", относятся к терапевтическим мерам, с помощью которых замедляют развитие или облегчают симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения. Например, фраза "снижение тяжести" сахарного диабета относится к снижению тяжести заболевания (например, к снижению интенсивности симптомов по сравнению с пациентами, не получавшими лечение, или увеличению контроля уровня глюкозы).

## ***II. Пептидные аналоги GLP-1***

**[0124]** В данном документе предусмотрены пептидные аналоги GLP-1, которые можно вводить перорально. Пептидный аналог GLP-1 представляет собой пептид,



который обладает по меньшей мере некоторой активностью GLP-1, например, связывается с рецептором GLP-1. Нативная аминокислотная последовательность GLP-1 (7-36) представляет собой HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR (SEQ ID NO: 1).

**[0125]** Иллюстративные пептидные аналоги GLP-1 для перорального введения представлены в WO 2015/086686 и WO 2016/198544, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0126]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 представляет собой бислипидированный пептидный аналог GLP-1. Иллюстративные бислипидированные пептидные аналоги GLP-1 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Иллюстративные бислипидированные пептидные аналоги GLP-1

SEQ ID NO:	Бислипидированный пептидный аналог GLP-1
2	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-LEGEAA-[αMeLys]-E-[αMePhe]-IAK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-VVEGG-амид (фиг. 1H)
3	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEAAK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-стеарат]-E-[αMePhe]-IA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-амид (фиг. 1A)
4	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEAAK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-стеарат]-EFIA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-амид (фиг. 1B)
5	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDVSK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-YLEGEAA-[αMeLys]-EFIAK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-VVEGG-амид (фиг. 1C)
6	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-LEGEAA-[αMeLys]-EFIAK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-VVEGG-амид (фиг. 1D)
7	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDVSK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-YLEGEAA-[αMeLys]-EFIAWK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-VEGG-амид (фиг. 1E)
8	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-SSYLEGEAA-[αMeLys]-EFIK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-WVVEGG-амид (фиг. 1F)
9	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SYK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-EGEAA-[αMeLys]-EFIAK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-лауроил]-VVEGG-амид (фиг. 1G)
10	Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-пальмитоил]-LEGEAA-[αMeLys]-E-[αMePhe]-IAK[(PEG <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -γE-пальмитоил]-VVEGG-амид (фиг. 1I)

12	Свободный H-(AIB)2-EG-(S)5-( $\alpha$ -MeF)6-TSDV10-( $\alpha$ -MeS)11-S-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-лауроил)13-LE15-G-(E)17-AA-( $\alpha$ -MeK)20-E-(Tyr(OMe)22-IA-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-лауроил)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-амид (фиг. 1K)
13	Свободный H-(AIB)2-EG-(S)5-( $\alpha$ -MeF)6-TSDV10-( $\alpha$ -MeS)11-S-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-лауроил)13-LE15-G-(E)17-AA-( $\alpha$ -MeK)20-E-(Nle)22-IA-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-лауроил)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-амид (фиг. 1L)
14	Свободный H-(AIB)2-EG-(S)5-( $\alpha$ -MeF)6-TSDV10-( $\alpha$ -MeS)11-S-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-миристоил)13-LE15-G-(E)17-AA-( $\alpha$ -MeK)20-E-( $\alpha$ -MeF)22-IA-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-миристоил)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-амид (фиг. 1M)
15	Свободный H-(AIB)2-EG-(S)5-( $\alpha$ -MeF)6-TSDV10-( $\alpha$ -MeS)11-S-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-стеароил)13-LE15-G-(E)17-AA-( $\alpha$ -MeK)20-E-( $\alpha$ -MeF)22-IA-K( $\epsilon$ -(PEG)2-(PEG)2- $\gamma$ E-стеароил)25-(V)26-V-(E)28-G-(G)30-амид (фиг. 1N)

**[0127]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 3 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 3 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0128]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 4 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 4 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0129]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 5 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 5 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0130]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 6 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 6 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0131]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 7 или его соль (например, соль,

представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO:7 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0132]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 8 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 8 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0133]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 9 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 9 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0134]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 2 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 2 или его соль, представляющую собой ацетат аммония (MEDI7219). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 2 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 2 или его соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219).

**[0135]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 10 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 10 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0136]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 12 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления

пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 12 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0137]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 13 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 13 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0138]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 содержит липидированный пептид под SEQ ID NO: 14 или его соль (например, соль, представляющую собой ацетат аммония). В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 состоит из липидированного пептида под SEQ ID NO: 15 или его соли (например, соли, представляющей собой ацетат аммония).

**[0139]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 представляет собой синтетический пептид.

**[0140]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) является липидированным. В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) является билипидированным. В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) содержит два липидированных лизиновых остатка. Способы получения липидированных пептидов дополнительно описаны в данном документе.

**[0141]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) является в значительной степени устойчивым к протеолитическому разрушению. Например, в определенных вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) является в значительной степени устойчивым к разрушению под действием DPP-IV, неприлизина,  $\alpha$ -химотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина, трипсина, эластазы и/или пепсина.

**[0142]** В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) сохраняет по меньшей мере практически такую же активность в отношении рецепторов по сравнению с соответствующим нелипидированным пептидом. В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) по меньшей мере сохраняет практически такую же избирательность в отношении рецепторов по сравнению с соответствующим нелипидированным пептидом. В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) сохраняет по меньшей мере практически такую же активность и избирательность в отношении рецепторов по сравнению с соответствующим нелипидированным пептидом.

**[0143]** Биологическую активность пептидного аналога GLP-1 можно оценить, например, путем оценки способности пептида активировать рецептор (например, рецептор GLP-1). Активация таких рецепторов пептидами приводит к накоплению вторичного мессенджера cAMP в нисходящем направлении, которое можно измерить в анализе функциональной активности. Таким образом, в определенных вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) проявляет активность *in vitro* в отношении рецептора GLP-1, на что указывает EC<sub>50</sub> в анализе cAMP, составляющая менее 200 пМ, менее 100 пМ, менее 50 пМ, менее 25 пМ, менее 20 пМ, менее 15 пМ, менее 10 пМ, менее 5 пМ или менее 4 пМ. В определенных вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) проявляет активность *in vitro* в отношении рецептора GLP-1, на что указывает EC<sub>50</sub> в анализе cAMP, составляющая приблизительно 3,9 пМ, например, при использовании первичного анализа, описанного в WO 2016/198544, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) проявляет активность *in vitro* в отношении рецептора GLP-1, на что указывает EC<sub>50</sub> в анализе cAMP, составляющая приблизительно 116 пМ,

например, при использовании анализа INS1e, описанного в WO 2016/198544, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### **III. Способы получения липидированных пептидов**

- [0144]** Хотя известны различные способы присоединения липидов и липидных компонентов к пептидам, в данном документе предусмотрен по меньшей мере один иллюстративный способ получения липидированных пептидов.
- [0145]** В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды могут быть получены в виде *C*-концевых карбоксамидов, как, например, на смоле NovaSyn<sup>®</sup> TGR. В определенных вариантах осуществления аминокислоты (как природные, так и неприродные) можно связывать при температуре окружающей среды, как, например, с применением HCTU/DIPEA в NMP, с экранированием функциональных групп остатков с помощью раствора уксусного ангидрида и пиридина. В таких способах группу *N*-Fmoc можно удалять с помощью пиперидина в DMF (20% об./об.) при температуре окружающей среды, а *C*-концевой остаток включать в состав в *N*-Boc-защищенной форме, например, в виде Boc-His(Trt)-OH или Boc-Tyr(tBu)-OH или в эквивалентной форме. В положении(положениях) для липидизации в состав пептидного остова можно включать Fmoc-Lys(Mmt)-OH в ходе автоматической сборки, и по ее окончании защитную(защитные) группу(группы) Mmt можно вручную и избирательно удалять посредством обработки смолы для синтеза с помощью 1% TFA, 2% TIPS, DCM (10 x 1 минута, 20,0 мл/г). Обработанную кислотой смолу можно гасить, как, например, с помощью 5% DIPEA/NMP, и незащищенную(незащищенные) функциональную(функциональные) аминогруппу(аминогруппы) лизина можно подвергать ацетилированию, пегилированию или липидизации, что требуется перед отщеплением пептида.
- [0146]** Неочищенные пептиды можно отщеплять от смоляной подложки посредством обработки подходящим коктейлем для отщепления. В определенных вариантах осуществления коктейль составляют из TFA (95% об./об.), TIPS (2,5% об./об.) и воды (2,5% об./об.) с перемешиванием (3 x 1 час при температуре окружающей среды). Аликвоты с отщепленными пептидами можно объединять, концентрировать посредством ротационного выпаривания и осаждать посредством добавления

холодного диэтилового эфира с выделением твердых веществ посредством центрифугирования. Неочищенные пептиды можно высушивать в потоке сухого азота, восстанавливать в подходящем водном буфере и фильтровать перед хроматографической очисткой.

**[0147]** Неочищенные монолипидированные пептиды можно растворять в растворе уксусная кислота/ацетонитрил/вода (1:5:50 об./об.) и фильтровать. Неочищенные фильтраты можно подвергать хроматографии, как, например, на колонке Agilent Polaris C8-A (21,2 x 250 мм, 5 микронов) с неподвижной фазой, с элюированием с помощью линейного градиента растворителя 10-70%, 15-80% или 20-90% MeCN (с 0,1% TFA об./об.) в воде (с 0,1% TFA об./об.) в течение 30 минут с применением насосной системы для двухкомпонентных смесей Varian SD-1 PrepStar с отслеживанием по поглощению UV-излучения при 210 нм. Фракции, содержащие пептиды, затем можно объединять, замораживать (сухой лед/ацетон) и лиофилизировать.

**[0148]** Неочищенные бислипидированные пептиды можно растворять, как, например, в 0,1 М растворе бикарбоната аммония (ацетонитрил/вода 1:5 об./об., pH 8,0), и фильтровать. Неочищенные фильтраты можно подвергать хроматографии, как, например, на колонке Waters X-Bridge C18 (19,0 x 250 мм, 5 микронов) с неподвижной фазой, с элюированием с помощью линейного градиента растворителя 20-90% В относительно А в течение 30 минут с применением насосной системы для двухкомпонентных смесей Varian SD-1 PrepStar с отслеживанием по поглощению UV-излучения при 210 нм. (А = 0,1 М бикарбоната аммония в воде, В = 0,1 М бикарбоната аммония в смеси вода/ацетонитрил 1:2). Фракции, содержащие пептиды, затем можно объединять, замораживать (сухой лед/ацетон) и лиофилизировать.

**[0149]** Пептидная последовательность может представлять собой последовательность аналога GLP-1, такую как приведенная под SEQ ID NO: 2. Липид или липидный компонент может быть любым из тех, которые раскрыты в данном документе, включая без ограничения К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-γЕ-стеарат); К(ε-γЕ-пальмитоил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-γЕ-стеарат); К(γЕ-пальмитоил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-стеароил); К(ε-γЕ-лауроил); К(ε-γЕ-γЕ-лауроил); К(ε-γЕ-γЕ-γЕ-лауроил); К(ε-Ahx-лауроил); К(ε-Ahx-Ahx-лауроил); К(ε-Ahx-Ahx-Ahx-лауроил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-лауроил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-

(PEG)<sub>2</sub>-лауроил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-лауроил); К(ε-γE-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-γE-γE-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-γE-γE-γE-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); К(ε-γE-стеароил); К(ε-γE-γE-стеароил); К(ε-γE-γE-γE-стеароил); К(ε-Ahx-стеароил); К(ε-Ahx-Ahx-стеароил); К(ε-Ahx-Ahx-Ahx-стеароил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-стеароил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-стеароил); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-стеароил); К(ε-γE-стеарат); К(ε-γE-γE-стеарат); К(ε-γE-γE-γE-стеарат); К(ε-Ahx-стеарат); К(ε-Ahx-Ahx-стеарат); К(ε-Ahx-Ahx-Ahx-стеарат); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-стеарат); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-стеарат); К(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-стеарат) и любую их комбинацию.

#### *IV. Способы получения синтетических пептидов*

- [0150]** Также предусмотрены способы получения синтетических пептидов.
- [0151]** В некоторых вариантах осуществления способы предпочтительно включают идентификацию по меньшей мере одного нативного аминокислотного остатка в пептиде для замены. В других вариантах осуществления способы предпочтительно включают идентификацию по меньшей мере двух нативных аминокислотных остатков в пептиде для замены. Идентифицированные нативные аминокислотные остатки можно затем заменять альфа-метил-функционализированными аминокислотами.
- [0152]** Как описано во всем данном документе, синтетические пептиды, полученные с помощью способов, предусмотренных в данном документе, предпочтительно сохраняют практически такую же или проявляют увеличенную активность и в некоторых случаях избирательность в отношении рецепторов по сравнению с соответствующим синтетическим пептидом, который не содержит замены. В дополнение к этому, синтетические пептиды, полученные в соответствии со способами, описанными в данном документе, также могут быть в значительной степени устойчивыми к протеолитическому разрушению.



- [0153]** Предпочтительно в способах, предусмотренных в данном документе, заменяющие альфа-метил-функционализованные аминокислоты соответствуют заменяемым нативным аминокислотным остаткам, а в дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализованные аминокислоты соответствуют тому же классу, что и заменяемые нативные аминокислотные остатки.
- [0154]** В дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализованные аминокислоты могут представлять собой альфа-метилфенилаланин. В иллюстративных вариантах осуществления альфа-метилфенилаланином заменяют соответствующие нативные аминокислоты, хотя в дополнительных вариантах осуществления способов альфа-метилфенилаланин не обязательно должен соответствовать тем же нативным аминокислотам, замену которых производят.
- [0155]** В определенных вариантах осуществления синтетические пептиды, полученные в соответствии со способами, описанными в данном документе, могут быть в значительной степени устойчивыми к разрушению под действием одного или нескольких из DPP-IV, неприлизина,  $\alpha$ -химотрипсина, плазмина, тромбина, калликрейна, трипсина, эластазы и пепсина.
- [0156]** В вариантах осуществления синтетические пептиды могут быть получены в виде C-концевых карбоксамидов на смоле NOVASYN<sup>®</sup> TGR. Аминокислоты (как природные, так и неприродные) можно связывать при температуре окружающей среды с применением HCTU/DIPEA в NMP с кэппированием функциональных групп остатков с помощью раствора уксусного ангидрида и пиридина. Fmoc предпочтительно удаляют с помощью пиперидина в DMF при температуре окружающей среды.
- [0157]** Описанная в данном документе идентификация по меньшей мере одного нативного аминокислотного остатка в пептиде для замены предпочтительно включает идентификацию аминокислот в сайтах, восприимчивых к ферментативному расщеплению. Иллюстративные способы идентификации аминокислот в сайтах, восприимчивых к ферментативному расщеплению, хорошо известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления способы идентификации аминокислот в сайтах, восприимчивых к ферментативному расщеплению,

предпочтительно включают обеспечение воздействия на природный пептид (например, пептид дикого типа) одного фермента в условиях, при которых фермент является активным (например, при подходящих рН, условиях буфера, температуре и т. д.), в течение предварительно определенного интервала времени и оценивание продуктов ферментативного разрушения пептида. Иллюстративные способы оценивания продуктов ферментативного разрушения включают, например, обращенно-фазовую жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией.

- [0158]** Растворы пептидов можно добавлять к растворам протеазы. Пептид и фермент можно совместно инкубировать, предпочтительно при приблизительно 37°C. Аликвоты инкубируемой смеси пептид/фермент можно периодически отбирать, гасить для блокирования протеолитической активности и анализировать с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC/MS). Анализируемые вещества можно выявлять как по поглощению UV-излучения (например, при 210 нм), так и посредством ионизации с применением масс-детектора (режим ESI+). Пептидные частицы (фрагменты), получаемые в результате ферментативного расщепления пептидов, можно анализировать после обработки, а их молекулярные массы можно использовать для выявления точного положения места расщепления (с обращением внимания в каждом случае на неустойчивую химическую связь).
- [0159]** В вариантах осуществления способы можно применять для получения синтетических пептидных аналогов GLP-1.
- [0160]** В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены способы получения протеолитически стабильного пептида. Такие способы предпочтительно включают обеспечение воздействия на пептид одной или нескольких протеаз, идентификацию по меньшей мере двух нативных аминокислотных остатков, которые представляют собой сайты, восприимчивые к протеолитическому расщеплению, и замену идентифицированных аминокислотных остатков альфа-метил-функционализированными аминокислотами.
- [0161]** Как описано во всем данном документе, предпочтительно с помощью таких способов получают синтетический пептид, который сохраняет практически такую же или проявляет увеличенную активность и в некоторых случаях избирательность в отношении рецепторов по сравнению с соответствующим синтетическим пептидом,

который не содержит замену(замены). В дополнительных вариантах осуществления с помощью способов также получают синтетический пептид, который является в значительной степени устойчивым к протеолитическому разрушению.

**[0162]** Предпочтительно в способах, предусмотренных в данном документе, заменяющие альфа-метил-функционализованные аминокислоты соответствуют заменяемым нативным аминокислотным остаткам, а в дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализованные аминокислоты соответствуют тому же классу, что и заменяемые нативные аминокислотные остатки.

**[0163]** В еще нескольких дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализованные аминокислоты могут быть выбраны из альфа-метил-функционализованного гистидина, альфа-метил-функционализованного аланина, альфа-метил-функционализованного изолейцина, альфа-метил-функционализованного аргинина, альфа-метил-функционализованного лейцина, альфа-метил-функционализованного аспарагина, альфа-метил-функционализованного лизина, альфа-метил-функционализованной аспарагиновой кислоты, альфа-метил-функционализованного метионина, альфа-метил-функционализованного цистеина, альфа-метил-функционализованного фенилаланина, альфа-метил-функционализованной глутаминовой кислоты, альфа-метил-функционализованного треонина, альфа-метил-функционализованного глутамина, альфа-метил-функционализованного триптофана, альфа-метил-функционализованного глицина, альфа-метил-функционализованного валина, альфа-метил-функционализованного орнитина, альфа-метил-функционализованного пролина, альфа-метил-функционализованного селеноцистеина, альфа-метил-функционализованного серина и альфа-метил-функционализованного тирозина.

**[0164]** В дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализованные аминокислоты могут представлять собой альфа-метилфенилаланин и/или альфа-метиллизин. В иллюстративных вариантах осуществления альфа-метилфенилаланином и/или альфа-метиллизином можно заменять соответствующие нативные аминокислоты, хотя в дополнительных вариантах осуществления способов альфа-метилфенилаланин и/или альфа-метиллизин

не обязательно должны соответствовать тем же нативным аминокислотам, замену которых производят.

**[0165]** В определенных вариантах осуществления синтетические пептиды, полученные в соответствии со способами, описанными в данном документе, могут быть в значительной степени устойчивыми к разрушению под действием одного или нескольких из DPP-IV, неприлизина,  $\alpha$ -химотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина, трипсина, эластазы и пепсина.

#### *V. Составы, содержащие пептидные аналоги GLP-1*

**[0166]** В данном документе предусмотрены составы для перорального введения пептидных аналогов GLP-1. Такие составы предпочтительно содержат липидированный пептид, описанный в данном документе (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющую собой ацетат аммония (MEDI7219)), и носитель, например, фармацевтически приемлемый носитель.

**[0167]** Составы для перорального применения, описанные в данном документе, могут быть составлены для конкретной лекарственной формы. Схемы дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального ответа. Для облегчения введения и обеспечения однородности дозирования может быть полезным составление композиций в виде стандартных лекарственных форм. Как используется в данном документе, стандартные лекарственные формы относятся к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для субъектов, подлежащих лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество липидированного пептида, рассчитанное для получения терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Например, состав для перорального применения может содержать дозу от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)).

**[0168]** Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 0,0625 до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 0,25 до

приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 1 до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 3 до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 6 до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 9 до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 18 до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) может составлять от приблизительно 0,0128% до приблизительно 7,36% состава для перорального применения. Пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) может составлять от приблизительно 0,0256% до приблизительно 7,36% состава для перорального применения.

**[0169]** Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 0,25 до приблизительно 18 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 18 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)). Состав для перорального применения может





- [0173] В одном варианте осуществления количество активного фармацевтического ингредиента (API) можно рассчитать, делая поправку на содержание чистого пептида, которое можно рассчитать в качестве анализа, охватывающего определение содержания аммония, ацетата и влаги, и умножить на чистоту согласно HPLC.
- [0174] Для достижения системного воздействия в настоящем изобретении предусмотрены составы для перорального введения, содержащие усилители проницаемости. Усилитель проницаемости может представлять собой, например, соль желчной кислоты, хенодезоксихолат натрия, хенодезоксихолевую кислоту, производное галлата, пропилгаллат, этилгаллат или их комбинацию.
- [0175] Усилитель проницаемости также может представлять собой, например, капрат натрия.
- [0176] В одном случае состав для перорального применения содержит хенодезоксихолат натрия. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 1500 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 50 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 65 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг. Например, количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 100 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 120 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 130 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 140 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 150 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 200 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 260 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 280 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 290 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 299 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 300 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 400 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 500 мг. Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 600 мг.



Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 700 мг.

Количество хенодезоксихолата натрия может составлять приблизительно 800 мг.

Хенодезоксихолат натрия может составлять от приблизительно 15% до приблизительно 25% состава для перорального применения по весу.

Хенодезоксихолат натрия может составлять от приблизительно 20 до приблизительно 21%, например, приблизительно 20,5%, состава для перорального применения по весу.

**[0177]** В одном случае состав для перорального применения содержит пропилгаллат.

Количество пропилгаллата может составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 2 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 10 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 20 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 30 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 40 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 50 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 100 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 150 мг. Количество пропилгаллата может составлять от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 200 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 300 мг. Количество пропилгаллата может составлять приблизительно 400 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 500 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 600 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 700 мг. Количество пропилгаллата может составлять приблизительно 800 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 900 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 1000 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 1100 мг. Количество пропилгаллата может составлять приблизительно 1200 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 1300 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять приблизительно 1400 мг. Например, количество пропилгаллата может составлять

приблизительно 1500 мг. Количество пропилгаллата может составлять приблизительно 1600 мг. Пропилгаллат может составлять от приблизительно 45% до приблизительно 55% состава для перорального применения по весу. Пропилгаллат может составлять от приблизительно 40 до приблизительно 42%, например, приблизительно 40,9%, состава для перорального применения по весу.

**[0178]** В одном случае состав для перорального применения содержит хенодезоксихолат натрия и пропилгаллат. Соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата может составлять от приблизительно 150:1 до приблизительно 1:4. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 149,5:1. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 145:1. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 29:1. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 14:1. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 6,5:1. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 4:1. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 2:1. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 1:1. Соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата может составлять от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:4. Соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата может составлять от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:4. Соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата может составлять от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3. В одном случае соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 1:2.

**[0179]** В одном случае состав для перорального применения содержит совокупное количество хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата, составляющее от приблизительно 300 мг до приблизительно 1800 мг. Таким образом, совокупное количество хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата может составлять, например, приблизительно 300 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1800 мг или приблизительно 2400 мг. В одном случае совокупное

количество хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 300 мг. В одном случае состав для перорального применения содержит совокупное количество хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата, составляющее от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг. В одном случае совокупное количество хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 75 мг. В одном случае совокупное количество хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 150 мг.

**[0180]** Составы для перорального применения, предусмотренные в данном документе, также могут содержать модификатор pH или вспомогательное вещество, стабилизирующее pH. Например, модификатор pH или вспомогательное вещество, стабилизирующее pH, может поддерживать максимальную растворимость пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) и/или усилителей проницаемости (например, хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата) в составе для перорального применения. Например, модификатор pH или средство, стабилизирующее pH, может обеспечивать слабощелочной pH при распаде и растворении таблетки в кишечной среде, в иных случаях имеющей переменный pH. Слабощелочной pH может быть благоприятным для растворимости пептидов и хенодезоксихолата натрия, что, в свою очередь, увеличивает системную биодоступность пептидных аналогов GLP-1. Модификатор pH или вспомогательное вещество, стабилизирующее pH, может представлять собой, например, фосфат, глицинат, цитрат или трис-основание.

**[0181]** Модификатор pH или вспомогательное вещество, стабилизирующее pH, может представлять собой, например, трис-основание. Количество модификатора pH (например, трис-основания) может составлять от 0 до 300 мг. Количество модификатора pH (например, трис-основания) может составлять от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 40 мг или от приблизительно 36 до приблизительно 37 мг, например, приблизительно 36,2 мг. Трис-основание может составлять от приблизительно 5% до приблизительно 10% или от приблизительно 7% до приблизительно 8%, например, приблизительно 7,41% или приблизительно 7,815%, состава для перорального применения по весу. Как представлено в приведенных ниже примерах, модификаторы pH могут увеличивать

биодоступность при пероральном введении у пептидов из таблетированных составов для перорального применения. Это увеличение биодоступности может достигаться благодаря синергическому эффекту (i) модификатора pH, который увеличивает pH среды GI-тракта до значений pH, благоприятных для растворения пептида, и (ii) вспомогательных веществ, усиливающих проницаемость, присутствующих в указанных составах.

**[0182]** В приведенных ниже примерах в конкретном месте всасывания пептида в желудочно-кишечном тракте может значительно увеличиваться абсолютная биодоступность пептида при пероральном введении. В данном документе показано, что доставка пептидных составов для перорального введения в проксимальный отдел толстой кишки и в проксимальный отдел тонкой кишки приводит к значительно более высокой абсолютной биодоступности при пероральном введении по сравнению с доставкой в желудок. Нахождение соответствия между местом всасывания и оптимальным регулированием состава для обеспечения желаемой растворимости в данном месте является одним из вариантов осуществления настоящего изобретения.

**[0183]** Как предусмотрено в данном документе, для увеличения абсолютной биодоступности при пероральном введении пептида, даваемого в составе для перорального применения, место доставки таких составов в желудочно-кишечном тракте можно контролировать с помощью энтеросолюбильного покрытия, которое растворяется при определенном pH. Например, состав для перорального применения может растворяться при pH от приблизительно 5 до приблизительно 7,5. Таким образом, pH состава для перорального применения может составлять приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6,0, приблизительно 7,0 или приблизительно 7,5. В одном случае pH состава для перорального применения составляет приблизительно 5,5. В одном случае pH состава для перорального применения составляет приблизительно 7,0. Растворение таблеток при определенных значениях pH можно контролировать с помощью энтеросолюбильных покрытий из полимеров, которые являются нерастворимыми при низком pH желудка и являются растворимыми при pH 5,5 или выше. Для обеспечения оптимального всасывания пептидного агониста GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) pH раствора после стабилизации состава для

перорального применения может составлять от приблизительно 7,0 до приблизительно 9,0. Как предусмотрено в данном документе, полимеры энтеросолюбильного покрытия могут представлять собой сополимеры аминокрилметакрилата, сополимеры метакрилового эфира или сополимеры метакриловой кислоты. Как предусмотрено в данном документе, полимеры энтеросолюбильного покрытия могут представлять собой сополимеры метакриловой кислоты (например, Eudragit<sup>®</sup>).

**[0184]** Фармацевтические композиции для перорального введения, предусмотренные в данном документе, могут содержать мукоадгезивные средства, например, сшитые полимеры полиакриловой кислоты (например, карбомеры, например, Carbopol<sup>®</sup>).

Мукоадгезивный компонент может позволять усилителю проницаемости оставаться вблизи пептидного агониста GLP-1 и/или стенок GI-тракта, за счет чего увеличивается биодоступность.

**[0185]** Как предусмотрено в данном документе, состав для перорального применения может представлять собой состав с замедленным или отсроченным высвобождением.

Вспомогательные вещества, такие как сшитые полимеры полиакриловой кислоты (например, карбомеры, например, Carbopol<sup>®</sup>) или сополимеры метакриловой кислоты (например, Eudragit<sup>®</sup>), могут использоваться в составе с замедленным или отсроченным высвобождением. Например, энтеросолюбильное покрытие может позволять таблетке оставаться неповрежденной в агрессивной среде желудка с низким pH и растворяться при достижении таблеткой проксимального отдела кишечника, где pH составляет 5,5 или выше. Это позволяет пептидам-агонистам GLP-1 оставаться неповрежденными и легкодоступными для системного всасывания при растворении.

**[0186]** Сшитые полимеры полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, могут, например, составлять от приблизительно 0,3% до приблизительно 10% состава для перорального применения по весу. Сшитые полимеры полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, могут, например, составлять от приблизительно 0,3% до приблизительно 3% состава для перорального применения по весу. Сшитые полимеры полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, могут, например, составлять от приблизительно 1% до приблизительно 10% состава для перорального применения по весу. Сшитые полимеры полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, могут,

например, составлять приблизительно 0,3%, приблизительно 1%, приблизительно 3% или приблизительно 10% состава для перорального применения по весу. Сшитые полимеры полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, могут, например, составлять приблизительно 0,3%, приблизительно 0,9% или приблизительно 1% состава для перорального применения по весу.

**[0187]** Состав для перорального применения может содержать, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>. Состав для перорального применения может содержать, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг, например, приблизительно 1,5 мг, сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>. Состав для перорального применения может содержать, например, от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг, например, приблизительно 4,9 мг, сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>. Состав для перорального применения может содержать, например, от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг, например, приблизительно 14,6 мг, сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>. Состав для перорального применения может содержать, например, от приблизительно 48 мг до приблизительно 49 мг, например, приблизительно 48,8 мг, сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>.

**[0188]** Сшитые полимеры полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, могут представлять собой, например, Carbopol 71G. Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup> (например, Carbopol 71G), может составлять, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10% или от приблизительно 1% до приблизительно 5% состава для перорального применения по весу. В одном случае количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup> (например, Carbopol 71G), составляет приблизительно 1% состава для перорального применения по весу. В одном случае количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup> (например, Carbopol 71G), составляет приблизительно 2,5% состава для перорального применения по весу. В одном случае количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например,

Carbopol<sup>®</sup> (например, Carbopol 71G), составляет приблизительно 10% состава для перорального применения по весу.

**[0189]** Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, например, Carbopol<sup>®</sup> 71G, в составе для перорального применения может составлять от приблизительно 4,9 мг до приблизительно 48,8 мг. Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, например, Carbopol<sup>®</sup> 71G, в составе для перорального применения может составлять приблизительно 4,9 мг. Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, например, Carbopol<sup>®</sup> 71G, в составе для перорального применения может составлять приблизительно 48,8 мг.

**[0190]** В дополнение к Carbopol 71G для достижения контролируемого высвобождения можно использовать другие марки полимеров Carbopol, такие как Carbopol 971P. Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup> (например, Carbopol 971P), может составлять, например, от приблизительно 0,3% до приблизительно 3% состава для перорального применения по весу. В одном случае количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup> (например, Carbopol 971P), составляет приблизительно 0,63% состава для перорального применения по весу. В одном случае количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup> (например, Carbopol 971P), составляет приблизительно 3% состава для перорального применения по весу.

**[0191]** Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, например, Carbopol<sup>®</sup> 971P, в составе для перорального применения может составлять до 120 мг. Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, например, Carbopol<sup>®</sup> 971P, в составе для перорального применения может составлять от приблизительно 1,5 мг до приблизительно 14,6 мг. Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, например, Carbopol<sup>®</sup> 971P, в составе для перорального применения может составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг, например, приблизительно 1,5 мг. Количество сшитых полимеров полиакриловой кислоты, например, Carbopol<sup>®</sup>, например, Carbopol<sup>®</sup> 971P, в составе для перорального применения может составлять от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг, например, приблизительно 14,6 мг.

**[0192]** Фармацевтическая композиция может содержать энтеросолюбильное покрытие. Энтеросолюбильное покрытие может содержать, например, сополимеры метакриловой кислоты. Сополимеры метакриловой кислоты (например, Eudragit<sup>®</sup>) могут представлять собой, например, Eudragit RSPO. Количество сополимеров метакриловой кислоты, например, Eudragit<sup>®</sup>, может составлять, например, от приблизительно 5% до от приблизительно 10% до приблизительно 20% или от приблизительно 15% до приблизительно 20% фармацевтической композиции по весу. В одном случае количество Eudragit<sup>®</sup> (например, Eudragit RSPO) составляет приблизительно 18%. Количество сополимеров метакриловой кислоты (например, Eudragit<sup>®</sup>) в составе для перорального применения может составлять от приблизительно 60 до приблизительно 65 мг, например, приблизительно 61,1 мг или приблизительно 61,2 мг. Количество сополимеров метакриловой кислоты (например, Eudragit<sup>®</sup>) в составе для перорального применения может составлять от приблизительно 52 до приблизительно 53 мг. В некоторых вариантах осуществления Eudragit добавляют в количестве, которое приводит к увеличению массы фармацевтической композиции на приблизительно 12%, например, на 12,5%.

**[0193]** Фармацевтическая композиция также может содержать наполнитель и/или разбавитель, например, для обеспечения подходящих свойств фармацевтической порошкообразной смеси при изготовлении. Соответственно, фармацевтическая композиция может содержать маннит. Фармацевтическая композиция может содержать, например, от приблизительно 1% до приблизительно 30% или от приблизительно 5% до приблизительно 30% маннита в фармацевтической композиции по весу. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 10% до приблизительно 20% маннита в фармацевтической композиции по весу. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 15% до приблизительно 30% маннита в фармацевтической композиции по весу. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 5% до приблизительно 20% маннита в фармацевтической композиции по весу. Фармацевтическая композиция может содержать, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг маннита.



**[0194]** Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание, содержит от приблизительно 1% до приблизительно 20% маннита, например, от приблизительно 1% до приблизительно 9,35%, от приблизительно 5% до приблизительно 20%, от приблизительно 9,76% до приблизительно 18,39%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 10,57% до приблизительно 19,30%, от приблизительно 10,57% до приблизительно 19,4%, приблизительно 1%, приблизительно 9,35%, приблизительно 9,76%, приблизительно 18,3% или приблизительно 18,39%, в фармацевтической композиции по весу. Количество маннита в фармацевтическом составе, например, в фармацевтическом составе, содержащем трис-основание, может составлять приблизительно 4,9 мг, приблизительно 45,7 мг, приблизительно 46,82 мг, приблизительно 51,8 мг, приблизительно 65,1 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 84,7 мг, приблизительно 88,1 мг, приблизительно 89,6 мг, приблизительно 94,7 мг, приблизительно 94,8 мг, приблизительно 101,8 мг.

**[0195]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, не содержащая трис-основание, содержит от приблизительно 17 до приблизительно 30% маннита, например, от приблизительно 17,98% до приблизительно 26,78%, в фармацевтической композиции по весу. Количество маннита в фармацевтическом составе, например, в фармацевтическом составе, не содержащем трис-основание, может составлять приблизительно 87,9 мг, приблизительно 125,3 мг или приблизительно 130,9 мг.

**[0196]** Фармацевтическая композиция может также содержать разрыхлитель, например, который позволяет таблетке распадаться и в достаточной степени контактировать с желудочно-кишечным соком для солюбилизации и системного всасывания. Соответственно, фармацевтическая композиция может содержать кросповидон (например, Kollidon CL). Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание или не содержащая его, содержит от приблизительно 1% до приблизительно 10%, от приблизительно 5% до приблизительно 6% или приблизительно 5,81% кросповидона (например, Kollidon CL)

в фармацевтической композиции по весу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание или не содержащая его, содержит от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг, от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг или приблизительно 28,4 мг кросповидона (например, Kollidon CL).

**[0197]** Фармацевтическая композиция может содержать вещество, способствующее скольжению, например, которое обеспечивает текучесть порошка при изготовлении таблеток. Соответственно, фармацевтическая композиция может содержать коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil 300). Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание или не содержащая его, содержит от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% или приблизительно 1% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300) в фармацевтической композиции по весу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание или не содержащая его, содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг или от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг, например, приблизительно 4,9 мг, коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300).

**[0198]** Фармацевтическая композиция может содержать смазывающее вещество, например, которое предотвращает прилипание смеси при изготовлении таблеток. Соответственно, фармацевтическая композиция может содержать стеарилфумарат натрия. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание или не содержащая его, содержит от приблизительно 1% до приблизительно 10% или приблизительно 5% стеарилфумарата натрия в фармацевтической композиции по весу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание или не содержащая его, содержит от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 24 мг до приблизительно 25 мг, например, приблизительно 24,4 мг, стеарилфумарата натрия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая трис-основание,

содержит от приблизительно 12 мг до приблизительно 13 мг, например, приблизительно 12,2 мг, стеарилфумарата натрия.

**[0199]** Состав для перорального применения, предусмотренный в данном документе, может содержать от приблизительно 0,0625 мг до приблизительно 36 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг хенодесоксихолата натрия; от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг пропилгаллата; от приблизительно 0 мг до приблизительно 120 мг трис-основания и/или от приблизительно 0 мг до приблизительно 120 мг сшитых полимеров полиакриловой кислоты (например, Carborol 971P) и при этом необязательно дополнительно содержит наполнитель (например, маннит), разрыхлитель (например, кросповидон, такой как Kollidon CL), вещество, способствующее скольжению (например, коллоидный диоксид кремния, такой как Aerosil 300), и/или смазывающее вещество (например, стеарилфумарат натрия). Такой состав для перорального применения может необязательно содержать от приблизительно 60 мг до приблизительно 61 мг, например, приблизительно 61,2 мг, энтеросолюбильного покрытия, например, покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытия Eudragit).

**[0200]** Состав для перорального применения, например, состав для перорального применения с немедленным высвобождением, предусмотренный в данном документе, может содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); от приблизительно 10% до приблизительно 30% хенодесоксихолата натрия; от приблизительно 15% до приблизительно 60% пропилгаллата; от приблизительно 5% до приблизительно 20% маннита, от 0% до приблизительно 10% трис-основания, от приблизительно 2% до приблизительно 10% разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Kollidon CL), от приблизительно 1% до приблизительно 5% вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, такого как Aerosil 300), и/или от приблизительно 1% до приблизительно 15% смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия) в составе для перорального применения по весу. Такой состав для перорального

применения может необязательно содержать энтеросолюбильное покрытие, например, покрытие на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытие Eudragit), которое увеличивает массу состава на величину от приблизительно 10% до приблизительно 15%.

**[0201]** Состав для перорального применения, например, состав для перорального применения с контролируемым высвобождением, предусмотренный в данном документе, может содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); от приблизительно 10% до приблизительно 30% хенодезоксихолата натрия; от приблизительно 15% до приблизительно 60% пропилгаллата; от приблизительно 5% до приблизительно 20% маннита, от 0% до приблизительно 10% трис-основания, от приблизительно 2% до приблизительно 10% разрыхлителя (например, кросповидона, такого как Kollidon CL), от приблизительно 0,1% до приблизительно 15% сшитых полимеров полиакриловой кислоты (например, Carborol 971P), от приблизительно 1% до приблизительно 5% вещества, способствующего скольжению (например, коллоидного диоксида кремния, такого как Aerosil 300), и/или от приблизительно 1% до приблизительно 15% смазывающего вещества (например, стеарилфумарата натрия) в составе для перорального применения по весу. Такой состав для перорального применения может необязательно содержать энтеросолюбильное покрытие, например, покрытие на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытие Eudragit), которое увеличивает массу состава на величину от приблизительно 10% до приблизительно 15%.

**[0202]** Состав для перорального применения, например, таблетка с немедленным высвобождением, предусмотренная в данном документе, может содержать приблизительно 4,5 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); приблизительно 100 мг хенодезоксихолата натрия; приблизительно 200 мг пропилгаллата; от приблизительно 101 мг до приблизительно 102 мг, например, приблизительно 101,8 мг, маннита; от приблизительно 36 мг до приблизительно 37 мг, например, приблизительно 36,2 мг, трис-основания; от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг, например, приблизительно 28,4 мг, кросповидона (например, Kollidon CL); от приблизительно 4

мг до приблизительно 5 мг, например, приблизительно 4,9 мг, коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300) и/или от приблизительно 12 мг до приблизительно 13 мг, например, приблизительно 12,2 мг, стеарилфумарата натрия. Такой состав для перорального применения может необязательно содержать от приблизительно 60 мг до приблизительно 61 мг, например, приблизительно 61,2 мг, энтеросолюбильного покрытия, например, покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытия Eudragit).

**[0203]** Состав для перорального применения, например, таблетка с контролируемым высвобождением, предусмотренная в данном документе, может содержать приблизительно 4,5 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); приблизительно 100 мг хенодесоксихолата натрия; приблизительно 200 мг пропилгаллата; от приблизительно 88 мг до приблизительно 89 мг, например, приблизительно 88,1 мг, маннита; от приблизительно 36 мг до приблизительно 37 мг, например, приблизительно 36,2 мг, трис-основания; от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг, например, приблизительно 1,5 мг (или приблизительно 0,3%), сшитых полимеров полиакриловой кислоты (например, Carbopol 971P); от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг, например, приблизительно 28,4 мг, кросповидона (например, Kollidon CL); от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг, например, приблизительно 4,9 мг, коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300) и/или от приблизительно 24 мг до приблизительно 25 мг, например, приблизительно 24,4 мг, стеарилфумарата натрия. Такой состав для перорального применения может необязательно содержать от приблизительно 60 мг до приблизительно 61 мг, например, приблизительно 61,2 мг, энтеросолюбильного покрытия, например, покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытия Eudragit).

**[0204]** Состав для перорального применения, например, таблетка с контролируемым высвобождением, предусмотренная в данном документе, может содержать приблизительно 4,5 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); приблизительно 100 мг хенодесоксихолата натрия; приблизительно 200 мг пропилгаллата; приблизительно 75 мг маннита; от приблизительно 36 мг до приблизительно 37 мг, например,

приблизительно 36,2 мг, трис-основания; от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг, например, приблизительно 14,6 мг (или приблизительно 3%), сшитых полимеров полиакриловой кислоты (например, Carbopol 971P); от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг, например, приблизительно 28,4 мг, кросповидона (например, Kollidon CL); от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг, например, приблизительно 4,9 мг, коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300) и/или от приблизительно 12 мг до приблизительно 13 мг, например, приблизительно 12,2 мг, стеарилфумарата натрия. Такой состав для перорального применения может необязательно содержать от приблизительно 60 мг до приблизительно 61 мг, например, приблизительно 61,2 мг, энтеросолюбильного покрытия, например, покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытия Eudragit).

**[0205]** Состав для перорального применения, например, таблетка с немедленным высвобождением, предусмотренная в данном документе, может содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг хенодезоксихолата натрия; от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг пропилгаллата; от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг маннита; от приблизительно 15 мг до приблизительно 50 мг трис-основания; от приблизительно 10 мг до приблизительно 45 мг кросповидона (например, Kollidon CL); от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300) и/или от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг стеарилфумарата натрия. Такой состав для перорального применения может необязательно содержать от приблизительно 60 мг до приблизительно 61 мг, например, приблизительно 61,2 мг, энтеросолюбильного покрытия, например, покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытия Eudragit).

**[0206]** Состав для перорального применения, например, таблетка с контролируемым высвобождением, предусмотренная в данном документе, может содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); от

приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг хенодезоксихолата натрия; от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг пропилгаллата; от приблизительно 35 мг до приблизительно 135 мг маннита; от приблизительно 15 мг до приблизительно 50 мг трис-основания; от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг, например, приблизительно 1,5 мг (или приблизительно 0,3%), сшитых полимеров полиакриловой кислоты (например, Carbopol 971P); от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг, например, приблизительно 28,4 мг, кросповидона (например, Kollidon CL); от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300) и/или от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг стеарилфумарата натрия. Такой состав для перорального применения может необязательно содержать от приблизительно 60 мг до приблизительно 61 мг, например, приблизительно 61,2 мг, энтеросолюбильного покрытия, например, покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытия Eudragit).

**[0207]** Состав для перорального применения, например, таблетка с контролируемым высвобождением, предусмотренная в данном документе, может содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)); от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг хенодезоксихолата натрия; от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг пропилгаллата; от приблизительно 25 мг до приблизительно 125 мг маннита; от приблизительно 15 мг до приблизительно 50 мг трис-основания; от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг, например, приблизительно 14,6 мг (или приблизительно 3%), сшитых полимеров полиакриловой кислоты (например, Carbopol 971P); от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг, например, приблизительно 28,4 мг, кросповидона (например, Kollidon CL); от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 300) и/или от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг стеарилфумарата натрия. Такой состав для перорального применения может необязательно содержать от приблизительно 60 мг до приблизительно 61 мг, например, приблизительно 61,2 мг, энтеросолюбильного покрытия, например,

покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытия Eudragit).

- [0208]** В составах для перорального применения, предусмотренных в данном документе, энтеросолюбильное покрытие, например, покрытие на основе сополимера метакриловой кислоты (например, покрытие Eudragit), может содержать, например, от приблизительно 85% до приблизительно 86%, например, приблизительно 85,5%, сополимера метакриловой кислоты (например, Eudragit) и от приблизительно 14% до приблизительно 15%, например, приблизительно 14,5%, пластификатора для энтеросолюбильного покрытия (например, PlasACRYL) в составе для перорального применения по весу.
- [0209]** Состав для перорального применения, предусмотренный в данном документе, может содержать салькапрозат натрия (т. е. N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат натрия (SNAC)).
- [0210]** Состав для перорального применения, предусмотренный в данном документе, может содержать капрат натрия. Состав может содержать, например, от приблизительно 300 мг капрата натрия до приблизительно 2400 мг капрата натрия. Состав может содержать, например, приблизительно 300 мг капрата натрия. Состав может содержать, например, приблизительно 600 мг капрата натрия. Состав может содержать, например, приблизительно 900 мг капрата натрия. Состав может содержать, например, приблизительно 1200 мг капрата натрия. Состав может содержать, например, приблизительно 2400 мг капрата натрия.
- [0211]** В составе, содержащем капрат натрия, предусмотренном в данном документе, соотношение капрата натрия и пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) может составлять, например, от 10:1 до 150:1. Соотношение капрата натрия и пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) может составлять, например, 15:1. Соотношение капрата натрия и пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) может составлять, например, 50:1. Соотношение капрата натрия и пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли,



представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) может составлять, например, 150:1.

- [0212]** Состав, предусмотренный в данном документе, содержащий капрат натрия, может содержать энтеросолюбильное покрытие, например, энтеросолюбильное покрытие с рН 5,5 или с рН 7,0. Состав, содержащий капрат натрия, может содержать сшитые полимеры полиакриловой кислоты (например, Carbopol), например, приблизительно 0,9% сшитых полимеров полиакриловой кислоты (например, Carbopol).
- [0213]** Как предусмотрено в данном документе, состав для перорального применения может представлять собой твердое вещество, жидкость или гель (например, липидный гель).
- [0214]** Твердые лекарственные формы включают, например, таблетки и капсулы. Таблетки, например, включают таблетки в кислотоустойчивых капсулах, таблетки с энтеросолюбильным покрытием и мини-таблетки. Мини-таблетки могут иметь энтеросолюбильное покрытие или не иметь покрытия и помещены в капсулы с энтеросолюбильным покрытием или в кислотоустойчивые капсулы. Твердая лекарственная форма (например, таблетка) может представлять собой состав из множества отдельных частиц (MUP).
- [0215]** Жидкие лекарственные формы включают, например, растворы (например, раствор в водной среде) и суспензии (например, суспензию в самоэмульгирующейся системе на масляной основе).
- [0216]** Составы для перорального применения, предусмотренные в данном документе, могут представлять собой составы с контролируемым высвобождением.
- [0217]** Составы для перорального применения, предусмотренные в данном документе, могут содержать энтеросолюбильное покрытие. Составы для перорального применения, предусмотренные в данном документе, могут содержать полимерные слои, например, для обеспечения контролируемого высвобождения или мукоадгезивных свойств.
- [0218]** Как предусмотрено в данном документе, пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)), вводимый в составе для перорального применения, предусмотренном в данном

документе, может всасываться в проксимальном отделе толстой кишки. Пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)), вводимый в составе для перорального применения, предусмотренном в данном документе, может всасываться в проксимальной области тонкой кишки. Пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)), вводимый в составе для перорального применения, предусмотренном в данном документе, может всасываться в проксимальном отделе толстой кишки и в проксимальной области тонкой кишки.

**[0219]** Такие составы для перорального применения обеспечивают высокую биодоступность пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) и низкую вариабельность фармакокинетических параметров. Кроме того, такие составы для перорального применения обеспечивают оптимальную растворимость пептида, за счет чего обеспечивается лучшее всасывание. В одном аспекте настоящего изобретения фармацевтические вспомогательные вещества, идентифицированные в данном документе, выступают в качестве средств двойного действия, поддерживая растворимость пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)), а также разрушая плотные контакты и действуя в качестве усилителей проницаемости.

**[0220]** Фармацевтические композиции для перорального введения, предусмотренные в данном документе, могут содержать вспомогательные вещества, которые обеспечивают оптимальную растворимость пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) и действие, заключающееся в усилении проницаемости, для улучшения биодоступности и уменьшения вариабельности. В некоторых вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) высвобождается из фармацевтической композиции после высвобождения усилителя(усилителей) проницаемости из фармацевтического состава. При таком последовательном высвобождении может улучшаться биодоступность и снижаться вариабельность пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)).

**[0221]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу приблизительно 2 грамма или меньше. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу приблизительно 1,9 грамма или меньше, приблизительно 1,8 грамма или меньше, приблизительно 1,7 грамма или меньше, приблизительно 1,6 грамма или меньше, приблизительно 1,5 грамма или меньше, приблизительно 1,4 грамма или меньше, приблизительно 1,3 грамма или меньше, приблизительно 1,2 грамма или меньше, приблизительно 1,1 грамма или меньше, приблизительно 1 грамм или меньше, приблизительно 0,9 грамма или меньше, приблизительно 0,8 грамма или меньше, приблизительно 0,7 грамма или меньше, приблизительно 0,6 грамма или меньше или приблизительно 0,5 грамма или меньше.

**[0222]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу от приблизительно 400 мг до приблизительно 500 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу от приблизительно 450 мг до приблизительно 500 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу от приблизительно 475 мг до приблизительно 500 мг.

**[0223]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу приблизительно 2 грамма. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу приблизительно 1,5 грамма. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу приблизительно 1 грамм. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу приблизительно 0,5 грамма.

[0224] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального введения, предусмотренная в данном документе, может иметь массу приблизительно 488 миллиграммов.

*VI. Способы лечения путем перорального введения пептидных аналогов GLP-1*

[0225] В данном документе предусмотрены способы перорального введения пептидных аналогов GLP-1.

[0226] Например, в данном документе предусмотрены способы лечения субъекта, включающие введение пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) в составе для перорального применения, предусмотренном в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0227] Как предусмотрено в данном документе, пероральное введение пептидных аналогов GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) можно применять для лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванного или характеризующегося гипергликемией или нарушенной секрецией инсулина.

[0228] В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают лечение сахарного диабета путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом.

[0229] В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают лечение сахарного диабета 2 типа путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом.

[0230] В определенных вариантах осуществления пероральное введение пептидных аналогов GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) приводит к улучшению гликемического контроля, обеспечивает контроль массы тела, приводит к улучшению функции и/или массы  $\beta$ -клеток, приводит к снижению скорости секреции желудочного сока и опорожнения желудка или характеризуется любой их комбинацией.

- [0231]** В определенных вариантах осуществления пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющая собой ацетат аммония (MEDI7219)) может подавлять моторику желудка и/или стимулировать секрецию инсулина. Таким образом, действие пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) может заключаться в ускорении устранения избыточной жировой ткани, индуцировании устойчивой потери массы тела и улучшении гликемического контроля.
- [0232]** В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают лечение ожирения путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется сахарный диабет 2 типа.
- [0233]** В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают снижение массы тела путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется сахарный диабет 2 типа.
- [0234]** В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают снижение количества телесного жира путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления жир представляет собой жир печени. Снижение количества жира печени может приводить к повышению чувствительности к инсулину и/или улучшению функции печени.
- [0235]** В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают контроль массы тела путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом.
- [0236]** В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают предупреждение набора массы тела, предупреждение набора жира (например, жира печени), стимулирование потери массы тела, стимулирование потери

жира (например, жира печени), снижение избыточной массы тела, снижение количества жира (например, жира печени) или лечение ожирения (например, путем контроля аппетита, питания, потребления пищи и/или потребления калорий), в том числе патологического ожирения, путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления способы в данном документе включают лечение или предупреждение заболевания или состояния, вызванного или характеризующегося избыточной массой тела или избыточным количеством телесного жира, путем перорального введения пептидного аналога GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соли, представляющей собой ацетат аммония (MEDI7219)) субъекту, нуждающемуся в этом.

**[0237]** В определенных вариантах осуществления пероральное введение является дополнением к диете и физической нагрузке. Посредством введения также можно снижать массу тела или лечить ожирение. В определенных вариантах осуществления субъект имеет BMI, составляющий от 27 до 40 кг/м<sup>2</sup>. В определенных вариантах осуществления субъект имеет BMI, составляющий от 30 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>. В определенных вариантах осуществления субъект имеет BMI, составляющий по меньшей мере 40. В определенных вариантах осуществления субъект имеет избыточную массу тела. В определенных вариантах осуществления субъект страдает ожирением.

**[0238]** Субъекты, которым можно перорально вводить пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющую собой ацетат аммония (MEDI7219)) в различных способах, описанных в данном документе, включают млекопитающих, например, людей, собак, кошек, приматов, крупный рогатый скот, овец, лошадей, свиней и т. д. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

**[0239]** Пептидный аналог GLP-1 (например, SEQ ID NO: 2 или ее соль, представляющую собой ацетат аммония (MEDI7219)) можно вводить перорально в самые короткие сроки после постановки соответствующего диагноза, например, в течение нескольких часов или дней. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав вводят перорально один раз в день. В определенных

вариантах осуществления фармацевтический состав вводят перорально два раза в день.

## ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

- [0240] В данном документе предусмотрены фармацевтические композиции для перорального введения.
- [0241] В одном случае (I1) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) бислипидированный пептидный аналог GLP-1 и (ii) хенодезоксихолат натрия.
- [0242] В одном случае (I2) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) бислипидированный пептидный аналог GLP-1 и (ii) пропилгаллат.
- [0243] В одном случае (I3) согласно I2 фармацевтическая композиция дополнительно содержит хенодезоксихолат натрия.
- [0244] В одном случае (I4) согласно I3 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет от 150:1 до 1:4. В одном случае (I5) согласно I4 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 145:1. В одном случае (I6) согласно I4 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 29:1. В одном случае (I7) согласно I4 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 14:1. В одном случае (I8) согласно I4 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 6,5:1. В одном случае (I9) согласно I4 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 4:1. В одном случае (I10) согласно I4 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 2:1. В одном случае (I11) согласно I4 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 1:1. В одном случае (I12) согласно I3 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет от 2:1 до 1:4. В одном случае (I13) согласно I12 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 1:2.
- [0245] В одном случае (I14) согласно любому из I1 и I3-I13 количество хенодезоксихолата натрия составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 1500 мг. В одном случае (I15) согласно I14 количество хенодезоксихолата натрия

составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг. В одном случае (I16) согласно I14 количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг или приблизительно 800 мг. В одном случае (I17) согласно I14 количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 50 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг или приблизительно 299 мг. В одном случае (I18) согласно I14 количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 100 мг.

**[0246]** В одном случае (I19) согласно любому из I1 и I3-I13 хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 15% до приблизительно 25% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I20) согласно I19 хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 20% до приблизительно 21% фармацевтической композиции по весу.

**[0247]** В одном случае (I21) согласно любому из I1 и I3-I13 хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 15% до приблизительно 65% фармацевтической композиции по весу, при этом необязательно хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 30% до приблизительно 65% фармацевтической композиции по весу.

**[0248]** В одном случае (I22) согласно любому из I2-I21 количество пропилгаллата составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг. В одном случае (I23) согласно I22 количество пропилгаллата составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг. В одном случае (I24) согласно I22 количество пропилгаллата составляет приблизительно 2 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг или приблизительно 200 мг. В одном случае (I25) согласно I22 количество пропилгаллата составляет приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг,



приблизительно 1500 мг или приблизительно 1600 мг. В одном случае (I26) согласно I22 количество пропилгаллата составляет приблизительно 200 мг.

**[0249]** В одном случае (I27) согласно любому из I2-I21 пропилгаллат составляет от приблизительно 45% до приблизительно 55% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I28) согласно I27 пропилгаллат составляет от приблизительно 40% до приблизительно 41% фармацевтической композиции по весу.

**[0250]** В одном случае (I29) согласно любому из I1 и I41-I21 фармацевтическая композиция не содержит пропилгаллат.

**[0251]** В одном случае (I30) согласно любому из I1-I29 фармацевтическая композиция дополнительно содержит модификатор pH.

**[0252]** В одном случае (I31) согласно любому из I1-I30 фармацевтическая композиция дополнительно содержит трис-основание. В одном случае (I32) согласно I31 количество трис-основания составляет до 300 мг. В одном случае (I33) согласно I32 количество трис-основания составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 40 мг. В одном случае (I34) согласно I32 количество трис-основания составляет от приблизительно 36 мг до приблизительно 37 мг. В одном случае (I35) согласно I31 трис-основание составляет от приблизительно 5% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I36) согласно I31 трис-основание составляет от приблизительно 7% до приблизительно 8% фармацевтической композиции по весу.

**[0253]** В одном случае (I37) согласно любому из I1-I29 фармацевтическая композиция не содержит модификатор pH. В одном случае (I38) согласно любому из I1-I29 фармацевтическая композиция не содержит трис-основание.

**[0254]** В одном случае (I39) согласно любому из I1-I38 фармацевтическая композиция содержит энтеросолюбильное покрытие, которое растворяется при pH от приблизительно 5 до приблизительно 7,5. В одном случае (I40) согласно любому из I1-I38 фармацевтическая композиция содержит энтеросолюбильное покрытие, которое растворяется при pH приблизительно 5,5 или выше. В одном случае (I41) согласно любому из I1-I38 фармацевтическая композиция содержит энтеросолюбильное покрытие, которое растворяется при pH приблизительно 7,0 или выше.

[0255] В одном случае (I42) согласно любому из П-I41 фармацевтическая композиция дополнительно содержит биоадгезивное средство. В одном случае (I43) согласно любому из П-I41 фармацевтическая композиция дополнительно содержит сшитые полиакриловые полимеры. В одном случае (I44) согласно I43 сшитые полиакриловые полимеры представлены в форме порошка или в форме гранул. В одном случае (I45) согласно любому из П-I41 фармацевтическая композиция дополнительно содержит Carbopol®. В одном случае (I46) согласно любому из I42-I45 количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol® составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг. В одном случае (I47) согласно любому из I42-I45 количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol® составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг. В одном случае (I48) согласно любому из I42-I45 количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol® составляет от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг. В одном случае (I49) согласно любому из I42-I45 количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol® составляет от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг. В одном случае (I50) согласно любому из I42-I45 количество биоадгезивного средства, или сшитых полиакриловых полимеров, или Carbopol® составляет от приблизительно 48 мг до приблизительно 49 мг. В одном случае (I51) согласно любому из I42-I45 биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol® составляют от приблизительно 0,3% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I52) согласно I51 биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol® составляют от приблизительно 0,3% до приблизительно 3% фармацевтической композиции по весу или от приблизительно 1% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I53) согласно I51 биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или Carbopol® составляют приблизительно 0,3%, приблизительно 1%, приблизительно 3% или приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I54) согласно I51 биоадгезивное средство, или сшитые полиакриловые полимеры, или

Carbopol® составляют приблизительно 0,3%, приблизительно 0,9% или приблизительно 1,2% фармацевтической композиции по весу.

**[0256]** В одном случае (I55) согласно I45 Carbopol® представляет собой Carbopol® 71G. В одном случае (I56) согласно I55 количество Carbopol® 71G составляет от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг. В одном случае (I57) согласно I55 количество Carbopol® 71G составляет от приблизительно 48 мг до приблизительно 49 мг. В одном случае (I58) согласно I55 Carbopol® 71G составляет от приблизительно 1% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу.

**[0257]** В одном случае (I59) согласно I45 Carbopol® представляет собой Carbopol® 971P. В одном случае (I60) согласно I59 количество Carbopol® 971P составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг. В одном случае (I61) согласно I59 количество Carbopol® 971P составляет от приблизительно 14 мг до приблизительно 15 мг. В одном случае (I62) согласно I59 Carbopol® 971P составляет от приблизительно 0,3% до приблизительно 3% фармацевтической композиции по весу.

**[0258]** В одном случае (I63) согласно любому из I1-I41 фармацевтическая композиция не содержит биоадгезивное средство. В одном случае (I64) согласно любому из I1-I41 фармацевтическая композиция не содержит шитые полиакриловые полимеры.

**[0259]** В одном случае (I65) согласно любому из I1-I64 фармацевтическая композиция дополнительно содержит энтеросолюбильное покрытие. В одном случае (I66) согласно любому из I1-I64 фармацевтическая композиция дополнительно содержит сополимеры метакриловой кислоты. В одном случае (I67) согласно любому из I1-I64 фармацевтическая композиция дополнительно содержит Eudragit®. В одном случае (I68) согласно любому из I65-I67 количество энтеросолюбильного покрытия, или сополимеров метакриловой кислоты, или Eudragit® составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 65 мг. В одном случае (I69) согласно любому из I65-I67 количество энтеросолюбильного покрытия, или сополимеров метакриловой кислоты, или Eudragit® составляет от приблизительно 61 мг до приблизительно 62 мг. В одном случае (I70) согласно любому из I65-I67 количество энтеросолюбильного покрытия, или сополимеров метакриловой кислоты, или Eudragit® составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 53 мг. В одном случае (I71) согласно любому из I65-I67 энтеросолюбильное покрытие, или сополимеры метакриловой кислоты, или Eudragit®

составляют от приблизительно 5% до приблизительно 15% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I72) согласно любому из I65-I67 энтеросолюбильное покрытие, или сополимеры метакриловой кислоты, или Eudragit® растворяются при pH 5,5 или выше.

**[0260]** В одном случае (I73) согласно любому из I1-I72 фармацевтическая композиция дополнительно содержит наполнитель. В одном случае (I74) согласно любому из I1-I72 фармацевтическая композиция дополнительно содержит разбавитель. В одном случае (I75) согласно любому из I1-I72 фармацевтическая композиция дополнительно содержит маннит. В одном случае (I76) согласно любому из I73-I75 количество наполнителя, разбавителя или маннита составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг. В одном случае (I77) согласно I76 количество наполнителя, разбавителя или маннита составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг. В одном случае (I78) согласно I76 количество наполнителя, разбавителя или маннита составляет от приблизительно 75 мг до приблизительно 150 мг. В одном случае (I79) согласно любому из I73-I75 наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 5% до приблизительно 30% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I80) согласно I79 наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 5% до приблизительно 20% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I81) согласно I79 наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 10% до приблизительно 20% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I82) согласно I79 наполнитель, разбавитель или маннит составляет от приблизительно 15% до приблизительно 30% фармацевтической композиции по весу.

**[0261]** В одном случае (I83) согласно любому из I1-I82 фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель. В одном случае (I84) согласно любому из I1-I82 фармацевтическая композиция дополнительно содержит кросповидон. В одном случае (I85) согласно I83 или I84 количество разрыхлителя или кросповидона составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг. В одном случае (I86) согласно I85 количество разрыхлителя или кросповидона составляет от приблизительно 28 мг до приблизительно 29 мг. В одном случае (I87) согласно I83 или I84 разрыхлитель или кросповидон составляет от приблизительно 1% до

приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу. В одном случае (I88) согласно I87 разрыхлитель или кросповидон составляет от приблизительно 5% до приблизительно 6% фармацевтической композиции по весу.

**[0262]** В одном случае (I89) согласно любому из II-I88 фармацевтическая композиция дополнительно содержит вещество, способствующее скольжению. В одном случае (I90) согласно любому из II-I88 фармацевтическая композиция дополнительно содержит коллоидный диоксид кремния. В одном случае (I91) согласно I89 или I90 количество вещества, способствующего скольжению, или коллоидного диоксида кремния составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг. В одном случае (I92) согласно I91 количество вещества, способствующего скольжению, или коллоидного диоксида кремния составляет от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг. В одном случае (I93) согласно I89 или I90 вещество, способствующее скольжению, или коллоидный диоксид кремния составляет приблизительно 1% фармацевтической композиции по весу.

**[0263]** В одном случае (I94) согласно любому из II-I93 фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазывающее вещество. В одном случае (I95) согласно любому из II-I93 фармацевтическая композиция дополнительно содержит стеарилфумарат натрия. В одном случае (I96) согласно I94 или I95 количество смазывающего вещества или стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг. В одном случае (I97) согласно I96 количество смазывающего вещества или стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 24 мг до приблизительно 25 мг. В одном случае (I98) согласно I94 или I95 смазывающее вещество или стеарилфумарат натрия составляет приблизительно 5% фармацевтической композиции по весу.

**[0264]** В одном случае (I99) согласно любому из II-I98 дополнительно содержится капрат натрия.

**[0265]** В одном случае (II00) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит бислипидированный пептидный аналог GLP-1 и N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат натрия (SNAC).

**[0266]** В одном случае (II01) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит бислипидированный пептидный аналог GLP-1 и капрат натрия. В

одном случае (I102) согласно I101 композиция содержит от приблизительно 300 мг до приблизительно 2400 мг капрата натрия. В одном случае (I103) согласно I102 композиция содержит приблизительно 300 мг капрата натрия. В одном случае (I104) согласно I102 композиция содержит приблизительно 600 мг капрата натрия. В одном случае (I105) согласно I102 композиция содержит приблизительно 900 мг капрата натрия. В одном случае (I106) согласно I102 композиция содержит приблизительно 1200 мг капрата натрия. В одном случае (I107) согласно I102 композиция содержит приблизительно 2400 мг капрата натрия.

**[0267]** В одном случае (I108) согласно любому из I1-I107 количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг. В одном случае (I109) согласно любому из I1-I107 количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,0625 мг до приблизительно 36 мг. В одном случае (I110) согласно любому из I1-I107 количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 36 мг. В одном случае (I111) количество пептидного аналога GLP-1 составляет приблизительно 0,125 мг, приблизительно 4,5 мг или приблизительно 36 мг. В одном случае (I112) согласно любому из I1-I107 пептидный аналог GLP-1 составляет от приблизительно 0,2% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу.

**[0268]** В одном случае (I113) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 1500 мг хенодесоксихолата натрия, (iii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг пропилгаллата и (iv) от 0 до приблизительно 300 мг трис-основания. В одном случае (I114) согласно I113 фармацевтическая композиция дополнительно содержит наполнитель, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, смазывающее вещество, биоадгезивное средство и/или энтеросолюбильное покрытие. В одном случае (I115) согласно I113 фармацевтическая композиция дополнительно содержит маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия, сшитые полимеры полиакриловой кислоты и/или сополимеры метакриловой кислоты.

- [0269] В одном случае (I116) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) от приблизительно 10% до приблизительно 30% хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 20% до приблизительно 60% пропилгаллата.
- [0270] В одном случае (I117) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) от приблизительно 15% до приблизительно 25% хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 30% до приблизительно 50% пропилгаллата. В одном случае (I118) согласно I116 или I117 фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) от приблизительно 5% до приблизительно 20% маннита, (v) от 0 до приблизительно 10% трис-основания; (vi) от приблизительно 2% до приблизительно 10% кросповидона, (vii) от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% коллоидного диоксида кремния и/или (viii) от приблизительно 1% до приблизительно 15% стеарилфумарата натрия.
- [0271] В одном случае (I119) согласно любому из I116-I118 фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 3% до приблизительно 10% кросповидона. В одном случае (I120) согласно любому из I116-I119 фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1% до приблизительно 5% коллоидного диоксида кремния.
- [0272] В одном случае (I121) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,256% до приблизительно 7,364% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) приблизительно 20,5% хенодезоксихолата натрия, (iii) приблизительно 40,9% пропилгаллата, (iv) от приблизительно 6,833% до приблизительно 18,903% маннита, (v) от 0 до приблизительно 7,815% трис-основания; (vi) приблизительно 5,81% кросповидона, (vii) приблизительно 1% коллоидного диоксида кремния и (viii) от приблизительно 2% до приблизительно 10% стеарилфумарата натрия.
- [0273] В одном случае (I122) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,256% до приблизительно 7,364% бислипидированного пептидного аналога GLP-1, (ii) приблизительно 20,5%

хенодезоксихолата натрия, (iii) приблизительно 40,9% пропилгаллата, (iv) от приблизительно 6,833% до приблизительно 18,903% маннита, (v) от 0 до приблизительно 7,815% трис-основания; (vi) приблизительно 5,81% кросповидона, (vii) от приблизительно 0,3% до приблизительно 10% сшитых полимеров полиакриловой кислоты, (viii) приблизительно 1% коллоидного диоксида кремния и (ix) от приблизительно 2% до приблизительно 10% стеарилфумарата натрия.

**[0274]** В одном случае (I123) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 40 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 150 мг до приблизительно 250 мг пропилгаллата. В одном случае (I124) согласно I123 фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) от приблизительно 40 мг до приблизительно 125 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 45 мг трис-основания, (vi) от приблизительно 25 мг до приблизительно 35 мг кросповидона, (vii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния и (viii) от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг стеарилфумарата натрия.

**[0275]** В одном случае (I125) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) приблизительно 1,25 мг, приблизительно 4,5 мг или приблизительно 36 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) приблизительно 100 мг хенодезоксихолата натрия, (iii) приблизительно 200 мг пропилгаллата, (iv) приблизительно 94,7 мг, приблизительно 89,6 мг или приблизительно 51,8 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 36,2 мг трис-основания, (vi) приблизительно 28,4 мг кросповидона, (vii) приблизительно 4,9 мг коллоидного диоксида кремния и (viii) приблизительно 24,4 мг стеарилфумарата натрия.

**[0276]** В одном случае (I126) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг пропилгаллата. В одном случае (I127) согласно I126 дополнительно содержится (iv) от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 50 мг трис-основания, (vi) от приблизительно 10



мг до приблизительно 45 мг кросповидона, (vii) от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния и (viii) от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг стеарилфумарата натрия.

**[0277]** В одном случае (I128) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) приблизительно 4,5 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) приблизительно 100 мг хенодезоксихолата натрия, (iii) приблизительно 200 мг пропилгаллата, (iv) от приблизительно 101,8 мг до приблизительно 138 мг, от приблизительно 88,1 мг до приблизительно 124,3 мг, или приблизительно 75 мг, или 11,2 мг маннита, (v) от 0 до приблизительно 36,2 мг трис-основания, (vi) 0 мг, приблизительно 1,5 мг или приблизительно 14,6 мг сшитых полимеров полиакриловой кислоты, (vii) приблизительно 28,4 мг кросповидона, (viii) приблизительно 4,9 мг коллоидного диоксида кремния и (ix) приблизительно 12,2 мг или 24,4 мг стеарилфумарата натрия.

**[0278]** В одном случае (I129) фармацевтическая композиция для перорального введения содержит (i) от приблизительно 1 мг до приблизительно 15 мг бислипидированного пептидного аналога GLP-1; (ii) от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг хенодезоксихолата натрия и (iii) от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг пропилгаллата. В одном случае (I130) согласно I129 фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 300 мг до приблизительно 400 мг хенодезоксихолата натрия и от приблизительно 600 мг до приблизительно 800 мг пропилгаллата. В одном случае (I131) согласно I129 или I130 фармацевтическая композиция дополнительно содержит маннит, трис, коллоидный диоксид кремния и/или стеарилфумарат натрия. В одном случае (I132) согласно любому из I129-I131 фармацевтическая композиция дополнительно содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг маннита, от 0 до приблизительно 50 мг трис-основания, от приблизительно 10 мг до приблизительно 45 мг кросповидона, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг коллоидного диоксида кремния и/или от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг стеарилфумарата натрия. В одном случае (I133) согласно любому из I129-I132 фармацевтическая композиция дополнительно содержит сшитые полимеры полиакриловой кислоты.

- [0279] В одном случае (I134) согласно любому из I116-I133 фармацевтическая композиция содержит энтеросолюбильное покрытие. В одном случае (I135) согласно I134 энтеросолюбильное покрытие содержит сополимеры метакриловой кислоты.
- [0280] В одном случае (I136) согласно любому из I113-I135 соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет приблизительно 1:2. В одном случае (I137) согласно любому из I113-I136 фармацевтическая композиция содержит трис-основание. В одном случае (I138) согласно любому из I113-I136 фармацевтическая композиция не содержит трис-основание.
- [0281] В одном случае (I139) согласно любому из I1-I138 пептидный аналог GLP-1 содержит любую из SEQ ID NO: 2-10 или 12-15 или ее соль. В одном случае (I140) согласно I139 пептидный аналог GLP-1 содержит SEQ ID NO: 2 или ее соль. В одном случае (I141) согласно I140 пептид GLP-1 содержит SEQ ID NO: 2 и ее соль, представляющую собой ацетат аммония. В одном случае (I142) согласно I140 пептид GLP-1 содержит соль SEQ ID NO: 2, представляющую собой ацетат аммония.
- [0282] В одном случае (I143) согласно любому из I1-I142 фармацевтическая композиция представляет собой твердую лекарственную форму. В одном случае (I144) согласно любому из I1-I142 фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки, твердой капсулы или мягкой капсулы.
- [0283] В одном случае (I145) согласно любому из I1-I144 фармацевтическая композиция представляет собой композицию с немедленным высвобождением, с энтеросолюбильным покрытием, с замедленным высвобождением или с отсроченным высвобождением.
- [0284] В одном случае (I146) согласно любому из I1-I145 пептидный аналог GLP-1 всасывается в проксимальном отделе толстой кишки. В одном случае (I147) согласно любому из I1-I146 пептидный аналог GLP-1 всасывается в проксимальной области тонкой кишки. В одном случае (I148) согласно любому из I1-I147 пептидный аналог GLP-1 всасывается в проксимальном отделе толстой кишки и в проксимальной области тонкой кишки.
- [0285] В одном случае (I149) согласно любому из I1-I148 в результате введения фармацевтической композиции человеку ее биодоступность составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 35%. В одном случае (I150) согласно

любому из П-П149 в результате введения фармацевтической композиции вариabельность ее РК-параметров не превышает 100% или выше, 50% или выше, 25% или выше и уменьшается при повторном ежедневном введении дозы.

**[0286]** В одном случае (П151) согласно любому из П-П150 фармацевтическая композиция характеризуется временем распадаемости от приблизительно 5 минут до приблизительно 100 минут в анализе с тестом на распадаемость. В одном случае (П152) согласно любому из П-П151 фармацевтическая композиция характеризуется временем растворения от приблизительно 10 минут до приблизительно 500 минут в анализе с тестом на растворимость.

**[0287]** В одном случае (П153) согласно любому из П-П152 фармацевтическая композиция имеет массу менее 2 граммов, менее 1,5 грамма, менее 1,0 грамма или менее 0,5 грамма. В одном случае (П155) согласно любому из П-П152 фармацевтическая композиция имеет массу от приблизительно 400 мг до приблизительно 500 мг.

**[0288]** В данном документе также предусмотрены способы.

**[0289]** В одном случае (П155) способ улучшения гликемического контроля включает введение фармацевтической композиции согласно любому из П-П154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (П156) способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванного или характеризующегося гипергликемией или нарушением секреции инсулина, включает введение фармацевтической композиции согласно любому из П-П154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (П157) способ лечения или предупреждения сахарного диабета включает введение фармацевтической композиции согласно любому из П-П154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (П158) согласно П157 сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа.

**[0290]** В одном случае (П159) способ снижения массы тела включает введение фармацевтической композиции согласно любому из П-П154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (П160) способ снижения количества телесного жира включает введение фармацевтической композиции согласно любому из П-П154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (П161) способ лечения ожирения включает введение фармацевтической композиции согласно любому из П-П154 субъекту,

нуждающемуся в этом. В одном случае (I162) способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванного или характеризующегося избыточной массой тела, включает введение фармацевтической композиции согласно любому из I1-I154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (I163) способ контроля массы тела включает введение фармацевтической композиции согласно любому из I1-I154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (I164) способ увеличения окисления липидов включает введение фармацевтической композиции согласно любому из I1-I154 субъекту, нуждающемуся в этом. В одном случае (I165) согласно любому из I156 и I159-I164 у субъекта имеется сахарный диабет. В одном случае (I166) согласно I165 сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа. В одном случае (I167) согласно любому из I156-I166 аппетит субъекта снижается. В одном случае (I168) согласно любому из I156-I167 фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В одном случае (I169) согласно любому из I156-I168 субъектом является человек.

**[0291]** В одном случае (I170) способ получения фармацевтической композиции согласно любому из I3-I28, I30-I99 и I108-I156 включает объединение пептидного аналога GLP-1, хенодесоксихолата натрия и пропилгаллата в виде фармацевтической композиции для перорального применения.

\* \* \*

**[0292]** Среднему специалисту в соответствующих областях техники будет очевидно, что можно осуществлять другие подходящие модификации и адаптации способов и вариантов применения, описанных в данном документе, без отступления от объема какого-либо из вариантов осуществления. Нижеследующие примеры включены в данный документ лишь в иллюстративных целях и не предполагаются как ограничивающие.

## Примеры

### Материалы и способы

**[0293]** Следующие материалы и способы применяли для количественных измерений пептидных аналогов GLP-1 в плазме крови (например, в плазме крови крыс или собак)

в приведенных ниже примерах. В этих способах использовался масс-спектрометр TripleTOF 6600 от SCIEX, соединенный с системой для сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (UHPLC) от Shimadzu. Специфичность способа обеспечивалась временем удерживания, выбранной массой для режима мониторинга отдельных реакций (SRM) и выбранной массой фрагментов в режиме MS/MS ( $MS^2$ ). MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и его варианты имеют сложную картину фрагментации. Существует более 20 фрагментных ионов со сходной интенсивностью сигнала. Однако способность собирать все фрагментные ионы с помощью тройного времяпролетного анализатора (TOF) и суммировать сигналы нескольких фрагментных ионов с высоким разрешением значительно повышает чувствительность анализа. Анализируемые вещества, представляющие интерес, анализировали из плазмы крови, сложной биологической матрицы. Хотя осаждение белка с использованием органического растворителя может снижать интерференцию от матрицы, значительный фоновый сигнал все еще сохраняется. Высокая точность определения массы, предлагаемая в масс-спектрометрах TripleTOF, обеспечивает дополнительное устранение фонового шума, за счет чего повышается соотношение сигнал:шум (S/N) и обеспечивается улучшение количественной оценки.

**[0294]** Для извлечения агониста GLP-1 из плазмы крови использовали следующие реагенты и материалы.

- Вода (чистая для HPLC)
- Ацетонитрил (чистый для HPLC)
- Муравьиная кислота (чистая для HPLC)
- Метанол (чистый для HPLC)
- Пептид-агонист GLP-1 (SEQ ID NO: 3, MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и т. д.)
- Пробирки для белков Eppendorf LoBind
- 96-луночный планшет для белков (1 мл) Eppendorf LoBind
- Объединенная плазма крови (вид зависит от исследования, тестировали плазму крови крыс и собак)
- Аналитическая колонка: колонка Waters BEH C18, 100 мм, 2,1 мм, 1,7 мкм
- Раствор для осаждения: ацетонитрил: вода = 3:1 (об./об.)

- Раствор для разведения: ацетонитрил: вода = 1:4 (об./об.)

**[0295]** В процедуре извлечения из плазмы крови использовали следующие стадии.

- Образцы, стандарты и контроли качества инкубировали до достижения ими комнатной температуры. Затем их инкубировали при 60°C в течение 2 минут и охлаждали до комнатной температуры, перемешивали вихревым способом и центрифугировали.
- 70 мкл образцов, стандартов или контролей качества переносили в 96-луночный планшет с объемом лунки 1 мл.
- В каждую лунку добавляли 420 мкл раствора для осаждения. Планшет запечатывали и встряхивали в течение 10 минут на встряхивателе для планшетов при 600 об./мин.
- Планшет центрифугировали при 18 g, 2500 RFC, 20°C в течение 10 минут.
- Планшет осторожно вынимали, и верхнюю прозрачную надосадочную жидкость извлекали с помощью многоканальной пипетки на 200 мкл в новый 96-луночный планшет для белков LoBind. Надосадочную жидкость из каждой лунки извлекали дважды, и эти надосадочные жидкости объединяли.
- Планшет помещали в TurboVar, и извлеченную надосадочную жидкость полностью высушивали нагретым (65°C) газообразным азотом при температуре 60 градусов по Фаренгейту (Fh).
- После полного высушивания планшетов планшеты накрывали и инкубировали при комнатной температуре в течение по меньшей мере 30 минут, пока планшеты не возвращались к температуре окружающей среды.
- В каждую лунку добавляли 150 мкл раствора для разведения. Планшет накрывали прокальваемой пленкой для планшетов и встряхивали при 600 об./мин. в течение 10 минут.
- Образцы передавали на LC-MS/MS в тот же день получения.

**[0296]** Жидкостную хроматографию (LC) проводили с использованием следующих стадий.

- Подвижная фаза А: 0,2% (об./об.) муравьиная кислота в воде
- Подвижная фаза В: 0,2% (об./об.) муравьиная кислота в ацетонитриле

- Промывной раствор: метанол: ацетонитрил: вода= 5:4:1 (об./об./об.)
- Дополнительные параметры LC обобщены в следующей таблице.
- Используемые условия жидкостной хроматографии

<b>Аналитическая колонка</b>	Waters ВЕН С18, 100 мм
<b>Температура колонки</b>	60°C
<b>Скорость потока</b>	0,7 мл/мин.
<b>Типичное начальное давление</b>	9700 фунт/кв. дюйм
<b>Температура автоматического пробоотборника</b>	20°C
<b>Объем вводимой пробы (размер петлевого дозатора)</b>	40 мкл (50 мкл)

[0297] Сбор данных на приборе SCIEX 6600 высокого разрешения проводили следующим образом.

- Образцы вводили и разделяли с помощью обращенно-фазовой хроматографии, как описано выше, перед ионизацией и анализом с помощью масс-спектрометра TripleTOF.
- Файл с данными для каждого образца включал два эксперимента. Эксперимент 1 представлял собой полное сканирование TOF (масса/заряд 400-1900), а эксперимент 2 представлял собой сканирование ионов-продуктов целевого соединения.
- В отличие от традиционных экспериментов по MRM, в которых отслеживается только один из ионов-продуктов целевого анализируемого вещества, в приборах TripleTOF отслеживают и регистрируют весь MS/MS-спектр.
- Ионы-предшественники и фрагментные ионы для каждого пептидного аналога GLP-1 представлены в табличной форме ниже в следующей таблице.

Масса ионов-предшественников и фрагментных ионов для пептидных аналогов GLP-1

Название пептида	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6	Семаглутид	SEQ ID NO: 9	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	SEQ ID NO: 3
Анализируемый ион	[M+4H] <sup>+</sup> 4	[M+4H] <sup>+</sup> 4	[M+4H] <sup>+</sup> 4	[M+4H] <sup>+</sup> 4	[M+4H] <sup>+</sup> 4	[M+3H] <sup>+</sup> 3
Масса иона-предшественника	1100,6	1085,1	1029,1	1097,8	1088,8	1310,6
Фрагмент 1	500,3336	500,3336	657,4155	500,3336	500,3336	472,3242
Фрагмент 2	685,4388	685,4388	758,3468	685,4388	685,4388	633,4083
Фрагмент 3	960,4058	897,1321	960,4058	960,4058	459,2562	704,4454
Фрагмент 4	1059,4742	1059,4742	1059,4742	1059,4742	897,1321	817,5294
Фрагмент 5	1440,7237	1160,5218	1146,5062	1160,5218	1059,4742	1160,5218
Фрагмент 6	1875,9586	1274,1393	1237,7045	1247,5539	1160,5218	1521,7220
Фрагмент 7	1514,2579	1409,7159	1302,2258	1410,6172	1188,7086	1556,7787
Фрагмент 8	1570,7999	1483,2501	1358,7678	1508,2397	1409,7159	1613,3207
Фрагмент 9	1606,3185	1539,7921	1483,8155	1600,3003	1491,2579	1729,3813

- Дополнительная информация, такая как параметры сбора данных прибора для экспериментов 1 и 2, представлена в приложении А и относится конкретно к MEDI7219 (SEQ ID NO: 2).

**[0298]** Затем проводили количественную оценку данных, полученных с использованием прибора SCIEX 6600 высокого разрешения, следующим образом.

- Для количественной оценки получали экстракционные ионные хроматограммы (XIC) с использованием окна экстракции для соотношения масса/заряд размером 0,2 Да с центром на точной массе каждого фрагментного иона. Точную массу



рассчитывали, исходя из структуры соединения. Узкое окно соотношения масса/заряд обеспечивало специфичность площади экстракционного пика.

- Для каждого иона-предшественника использовали несколько фрагментных ионов для получения ХИС на основе:
  - сильной интенсивности пиков в MS<sup>2</sup>-спектрах;
  - диапазона соотношений масса/заряд: 400-1900;
  - соответствия картине фрагментации, прогнозируемой на основании структуры.
- Хроматограммы интегрировали, и площади пиков рассчитывали с помощью алгоритма SignalFinder, а калибровочную кривую получали с помощью программного обеспечения MultiQuant® от SCIEX. Концентрации целевого анализируемого вещества в неизвестных образцах получали с помощью регрессионного анализа с использованием линейной аппроксимации площадей пиков в зависимости от концентрации анализируемого вещества с весовым коэффициентом 1/(концентрация)<sup>2</sup>.
- Качество анализа контролировали с помощью образцов для контроля качества.
- Для количественной оценки пептидных аналогов GLP-1 в режиме высокого разрешения можно использовать эксперимент 1 либо эксперимент 2.

**[0299]** Сбор данных на стандартном тройном квадрупольном приборе (SCIEX 5500) проводили следующим образом.

- Образцы вводили и разделяли с помощью обращенно-фазовой хроматографии, как описано выше, перед ионизацией и анализом с помощью тройного квадрупольного масс-спектрометра.
- Файл с данными для каждого образца включал один эксперимент по SRM. Отслеживали два иона-продукта целевого соединения.

**[0300]** Затем проводили количественную оценку данных, полученных с помощью стандартного тройного квадрупольного прибора (SCIEX 5500), следующим образом.

- Ион-продукт с более высокой интенсивностью сигнала из двух отслеживаемых использовался для получения хроматограмм, используемых для анализа.
- Количественную оценку целевого анализируемого вещества осуществляли путем интегрирования хроматограмм, полученных в результате SRM-сканирования,

описанного выше, и расчета площадей пиков. Концентрации целевого анализируемого вещества в неизвестных образцах получали с помощью регрессионного анализа с использованием линейной аппроксимации площадей пиков в зависимости от концентрации анализируемого вещества с весовым коэффициентом  $1/(\text{концентрация})^2$ .

- Качество анализа контролировали с помощью образцов для контроля качества.

### Пример 1

**[0301]** В исследованиях *in vitro* с использованием модельной клеточной линии Caco-2 были раскрыты капрат натрия, алкилсахариды, соли желчных кислот и комбинации солей желчных кислот с пропилгаллатом в качестве усилителей проницаемости для пептидных аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).

**[0302]** Линия клеток Caco-2 представляет собой стабильную клеточную линию на основе гетерогенных эпителиальных клеток колоректальной аденокарциномы человека, которые при культивировании в определенных условиях становятся дифференцированными и поляризованными, так что их фенотип морфологически и функционально напоминает энтероциты, выстилающие тонкую кишку. Клетки Caco-2 экспрессируют белки плотных контактов, микроворсинок и ряд ферментов и транспортеров, которые характерны для таких энтероцитов. Клетки Caco-2 чаще всего используются в качестве монослоя с плотными контактами, который обеспечивает физический и биохимический барьер для прохождения лекарственных средств и, таким образом, служит в качестве модели *in vitro* слизистой оболочки тонкой кишки человека для прогнозирования всасывания перорально вводимых лекарственных средств. В Curopharm US, LLC (Массачусетс, США) проводили анализы проницаемости Caco-2 для оценки эффективности различных усилителей проницаемости. Клетки Caco-2 выращивали на фильтрах Transwell до достижения трансэпителиального электрического сопротивления  $\sim 1000 \text{ Ом/см}^2$ . Клетки инкубировали в течение трех часов со средой, содержащей тестируемые образцы, с апикальной (верхней) стороны слоя клеток и с холостой средой с базолатеральной (нижней) стороны слоя клеток. Среды с апикальной и базолатеральной сторон собирали по отдельности через три

часа и оценивали в отношении количества пептида, присутствующего с каждой стороны. В таблице 2 приведен коэффициент проницаемости ( $P_{app}$ ) для различных тестируемых образцов, которые содержат пептид GLP-1 под SEQ ID NO: 3 в присутствии различных вспомогательных веществ.

**[0303]** Коэффициенты кажущейся проницаемости ( $P_{app}$ ) для всех полипептидов рассчитывали с помощью следующего уравнения:  $P_{app} = dQ/dt \times 1/A C_0$ ,

**[0304]** где  $dQ/dt$  означает количество растворенных веществ, транспортируемых через барьер Caco-2 за время  $dt$ ,  $C_0$  означает концентрацию растворенных веществ в апикальном компартменте в нулевой момент времени, а  $A$  означает площадь поперечного сечения эпителия, вступающего в контакт с раствором с апикальной стороны.

**[0305]** Хенодезоксихолат натрия в концентрации 25 мг/мл приводил к наиболее высокому проникновению пептида под SEQ ID NO: 3 через слой клеток Caco-2 ( $P_{app} = 10,3$ ).

Таблица 2. Влияние различных усилителей проницаемости на проницаемость для пептида под SEQ ID NO: 3 в Caco-2

Описание образца	Коэффициент проницаемости ( $P_{app}$ )
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3	0
12,5 мг/мл тетрадецилмальтозида	0
12,5 мг/мл октаноата натрия	0
25,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	0
10,0 мг/мл деканоата натрия	0
Lauroglycol FCC : Kolliphor EL : Transcutol HP 5:4:3 (об./об.)	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 12,5 мг/мл тетрадецилмальтозида	7,8
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 2,5 мг/мл тетрадецилмальтозида	0,88
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 0,5 мг/мл тетрадецилмальтозида	0,05
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 12,5 мг/мл октаноата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 2,5 мг/мл октаноата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 0,5 мг/мл октаноата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 25,0 мг/мл	10,3

хенодезоксихолата натрия	
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	6,2
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 1,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 10,0 мг/мл деканоата натрия	0,4
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 2,0 мг/мл деканоата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 0,4 мг/мл деканоата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 1/4 Lauroglycol FCC : Kolliphor EL : Transcutol HP в весовом соотношении 5:4:3 (вес/вес)	0,05
0,05 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 1/8 Lauroglycol FCC : Kolliphor EL : Transcutol HP в весовом соотношении 5:4:3 (вес/вес)	0,09

### Пример 2

**[0306]** Следующее исследование Сасо-2 проводили для оценивания способности дополнительных вспомогательных веществ усиливать проникновение пептида под SEQ ID NO: 3 через слои клеток с плотными контактами. Подробные данные этого исследования приведены в таблице 3. Комбинация хенодезоксихолата натрия (25 мг/мл) и пропиленгалакта (12,5 мг/мл) приводила к наиболее высокой проницаемости для пептида под SEQ ID NO: 3 ( $P_{app} = 43,1$ ).

Таблица 3. Влияние различных усилителей проницаемости на проницаемость для пептида под SEQ ID NO: 3 в исследовании Сасо-2

Описание образца	Коэффициент проницаемости ( $P_{app}$ )
0,1 мг/мл пептида	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 12,5 мг/мл тетрадецилмальтозида	1,4
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 12,5 мг/мл додецилмальтозида	6,4
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 2,5 мг/мл додецилмальтозида	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 0,5 мг/мл додецилмальтозида	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 12,5 мг/мл дезоксихолата натрия	0

0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 2,5 мг/мл дезоксихолата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 0,5 мг/мл дезоксихолата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 25 мг/мл таурохолата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 5,0 мг/мл таурохолата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 1,0 мг/мл таурохолата натрия	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 6,25 мг/мл пальмитоилкарнитина	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 1,25 мг/мл пальмитоилкарнитина	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 0,25 мг/мл пальмитоилкарнитина	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 6,25 мг/мл пропилгаллата	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 1,25 мг/мл пропилгаллата	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 0,25 мг/мл пропилгаллата	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 25,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 12,5 мг/мл пропилгаллата	43,1
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 2,5 мг/мл пропилгаллата	0
0,1 мг/мл пептида под SEQ ID NO: 3, 1,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 0,5 мг/мл пропилгаллата	0

### Пример 3

[0307] Следующее исследование Сасо-2 проводили для оценивания проницаемости для различных пептидов в присутствии различных усилителей проницаемости. В таблице 4 представлены подробные данные этого исследования. Проницаемость (%) рассчитывали путем деления совокупного количества транспортированных молекул на исходное загруженное количество. Концентрации пептидов в исходном образце и растворах с апикальной и базальной стороны после инкубирования в течение предварительно определенных периодов анализировали с помощью HPLC. Хенодезоксихолат натрия в концентрации 25 мг/мл вызывал наиболее высокую проницаемость для каждого тестируемого пептида (таблица 4).

Таблица 4. Влияние различных усилителей проницаемости на проницаемость для липидированных пептидов в исследовании Сасо-2

Описание образца	Проницаемость (%)
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3	0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия	12,6
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	1,7
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 25 мг/мл хитозана	0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 5,0 мг/мл хитозана	0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 25 мг/мл триметилхитозана	0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 5,0 мг/мл триметилхитозана	0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 25 мг/мл октил-β-D-глюкопиранозида	2,0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3, 5,0 мг/мл октил-β-D-глюкопиранозида	0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 4, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия	14,3
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 4, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	0
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 5, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия	10,4
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 5, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	3,2
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 6, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия	13,3
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 6, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	1,21
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 7, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия	10,3
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 7, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	2,1
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 8, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия	11,6
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 8, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	1,7
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 9, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия	13,9
0,1 мг/мл SEQ ID NO: 9, 5,0 мг/мл хенодезоксихолата натрия	3,1

**[0308]** Таким образом, в исследовании *Caco-2 in vitro* была выявлена синергическая эффективность пропилгаллата и хенодезоксихолата натрия. Пропилгаллат в отдельности не демонстрировал проникновение пептида через слой клеток (и, следовательно, не обеспечивал биодоступность) (таблица 3). Хенодезоксихолат натрия в отдельности демонстрировал проницаемость для пептида, составляющую максимум 14,3% (таблица 4). Однако в комбинации пропилгаллат и хенодезоксихолат натрия демонстрировали проницаемость для пептида, составляющую 43,1% (таблица 3).

### Пример 4

**[0309]** Интрадуоденальные (ID) исследования проводили на крысах в качестве системы *in vivo* для демонстрации эффективности усилителей проницаемости, достигнутой в исследованиях Сасо-2. Составы растворов, содержащие пептидные аналоги GLP-1, инъецировали крысам в дуоденальный сегмент тонкой кишки. Первое ID-исследование включало применение капрата натрия в качестве усилителя проницаемости и пептидного аналога GLP-1 под SEQ ID NO: 3. В таблице 5 представлены подробные данные этого ID-исследования на крысах. Абсолютная биодоступность (% F) представляет собой выраженную в процентах меру системного воздействия лекарственного средства после перорального или, в настоящем примере, интрадуоденального введения относительно системного воздействия, полученного при внутривенном (IV) введении раствора лекарственного средства. Абсолютная биодоступность (% F) рассчитывается как процентное отношение площади под кривой (AUC) концентрации лекарственного средства в системном кровотоке, или крови, к AUC при IV-введении, скорректированное с учетом количества лекарственного средства, даваемого посредством этих путей введения. Подробные данные о составе и достигнутые фармакокинетические параметры приведены в таблице 5. Хотя SEQ ID NO: 3 характеризуется низкой абсолютной биодоступностью (% F) при интрадуоденальном введении (0,035%) без какого-либо дополнительного вмешательства в состав, биодоступность пептида под SEQ ID NO: 3 увеличивалась в ~20 раз (до 0,71%) при добавлении 50 мг/кг капрата натрия (см. таблицу 5). Ткани желудочно-кишечного (GI) тракта выглядели нормальными при микроскопическом исследовании после введения 50 мг/кг капрата натрия.

Таблица 5. План и результаты интрадуоденального исследования на крысах для тестирования эффективности капрата натрия *in vivo* в качестве усилителя проницаемости

Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Доза SEQ ID NO: 3 (мг/кг)	Доза капрата натрия (мг/кг)	Tmax (ч.)	Cmax (нг/мл)	AUC (ч*нг/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч.)	F (%)
0,5 мг/мл SEQ ID NO:	Интрадуоденальный	1	0	2,30	5,1	45	8,8	0,035

3, PBS, pH 8,0								
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 25 мг/мл капрата натрия, PBS, pH 8,5	Интрадуоденальный	1	50	0,38	34	200	9,3	0,15
5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 25 мг/мл капрата натрия, PBS, pH 8,5	Интрадуоденальный	10	50	0,44	470	3800	10,0	0,29
25 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 25 мг/мл капрата натрия, PBS, pH 8,5	Интрадуоденальный	50	50	0,44	6300	46000	8,3	0,71
0,01 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, pH 8,0	Внутривенный	0,01	0	0,12	210	1300	10,0	100
0,059 мг/мл SEQ ID NO: 3 в 0,1% BSA-PBS	Подкожный	0,118	0	9,00	460	11000	11,0	71

### Пример 5

**[0310]** После первоначального ID-исследования на крысах проводили второе исследование ID-введения на крысах для оценивания влияния усилителей проницаемости, идентифицированных в исследовании в модели Caco-2. Иными словами, у тетрадецилмальтозида, хенодезоксихолата натрия и комбинации хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата тестировали их эффект в отношении биодоступности пептида под SEQ ID NO: 3 при пероральном введении (таблица 6).

**[0311]** Во втором ID-исследовании на крысах было выявлено, что наиболее эффективным тестируемым усилителем проницаемости (PE) для пептида под SEQ ID



NO: 3 в дозе 1 мг/кг была комбинация 50 мг/кг хенодезоксихолата натрия и 25 мг/кг пропилгаллата, которая увеличивала биодоступность пептида под SEQ ID NO: 3 при пероральном введении в ~20 раз до 0,39% (таблица 6). Для сравнения, наибольшее улучшение проницаемости для пептида под SEQ ID NO: 3 в дозе 1 мг/кг в первом ID-исследовании на крысах было лишь ~5-кратным (до 0,15%), которое было достигнуто при 50 мг/кг капрата натрия (таблица 5).

Таблица 6. План исследования и фармакокинетические параметры составов растворов пептида под SEQ ID NO: 3 в интрадуоденальном исследовании для оценивания эффективности усилителей проницаемости, идентифицированных в исследованиях Caco-2, *in vivo*

Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Доза SEQ ID NO: 3 (мг/кг)	Доза усилителя проницаемости (мг/кг)	T <sub>max</sub> (ч.)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC (ч*нг/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч.)	F (%)
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3, PBS, pH 8,0	ID	1	0	8	3,16	19,4	NC	0,02
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3, 12,5 мг/мл тетрадецилмальтозида, в PBS, pH 8,0	ID	1	25	1	5,4	87,3	17,4	0,08
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 25 мг/мл тетрадецилмальтозида, в PBS, pH 8,0	ID	1	50	1	5,8	63,2	10,3	0,06
5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 25 мг/мл тетрадецилмальтозида, в PBS, pH 8,0	ID	10	50	0,5	51,5	705	8,19	0,07
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 12,5 мг/мл хенодесоксихолата натрия, в PBS, pH 8,0	ID	1	25	0,3	21,3	121,3	7,16	0,12
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 12,5 мг/мл хенодесоксихолата натрия, в PBS, pH 8,0	ID	1	50	0,5	30,9	212,3	9,3	0,21
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 12,5 мг/мл хенодесоксихолата натрия, в PBS, pH 8,0	ID	10	50	0,5	379,5	2920	9,4	0,28

0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 12,5 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 6,25 мг/мл пропилгаллата, в PBS, pH 8,0	ID	1	25 + 12,5	0,3	39,0	293	9,1	0,28
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 12,5 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 6,25 мг/мл пропилгаллата, в PBS, pH 8,0	ID	1	50 +25	0,5	58,1	402,5	9,9	0,39
0,5 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, 12,5 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 6,25 мг/мл пропилгаллата, в PBS, pH 8,0	ID	10	50 + 25	0,5	669,5	4332,7	10,96	0,42
0,01 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, pH 8,0	Внутривенный	0,01	0	NC	96,2	1028	2,9	100

## Пример 6

**[0312]** Устойчивость моно- или бислипидированных пептидов к протеолитическому расщеплению оценивали в среде, имитирующей кишечный сок натошак (FASSIF), с Pancreatin<sup>®</sup>. Свежеприготовленную суспензию FASSIF/P (среда, имитирующая кишечный сок натошак + Pancreatin<sup>®</sup> согласно USP) получали, как описано в Galia, Nicolaides, Hörter, Löbenberg, Reppas and Dressman: Pharm. Res. 15 (1998) 698–705. Полученный в результате препарат был протеолитически эквивалентным ~375 Ед/мл (375 кЕд/л), и его применяли немедленно без хранения. Пептиды для оценивания (1,0 мг, ~250 нмоль) вначале растворяли в предварительно нагретой FASSIF без Pancreatin<sup>®</sup> (200 мкл), к которой добавляли предварительно нагретую свежеприготовленную FASSIF/Pancreatin<sup>®</sup> (100 мкл) для инициирования потенциального расщепления. После кратковременного перемешивания содержимого реакционной пробирки Eppendorf вихревым способом смесь инкубировали при 37°C на термостатической водяной бане на протяжении всего эксперимента. Периодически отбирали аликвоты совместно инкубируемой смеси пептид-фермент объемом 25 мкл (t = 0, 5 мин., 10 мин., 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч.) и сразу же гасили посредством добавления раствора 10% TFA в смеси вода/ацетонитрил 1:1 (75 мкл) для блокирования протеолитической активности. Погашенные образцы центрифугировали (7800 об./мин., 3 мин.) для осаждения твердых веществ, и аликвоты раствора надосадочной жидкости объемом 30 мкл анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом.

**[0313]** Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6 x 100 мм, 3 микрона) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин. при скорости 1,5 мл мин<sup>-1</sup> при температуре окружающей среды с выявлением как по поглощению UV-излучения при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI+). Фрагменты пептидов, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволяло определить местоположение сайта расщепления.

**[0314]** Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6 x 100 мм, 3 микрона) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 10 либо 15 мин. при скорости 1,5 мл мин<sup>-1</sup> при 40°C с выявлением по поглощению UV-излучения при 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволяло оценивать содержание оставшегося интактного пептида в течение периода времени эксперимента (фиг. 2А).

**[0315]** Третье исследование ID-инфузии на крысах проводили для сравнения биодоступности стабилизированных пептидов MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и SEQ ID NO: 6 с биодоступностью семаглутида H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(AEEAc-AEEAc-γ-Glu-17-карбоксихептадеканойл)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH (SEQ ID NO: 11) (Novo Nordisk), нестабилизированного пептидного аналога GLP-1, который в своей последовательности имеет только Aib для защиты от циркулирующих пептидаз DPP-IV (таблица 7 и фиг. 2В). Оба стабилизированных пептида, SEQ ID NO: 6 и MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), характеризовались значительно более высокой абсолютной биодоступностью при ID-пути, чем семаглутид, в аналогичных условиях, скорее всего, вследствие их улучшенной стабильности к воздействию протеаз желудочно-кишечного тракта.

Таблица 7. План и результаты интравенозного исследования на крысах для сравнения биодоступности составов на основе пептидов MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и SEQ ID NO: 6 с биодоступностью составов на основе семаглутида

Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Доза пептидного аналога GLP-1 (мг/кг)	Доза усилителя проницаемости (мг/кг)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC (ч*нг/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч.)	F (%)
0,01 мг/кг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в буфере с 50 mM триса, 150 mM маннита, 0,02% полисорбатом 80	IV	0,01	0	264	1593	17,0	100
0,01 мг/кг SEQ ID NO: 6 в буфере с 50 mM триса, 150 mM	IV	0,01	0	211	1075	9,2	100

маннита, 0,02% полисорбатом 80							
0,01 мг/кг семаглутида (SEQ ID NO: 11) в буфере с 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбатом 80	IV	0,01	0	181	955	8,8	100
1 мг/кг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в 50 мг/кг хенодезоксихолата натрия, 25 мг/кг пропилгаллата	ID	1	75	154	1677	10,4	1,01
1 мг/кг SEQ ID NO: 6 в 50 мг/кг хенодезоксихолата натрия, 25 мг/кг пропилгаллата	ID	1	75	223	1293	9,0	1,20
1 мг/кг семаглутида (SEQ ID NO: 11) в 50 мг/кг хенодезоксихолата натрия, 25 мг/кг пропилгаллата	ID	1	75	14,2	81	15,9	0,08

### Пример 7

**[0316]** В следующем ID-исследовании на крысах сравнивали биодоступность при пероральном введении у пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составленного с новыми усилителями проницаемости для составов, после интрадуоденального введения крысам. Все тестируемые препараты получали в виде растворов в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, pH 8,5. В таблице 8 приведены подробные данные о составе и фармакокинетическом анализе. Среди тестируемых усилителей проницаемости комбинация хенодезоксихолево́й кислоты и этилгаллата действует так же или лучше по сравнению с комбинацией хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата, обеспечивая биодоступность, составляющую 2,14% и 1,96% соответственно. Хенодезоксихолат натрия и пропилгаллат в качестве контроля приводили к биодоступности, составляющей 1,45%.

Таблица 8. План исследования и фармакокинетические параметры интрадуоденального исследования на крысах для оценки биодоступности при пероральном введении у пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составленного с различными усилителями проницаемости

Группа	Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Доза MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) (мг/кг)	Tmax (ч.)	Cmax (нг/мл)	AUC до последней определяемой концентрации (ч*нг/мл)	T½ (ч.)	F (%)
1	Контрольный тестируемый препарат - 0,01 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	IV	0,01	0,083	187 (5,1)	1030 (12,5)	8,90	100
2	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 12,5 мг/мл этилгаллата	ID	1	0,25	175 (46,9)	1110 (49,3)	10,3	1,11
3	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 12,5 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 25 мг/мл этилгаллата	ID	1	0,25	282 (30,3)	1970 (37,7)	7,96	2,14
4	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 12,5 мг/мл октилгаллата	ID	1	0,25	240 (47,2)	1170 (32,8)	7,97	1,12
5	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл хенодезоксихолевой кислоты, 12,5 мг/мл пропилгаллата	ID	1	0,25	546 (53,6)	1890 (42,5)	8,60	1,92
6	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл урсодезоксихолевой кислоты, 12,5 мг/мл пропилгаллата	ID	1	NA	NA	NA	NA	0
7	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл	ID	1	NA	NA	NA	NA	0

	хенодезоксихолата натрия, 12,5 мг/мл пропилгаллата, 25 мг/мл N-ацетилцистеина							
8	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 12,5 мг/мл пропилгаллата	ID	1	2,00	140 (21,5)	1540 (36,1)	8,83	1,45

**[0317]** В этом исследовании сравнивали биодоступность при пероральном введении у пептидов MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составленных с дополнительными усилителями проницаемости для составов, после интрадуоденального введения крысам. Хенодезоксихолева кислота и этилгаллат действуют так же или лучше по сравнению с хенодезоксихолом натрия и пропилгаллатом, обеспечивая  $F = 2,14\%$  и  $1,96\%$  по сравнению с  $F = 1,45\%$  в контрольной группе с хенодезоксихолом натрия и пропилгаллатом.

### Пример 8

**[0318]** Следующее исследование ID-введения на крысах проводили для оценки биодоступности при пероральном введении и фармакокинетических параметров у составов на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), содержащих новые производные галлата, 2-(3,4,5-тригидроксibenзоилокси)ацетат и -бутаноат натрия, холат натрия с пропилгаллатом, капрат натрия с пропилгаллатом, капрат натрия с пропилгаллатом и лимонной кислотой, а также монододеканоат сахарозы.

Таблица 9. План и результаты интрадуоденального исследования на крысах для оценки биодоступности при пероральном введении у пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составленного с различными усилителями проницаемости

Группа	Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Доза пептида (мг/кг)	Доза PE (мг/кг)	F (%) и (CV (%)) при Cmax
1	Контрольный тестируемый препарат - 0,01 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в	IV	0,01	0	100 (11,4)



	50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5				
2	5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл 2-(3,4,5-тригидроксибензоилокси)ацетата натрия в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	50	0,004 (NA)
3	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 12,5 мг/мл хенодесоксихолата натрия, 25 мг/мл 2-(3,4,5-тригидроксибензоилокси)ацетата натрия в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	25 + 50	0,257 (26,6)
4	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл 2-(3,4,5-тригидроксибензоилокси)бутаноата натрия в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	50	0,001 (8,7)
5	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 12,5 мг/мл хенодесоксихолата натрия, 25 мг/мл 2-(3,4,5-тригидроксибензоилокси)бутаноата натрия в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	25 + 50	0,319 (32,9)
6	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 12,5 мг/мл холата натрия, 25 мг/мл пропилгаллата в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	25 + 50	0,064 (46,5)
7	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 12,5 мг/мл капрата натрия, 25 мг/мл пропилгаллата в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	25 + 50	0,581 (35,2)
8	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 12,5 мг/мл капрата натрия, 25 мг/мл пропилгаллата, 10 мг/мл лимонной кислоты в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	25 + 50	0 (NA)
9	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг/мл монододеканоата сахарозы в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	50	0,023 (39,7)
10	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 12,5 мг/мл монододеканоата сахарозы, 25 мг/мл пропилгаллата в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбате 80, рН 8,5	ID	1	25 + 50	0,051 (57,6)

**[0319]** Новые производные галлата, а также 2-(3,4,5-тригидроксibenзоилокси)ацетат и -бутаноат натрия не действуют в качестве усилителей проницаемости для тестируемых пептидов. При добавлении хенодезоксихолата натрия биодоступность с этими вспомогательными веществами увеличивается. Пропилгаллат в комбинации с холатом натрия не приводит к биодоступности, в отличие от наиболее высокой наблюдаемой биодоступности, достигаемой с пропилгаллатом в комбинации с хенодезоксихолатом натрия. Комбинация капрата натрия и пропилгаллата приводит к умеренной биодоступности, составляющей ~0,6%. Таким образом, капрат натрия может улучшать биодоступность перорально вводимых пептидов. При добавлении лимонной кислоты воздействие MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) снижается ниже порога количественной оценки.

### Пример 9

**[0320]** Растворимость усилителей проницаемости хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата, а также пептидного аналога GLP-1 MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) изучали независимо, а также в комбинациях в фосфатном буфере с диапазоном pH от 5,0 до 9,0. Известное количество усилителя проницаемости, пептида или их обоих объединяли с увеличивающимися количествами буфера до тех пор, пока усилитель проницаемости и/или пептид полностью не солюбилизировались. На фиг. 3 и в таблицах 9-13 показаны данные о растворимости. Пропилгаллат характеризуется низкой растворимостью при pH 7,5 и выше. Оптимальная растворимость для хенодезоксихолата натрия находится в диапазоне pH от 7,5 и выше. Комбинация хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата была растворимой при pH выше 7,0. Растворимость пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) увеличивалась в диапазоне pH от 7,0 до 9,0. При добавлении хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата не изменялся профиль растворимости пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), который оставался в диапазоне pH от 7,0 до 9,0.

**[0321]** Таким образом, для достижения оптимального всасывания пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) значение pH раствора после стабилизации лекарственной формы должно находиться в диапазоне от 7,0 до 9,0. Этого оптимального значения pH можно

достичь путем добавления буферных солей, которые создают и поддерживают надлежащий диапазон pH в месте распада/растворения лекарственной формы в желудочно-кишечном (GI) тракте. Вспомогательные вещества, идентифицированные в этой композиции, обеспечивают оптимальную растворимость пептида, за счет чего обеспечивается лучшее всасывание. В одном аспекте настоящего изобретения фармацевтические вспомогательные вещества, идентифицированные в данном документе, выступают в качестве средств двойного действия, поддерживая растворимость пептида, а также разрушая плотные контакты и обеспечивая действие по типу усилителей проницаемости.

Таблица 10. Растворимость пропилгаллата в фосфатном буфере

Значения pH	Пропилгаллат	Наблюдения
Фосфатный буфер, 5,0	3,0 мг/мл	
Фосфатный буфер, 6,0	3,0 мг/мл	
Фосфатный буфер, 7,0	3,3 мг/мл	
Фосфатный буфер, 7,5	< 250 мкг/мл	Низкая растворимость в диапазоне нейтральных значений pH
Фосфатный буфер, 8,0	< 250 мкг/мл	
Фосфатный буфер, 9,0	< 250 мкг/мл	

Таблица 11. Растворимость хенодезоксихолата натрия в фосфатном буфере

Значения pH	Хенодезоксихолат натрия	Наблюдения
Фосфатный буфер, 5,0	< 250 мкг/мл	Без изменений растворимости от 10 мг/мл до 250 мкг/мл
Фосфатный буфер, 6,0	< 250 мкг/мл	
Фосфатный буфер, 7,0	< 250 мкг/мл	
Фосфатный буфер, 7,5	50 мг/мл	Происходит начальное образование геля, но гель солюбилизруется после перемешивания
Фосфатный буфер, 8,0	37,5 мг/мл	
Фосфатный буфер, 9,0	37,5 мг/мл	
Вода согласно USP (pH 5,5)	> 200 мг/мл	Происходит начальное образование геля, но гель солюбилизруется после перемешивания. Солюбилизация происходит гораздо быстрее, чем при pH 7,5 – 9,0

Таблица 12. Растворимость пропилгаллата и хенодезоксихолата натрия в фосфатном буфере

Значения pH	3,125/6,25 мг/мл хенодезоксихолата натрия/пропилгаллата	Наблюдения
Фосфатный буфер, 5,0	Нерастворимы	

Фосфатный буфер, 6,0		
Фосфатный буфер, 7,0	Растворимы	Растворимы при pH 7,0 и выше
Фосфатный буфер, 7,5		
Фосфатный буфер, 8,0		
Фосфатный буфер, 9,0		
Вода согласно USP (pH 5,5)	Нерастворимы	

Таблица 13. Растворимость пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в фосфатном буфере

Значения pH	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	Наблюдения
Фосфатный буфер, 5,0	< 10 мг/мл	Присутствует белый нерастворимый остаток
Фосфатный буфер, 6,0	75 мг/мл	
Фосфатный буфер, 7,0	150 мг/мл	Высокая растворимость с образованием геля при высоких концентрациях
Фосфатный буфер, 7,5	180 мг/мл	
Фосфатный буфер, 8,0	200 мг/мл	
Фосфатный буфер, 9,0	> 200 мг/мл	
Вода согласно USP (pH 5,5)	< 10 мг/мл	

Таблица 14. Растворимость пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в присутствии пропилгаллата и хенодезоксихолата натрия в фосфатном буфере

Значения pH	Растворимость пептида в присутствии 3,125/6,25 мг/мл хенодезоксихолата натрия/пропилгаллата	Наблюдения
Фосфатный буфер, 5,0	Нерастворим	
Фосфатный буфер, 6,0		
Фосфатный буфер, 7,0	160 мг/мл	
Фосфатный буфер, 7,5	190 мг/мл	
Фосфатный буфер, 8,0	210 мг/мл	
Фосфатный буфер, 9,0	> 200 мг/мл	
Вода согласно USP (pH 5,5)	Нерастворим	

### Пример 10

[0322] Систему IntelliCap<sup>®</sup>, электронное устройство для пероральной доставки лекарственных средств и мониторинга, использовали для определения местного всасывания составов растворов. IntelliCap<sup>®</sup> в форме капсулы содержит микропроцессор, батарею, датчик pH, датчик температуры, радиочастотный (RF) беспроводной приемопередатчик, жидкостный насос и резервуар с лекарственным средством. Система IntelliCap<sup>®</sup> может определять положение лекарственного средства

в желудочно-кишечном (GI) тракте с помощью датчика мониторинга pH в капсуле, за счет чего устраняется необходимость в визуализации *in vivo*. Эту систему использовали для оценки места всасывания пептидных аналогов GLP-1 в GI-тракте после пероральной доставки собакам (собакам породы бигль). Составы растворов без вспомогательных веществ, являющихся усилителями проницаемости, использовали в качестве контролей внутривенного (IV) и подкожного (SC) введения в исследовании. Подробные данные о плане и фармакокинетических параметрах для этого исследования представлены в таблице 15. Вкратце, составы растворов получали и переносили в капсулу IntelliCap<sup>®</sup>, дозу которой вводили собакам, при этом состав высвобождался в определенном месте в GI-тракте.

Таблица 15. План исследования и фармакокинетические параметры SEQ ID NO: 3 в исследовании мест всасывания на собаках

Группа	Доза (мг/кг)	Состав	Путь введения дозы	Tmax (ч.)	Cmax (нг/мл)	AUC до последней определяемой концентрации (нг*ч/мл)	F (%)
1	0,74	8 мг/мл SEQ ID NO: 3, PBS, 10 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 2 мг/мл капрата натрия, pH 8,0	PO-зонд	4	7,1	228,3	0,19
2	0,74	8 мг/мл SEQ ID NO: 3, PBS, 10 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 2 мг/мл капрата натрия, pH 8,0	PO-капсула IntelliCap <sup>®</sup> - проксимальный отдел тонкой кишки	0,5	60,7	1390,5	1,14
3	0,74	8 мг/мл SEQ ID NO: 3, PBS, 10 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 2 мг/мл капрата натрия, pH 8,0	PO IntelliCap <sup>®</sup> , проксимальный отдел толстой кишки	0,25	386,0	4836,2	3,95
4	0,01	0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, pH 8,0	IV	0,50	140,00	1654,72	100

5	0,01	0,1 мг/мл SEQ ID NO: 3 в PBS, pH 8,0	SC	24	45,1	1751,4	105,84
---	------	--------------------------------------	----	----	------	--------	--------

**[0323]** В этом исследовании с использованием дозировочной капсулы IntelliCap<sup>®</sup> наибольшее всасывание пептида под SEQ ID NO: 3 было выявлено в проксимальном отделе толстой кишки, за которым следуют проксимальные области тонкой кишки, GI-тракта собак. Следовательно, проксимальный отдел толстой кишки и проксимальный отдел тонкой кишки являются наилучшими областями для достижения высокой биодоступности пептида при доставке пептида под SEQ ID NO: 3. В отличие от этого, в случае, когда животным вводили дозу лекарственного средства через пероральный зонд в желудок, наблюдалась значительно более низкая биодоступность.

### Пример 11

**[0324]** Проводили дополнительное исследование мест всасывания для оценивания наилучшего места всасывания составов растворов пептидного аналога GLP-1 под SEQ ID NO: 5 после перорального введения капсул IntelliCap собакам (собакам породы бигль). Изучали доставку пептида под SEQ ID NO: 5 в проксимальный отдел тонкой кишки (после прохождения привратника желудка), дистальный отдел тонкой кишки (до прохождения илеоцекального клапана) и проксимальный отдел толстой кишки (после прохождения илеоцекального клапана). Подробные данные исследования представлены в таблице 16. Результаты этого исследования подтвердили результаты, полученные в первом исследовании мест всасывания, проведенном с пептидом SEQ ID NO: 3 (пример 10), где максимальное всасывание наблюдалось в проксимальном отделе толстой кишки, за которым следовала проксимальная область тонкой кишки, GI-тракта собак породы бигль.

Таблица 16. План исследования и фармакокинетические параметры пептида под SEQ ID NO: 5 после введения доз составов растворов в исследовании мест всасывания на собаках

Группа	Доза (мг/кг)	Состав	Путь введения дозы	Tmax (ч.)	Cmax (нг/мл)	AUC до последней определяемой концентрации (нг*ч/мл)	F (%)
1	0,03	0,3 мг/мл SEQ ID NO: 5 в 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% PS80, pH 8,0	Внутривенный	0,25	449	1995	100
2	0,03		Подкожный	4	144	1772	87
3	0,86	12 мг/мл SEQ ID NO: 5, 25 мг/мл хенодезоксихолата натрия, 12,5 мг/мл пропилгаллата, 50 мМ триса, 150 мМ маннита, pH 8,0, залитые в IntelliCap® от Medimetrics	Проксимальный отдел тонкой кишки	0,25	75	297	0,5
4	0,85		Проксимальный отдел толстой кишки	0,25	301	1499	2,6
5	0,81		Дистальный отдел тонкой кишки	0,25	51	166	0,3

**[0325]** Максимальное всасывание пептида под SEQ ID NO: 5 наблюдалось в проксимальном отделе толстой кишки, за которым следовали проксимальные области тонкой кишки, GI-тракта собак породы бигль.

### Пример 12

**[0326]** Проводили третье исследование мест всасывания для оценивания мест всасывания и таблетированных составов в кислотоустойчивых капсулах у собак. Композиции таблетированных составов, дозы которых вводили собакам, представлены в таблице 17. Процесс изготовления таблеток был следующим. Все ингредиенты пропускали через сито № 35 по стандарту США (с диаметром отверстий 0,5 мм), и полученный порошок компактировали с помощью пресса-гранулятора. Компактированный материал снова пропускали через сито № 35 по стандарту США (с диаметром отверстий 0,5 мм) с образованием гранул. Затем таблетки прессовали при нагрузке от 0,30 до 0,45 тонны и твердости от 34 до 42 Н для определения времени

распадаемости таблеток, которое, как было обнаружено, составляло от 4,40 до 6,30 мин. при этих условиях. Таблетки в этом исследовании помещали в кислотоустойчивые капсулы (таблица 18, группы 1 и 2) либо в IntelliCap<sup>®</sup> (таблица 18, группы 3 и 4). РК-параметры описаны в таблице 18, а РК-профили представлены на фигурах 6-8. В таблице 17 представлены значения времени прохождения через желудочно-кишечный тракт, полученные при использовании IntelliCap<sup>®</sup>.

Таблица 17. Композиции таблетированных составов, тестируемые в исследовании мест всасывания на собаках

Ингредиент	Функция	Количество (мг/таблетка)
Пептид под SEQ ID NO: 6	API	10 или 5
Хенодезоксихолат натрия	Усилитель проницаемости, солюбилизатор PG	100
Пропилгаллат	Усилитель проницаемости, ингибитор ферментов	50
Трис-основание	Модификатор pH	40
Кросповидон	Разрыхлитель	50
Общая масса таблетки (мг)		250



Таблица 18. План исследования и фармакокинетические параметры пептида под SEQ ID NO: 6 после исследования мест всасывания таблеток на собаках

Группа	Количество животных	Доза (мг/кг)	Состав	Путь введения дозы	Tmax, ч. (CV)	Cmax, нг/мл (CV)	AUC до последней определяемой концентрации, нг*ч/мл (CV)	T1/2, ч.	F (%)
1	7	1,08	10 мг SEQ ID NO: 6, 100 мг хенодесоксихолата натрия, 50 мг пропилгаллата, таблетка в кислотоустойчивой капсуле	Пероральный	1,79 ± 0,906 (50,8)	279 ± 334 (119,7)	1970 ± 2470 (125,2)	6,31 ± 1,44 (22,9)	3,63
2	7	0,54	5 мг SEQ ID NO: 6, 100 мг хенодесоксихолата натрия, 50 мг пропилгаллата, таблетка в кислотоустойчивой капсуле	Пероральный	1,64 ± 0,627 (38,2)	47,3 ± 65,6 (138,7)	325 ± 467 (143,6)	6,99 ± 1,69 (24,2)	1,30
3	7	1,02	10 мг SEQ ID NO: 6, 100 мг хенодесоксихолата натрия, 50 мг пропилгаллата, таблетка в IntelliCap®	IntelliCap® для перорального применения высвобождались в проксимальном отделе тонкой кишки (после прохождения привратника желудка)	0,857 ± 0,556 (64,9)	185 ± 197 (106,7)	1340 ± 1610 (120,5)	6,76 ± 0,454 (6,7)	2,46

4	7	0,96	10 мг SEQ ID NO: 6, 100 мг хенодесоксихолата натрия, 50 мг пропилгаллата, таблетка в IntelliCap <sup>®</sup>	IntelliCap <sup>®</sup> для перорального применения высвободились в проксимальном отделе толстой кишки (после прохождения илеоцекального клапана)	2,14 ± 1,35 (62,8)	210 ± 175 (83,0)	1490 ± 1310 (87,5)	5,37 ± 0,921 (17,1)	2,79
5	3	0,0031	0,031 мг/мл SEQ ID NO: 6 в трисе и манните, pH 8,0	Внутривенный	0,444 ± 0,488	27,3 ± 3,47 (27,1)	147 ± 19,9 (13,5)	7,21 ± 0,847 (11,7)	N/A

Таблица 19. Средние значения времени прохождения через желудочно-кишечный тракт, измеренные с помощью IntelliCap, ч:мин и диапазоны (мин. - макс. ч:мин)

Место приведения капсулы в действие	Желудок	Тонкая кишка	Толстая кишка	Весь кишечник
Проксимальный отдел тонкой кишки	01:19 (01:03 – 1:46)	10:22 (05:36 – 14:30)	09:55 (05:04 – 21:02)	21:37 (13:05 – 32:43)
Проксимальный отдел толстой кишки	00:52 (00:37 – 00:59)	1:45 (00:57 – 02:26)	10:31 (03:01 – 21:56)	13:09 (06:06 – 23:30)

**[0327]** Было обнаружено, что капсулы IntelliCap<sup>®</sup>, нацеливающиеся на тонкую кишку и толстую кишку, приводят к сходной биодоступности (таблица 18). Сравнимые показатели воздействия ( $C_{max}$  и AUC) наблюдались для всех составов для перорального применения при одном и том же уровне дозы. Биодоступность при пероральном введении находилась в диапазоне от 1,3 до 3,63%. Коэффициент вариации (CV) для  $C_{max}$  составлял от 83 до 138,7% во всех группах перорального введения доз. При целенаправленной доставке IntelliCap<sup>®</sup> в толстую кишку, по-видимому, происходит задержка  $T_{max}$ . Введение таблеток с пептидом под SEQ ID NO: 6 приводит к увеличению времени прохождения через место введения и далее по желудочно-кишечному (GI) тракту, что согласуется с известным механизмом действия лекарственных средств из класса GLP-1.

### Пример 13

**[0328]** Таблетированный состав оптимизировали с использованием фармакокинетических данных, полученных для вышеуказанных составов, тестируемых на собаках, которые указывали на то, что комбинация хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата обеспечивает благоприятные результаты (таблица 20). Составы, тестируемые в этом исследовании, содержали пептид MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), тогда как пептид SEQ ID NO: 6 использовался в таблетированных составах для предыдущего исследования на собаках в примере 12. Таблетки помещали в кислотоустойчивые капсулы (одна таблетка на капсулу) перед введением дозы. Биодоступность была наиболее высокой для состава из группы 8, составляя 10,7%, с

минимальной вариабельностью РК-параметров, составляющей 26% (таблица 20). Этот состав содержал 0,1 мг/кг пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и усилители проницаемости (PE) в общем количестве 300 мг, состоящем из хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата в соотношении 1:2. Это соотношение действовало лучше по сравнению с соотношением 2:1 для этих усилителей проницаемости (группа 9, таблица 20). В этом исследовании также была подтверждена полезность трис-основания в качестве стабилизатора pH.

Таблица 20. План исследования и фармакокинетические параметры MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) после введения доз таблеток в кислотоустойчивых капсулах в исследовании на собаках

Группа	Количество животных	Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	F (%)	CV при C <sub>max</sub> (%)
1	3	0,1 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в буфере с 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбатом 80, pH 8,0	Внутривенный	0,01 мг/кг	100	-
2	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 33,3 мг хенодезоксихолата натрия, 16,6 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	1 мг/животное	0,1	36
3	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 16,6 мг хенодезоксихолата натрия, 33,3 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	1 мг/животное	0,03	67
4	5	10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 33,3 мг хенодезоксихолата натрия, 16,6 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	10 мг/животное	0,3	110
5	5	10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 16,6 мг хенодезоксихолата натрия, 33,3 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	10 мг/животное	1,8	63
6	5	10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	10 мг/животное	6,3	74
7	5	10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 200 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	10 мг/животное	4,8	35

			капсуле			
8	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	1 мг/животное	10,7	26
9	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 200 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	1 мг/животное	5,0	42
10	5	5 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 75 мг хенодезоксихолата натрия, 75 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	5 мг/животное	3,2	97
11	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 500 мг хенодезоксихолата натрия, 250 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения в капсуле	1 мг/животное	11,2	27
12	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 33,3 мг хенодезоксихолата натрия, 16,6 мг пропилгаллата (без триса)	Таблетка для перорального применения в капсуле	1 мг/животное	0	0

### Пример 14

**[0329]** Оптимизацию таблеток дополнительно осуществляли в следующем исследовании на собаках. Цели этого исследования состояли в оценивании характеристик таблетированного состава из группы 8 (пример 13, таблица 20) в виде таблетки с энтеросолюбильным покрытием (ЕС) и оценить повторное введение доз этого состава. Рецептурную композицию Eudragit, растворяющуюся при pH 5,5 или выше, наносили на таблетки в качестве энтеросолюбильного покрытия. Составы, тестируемые в этом исследовании на собаках, перечислены в таблице 21. График повторного введения доз показан на фиг. 9. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием вводили в день 0 с последующей отмывкой в течение 1 недели. После отмывки животные получали дополнительные дозы в дни 7, 8, 9, 10 и 11. Фармакокинетические профили MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в группе многократного введения доз из данного исследования показаны на фиг. 10.

Таблица 21. План исследования и фармакокинетические параметры таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), после введения собакам

Группа	Количество животных	Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	F (%)	CV при C <sub>max</sub> (%)
1	5	0,5 мг/мл MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в буфере с 50 мМ триса, 150 мМ маннита, 0,02% полисорбатом 80, pH 8,0	Внутривенный	0,05 мг/кг	100	-
2	5	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием с 1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения с энтеросолюбильным покрытием	1 мг/животное	4,6	92

**[0330]** Таблетированный состав с энтеросолюбильным покрытием из группы 2 (таблица 21), который содержал 1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия и 200 мг пропилгаллата, приводил к абсолютной биодоступности, составляющей 4,6%, но с высокой вариабельностью PK-параметров, составляющей 92%. Повторное введение доз таблеток с энтеросолюбильным покрытием приводило к сопоставимой биодоступности со сниженной вариабельностью PK-параметров в последующие дни введения доз.

### Пример 15

**[0331]** Следующее исследование на собаках (таблица 22) выполняли для подтверждения характеристик состава из предыдущего исследования (пример 14, состав из группы 2, таблица 21) в дозах 1, 3 и 10 мг пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2). Вторая цель состояла в исследовании влияния композиций составов, разработанных для состава из группы 2, с различными соотношениями и количествами усилителей проницаемости в форме таблеток с энтеросолюбильным покрытием на биодоступность и вариабельность фармакокинетических параметров. Тестировали составы со следующими переменными показателями: соотношения хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата 1:1, 1:2 и 1:3; 150, 300 и 450 мг усилителей проницаемости в соотношении 1:2 и дозы пептида 1, 3 и 10 мг. Все таблетки имели энтеросолюбильное покрытие, представляющее собой рецептурную композицию Eudragit, растворяющуюся при pH 5,5 и выше.

**[0332]** План и результаты этого исследования описаны в таблице 22. Была подтверждена абсолютная биодоступность при пероральном введении > 4% для состава из группы 2 (1 мг пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия и 200 мг пропилгаллата) в таблетке с энтеросолюбильным покрытием. Результаты показывают, что биодоступность пептида зависела от дозы, составляя 4,2% для дозы 1 мг, 15,5% для дозы 3 мг и 7,5% для дозы 10 мг. Более низкое количество усилителей проницаемости по сравнению с составом из группы 2 (то есть 50 мг хенодезоксихолата натрия и 100 мг пропилгаллата) по-прежнему приводило к очень высокой биодоступности, составляющей 11,1% для дозы 3 мг и



13,5% для дозы 10 мг. Таким образом, при более низких количествах усилителя проницаемости повышалась биодоступность 10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2).

Таблица 22. План исследования и фармакокинетические параметры таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), после введения собакам

Группа	Количество животных	Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	F (%)	CV при C <sub>max</sub> (%)
1	3	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	Внутривенный	0,05 мг/кг	100	-
2	5	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	3 мг/животное	15,5	86
3	5	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием: 10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	10 мг/животное	7,53	118,9
4	5	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 75 мг хенодезоксихолата натрия, 225 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	3 мг/животное	7,52	88,8
5	7	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	3 мг/животное	11,1	100,1
6	7	Таблетка с	Таблетка для	10	13,5	94,1

		энтеросолюбильным покрытием: 10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата	перорального применения	мг/животное		
7	5	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 150 мг хенодезоксихолата натрия, 300 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	3 мг/животное	7,53	80,9
8	5	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 150 мг хенодезоксихолата натрия, 150 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	3 мг/животное	6,62	73,7
9	5	Таблетка с энтеросолюбильным покрытием: 1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	1 мг/животное	4,22	14,1
10	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	1 мг/животное	1,11	94,7
11	5	1 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг хенодезоксихолата натрия, 200 мг пропилгаллата	Таблетка для перорального применения	1 мг/животное	4,78	57,6

**[0333]** Десять различных составов из множества отдельных частиц (MUPS) получали (таблица 23) с использованием пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и усилителей проницаемости. Процесс изготовления составов MUPS был следующим. Раствор пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата получали в воде и распыляли на сахарные сферы в устройстве для нанесения покрытий в псевдооживленном слое Glatt Mini. После высушивания на сахарные сферы, покрытые пептидом и усилителями проницаемости, наносили покрытие с получением в результате этого композиций, описанных в таблице 23. Подробные данные о плане и результатах этого исследования на собаках представлены в таблице 23.

Таблица 23. План исследования и фармакокинетические параметры составов MUPS на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) при пероральном введении доз у собак

Группа	Количество животных	Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	F (%)	CV при C <sub>max</sub> (%)
1	5	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), MUPS - 9 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 88 мг хенодезоксихолата натрия, 190 мг пропилгаллата, ЕС с pH 5,5	Капсула для перорального применения	9 мг/животное	1,30	126,5
2	5	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), MUPS - 9 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 88 мг хенодезоксихолата натрия, 190 мг пропилгаллата, ЕС с pH 7,0	Капсула для перорального применения	9 мг/животное	2,54	98,4
3	5	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), MUPS - 9 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 88 мг	Капсула для перорального применения	9 мг/животное	0,393	91,9

		хенодезоксихолата натрия, 190 мг пропилгаллата MUPS, 10% мукоадгезивного полимера Carbopol 71G + 25% ЕС с pH 5,5				
4	5	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), MUPS - 9 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 88 мг хенодезоксихолата натрия, 190 мг пропилгаллата, 10% мукоадгезивного полимера Carbopol 71G + 25% ЕС с pH 7,0	Капсула для перорального применения	9 мг/животное	0,582	87,4
5	5	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), MUPS - 9 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 88 мг хенодезоксихолата натрия, 190 мг пропилгаллата, 10% мукоадгезивного полимера поликарбофила АА + 25% ЕС с pH 5,5	Капсула для перорального применения	9 мг/животное	0,124	30,2
6	5	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), MUPS - 9 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 88 мг хенодезоксихолата натрия, 190 мг пропилгаллата, 10% мукоадгезивного полимера поликарбофила АА + 25% ЕС с pH 7,0	Капсула для перорального применения	9 мг/животное	0,572	64,1
7	5	MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), MUPS - 9 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 88 мг хенодезоксихолата	Капсула для перорального применения	9 мг/животное	0,537	NA

		натрия, 190 мг пропилгаллата + 10% Eudragit (RL+RS) + 25% EC с pH 5,5				
--	--	---	--	--	--	--

### Пример 17

**[0334]** В следующем исследовании на собаках оценивали биологические характеристики композиции состава на основе пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с биоадгезивными средствами и контролируемым высвобождением. В таблице 24 представлены подробные данные о составах в данном исследовании. Было обнаружено, что данные о внутривенном воздействии согласовывались с предыдущими исследованиями, и их использовали для расчета абсолютной биодоступности при пероральном введении.

Таблица 24. План исследования и фармакокинетические параметры таблетированных составов на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с контролируемым высвобождением и биоадгезивными средствами у собак

Группа	Количество животных	Тестируемый препарат	Путь введения дозы	Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	F (%)	CV при C <sub>max</sub> (%)
1	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 2,5% Carbopol 71G, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	3 мг/собака	9,86	80,2
2	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 5% Carbopol 71G, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	3 мг/собака	8,86	75,6
3	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 2,5% Carbopol 71G, энтеросолюбильное покрытие с pH 7,0	Пероральный	3 мг/собака	4,23	114,4

4	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 5% Carbopol 71G, энтеросолюбильное покрытие с pH 7,0	Пероральный	3 мг/собака	7,93	88,6
5	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 12% Eudragit RSPO, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	3 мг/собака	2,87	97,7
6	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 18% Eudragit RSPO, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	3 мг/собака	2,25	42,5
7	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5 (состав А из исследования № 1468-067)	Пероральный	3 мг/собака	7,81	88,8

**[0335]** Как показано в таблице 24, составы, содержащие Carbopol 71G, демонстрировали сравнительно хорошие характеристики в таблетках с энтеросолюбильным покрытием с немедленным высвобождением, тогда как составы с Eudragit RSPO с замедленным высвобождением не демонстрировали хорошие характеристики.

**[0336]** Контролируемого высвобождения также можно достичь путем добавления других вспомогательных веществ для контролируемого высвобождения. В качестве примера, Carbopol 971P можно использовать в таблетках на уровнях от 0,3% до 3,0%. Энтеросолюбильное покрытие, растворяющееся при pH 5,5 или pH 7,0, например, можно использовать для точного контроля места в кишечнике, где начинается растворение энтеросолюбильного покрытия.

**[0337]** Составы на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) точно подбирали в следующем исследовании на собаках, которое было разработано для оптимизации композиций таблетированных составов с энтеросолюбильным покрытием.

- Оценить характеристики составов с более низкими дозами PE в количестве 150 и 75 мг
- Оценить влияние пептида MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) в дозах 3 и 6 мг: понять, существует ли тенденция, связанная с концентрацией пептида, между 3 и 10 мг
- Оценить влияние pH энтеросолюбильного покрытия, составляющего 5,5 или 7,0, на биодоступность
- Оценить роль трис-основания в растворимости и биодоступности пептида
- Оценить роль контролируемого высвобождения и количества МА-компонентов в таблетке с более низкими дозами PE (ожидаемый DOE 2)

**[0338]** Результаты в таблице 25 демонстрируют, что при снижении дозы усилителей проницаемости со 150 мг до 75 мг также снижалась абсолютная биодоступность при пероральном введении (F%). Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) (3 мг и 6 мг) не оказывал влияние на F% при количестве усилителей проницаемости 150 мг. Не наблюдалось четкой тенденции, демонстрирующей влияние содержания трис-основания на F%. pH энтеросолюбильного покрытия (5,5 и 7,0), по-видимому, не оказывало заметного влияния на F% при сохранении других переменных показателей состава постоянными при этих условиях исследования. Более высокое количество Carbopol 71G (т. е. 5%), по-видимому, не оказывало явного влияния на F%; однако у таблеток с замедленным высвобождением наблюдалась более высокая вариабельность. Было обнаружено, что данные о внутривенном воздействии согласовывались с предыдущими исследованиями, и их использовали для расчета абсолютной биодоступности при пероральном введении.

Таблица 25. План исследования и фармакокинетические параметры таблетированных составов на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с контролируемым высвобождением и биоадгезивными средствами у собак

Группа	Количество самцов	Композиция таблетированного состава с энтеросолюбильным покрытием в расчете на одно животное в группе	Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), мг/животное	Доза PE, мг/животное	Трис-основание, мг/группа	CR, %	pH энтеросолюбильного покрытия	Таблетки/животное	F (%)	CV при C <sub>max</sub> (%)
1	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 18,8 мг трис-основания, ЕС с pH 5,5	3	150	18,8	-	5,5	1	6,15	51,2
2	5	6 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 18,8 мг трис-основания, ЕС с pH 5,5	6	150	18,8	-	5,5	1	6,76	91,1
3	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 18,8 мг трис-основания, ЕС с pH 7,0	3	150	18,8	-	7,0	1	4,97	90,8
4	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 25 мг хенодезоксихолата натрия, 50 мг пропилгаллата, 9,4 мг трис-основания, ЕС с pH 5,5	3	75	9,4	-	5,5	1	1,22	69,2
5	5	6 мг MEDI7219 (SEQ ID	6	75	9,4	-	5,5	1	3,01	106,1



		NO: 2), 25 мг хенодезоксихолата натрия, 50 мг пропилгаллата, 9,4 мг трис-основания, ЕС с рН 5,5									
6	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 9,4 мг трис-основания, ЕС с рН 5,5	3	150	9,4 (1/2)	-	5,5	1	10,2	73,9	
7	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 4,7 мг трис-основания, ЕС с рН 5,5	3	150	4,7 (1/4)	-	5,5	1	4,90	91,9	
8	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 9,4 мг трис-основания, ЕС с рН 7,0	3	150	9,4 (1/2)	-	7,0	1	2,54	62,1	
9	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 18,8 мг трис-основания, 2,5% Carbopol 71G, ЕС с рН 7,0	3	150	18,8	2,5	7,0	1	6,89	106,8	
10	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг хенодезоксихолата натрия, 100 мг пропилгаллата, 18,8	3	150	18,8	18	7,0	1	5,54	122,6	



Пример 19

**[0339]** Составы на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) точно подбирали в следующем исследовании на собаках (собаках породы бигль). Его цель состояла в изучении влияния композиции таблетированного состава на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с энтеросолюбильным покрытием с трис-основанием или без него на биологические характеристики. План и результаты исследования представлены в таблице 26.

Таблица 26. План исследования

Группа	Количество самцов	Уровни доз тестируемого препарата MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и PE в расчете на одно животное в группе	Путь введения дозы	Уровень дозы MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	Величина дозы	F (%)	CV при C <sub>max</sub> , %
1	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг Na-CDC, 100 мг PG, 19,1 мг триса, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5 – свежеприготовленный	Пероральный	3 мг/собака	1 таблетка/собака	12,3	130,0
2	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг Na-CDC, 100 мг PG, 0,0 мг триса, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5 – свежеприготовленный	Пероральный	3 мг/собака	1 таблетка/собака	5,2	86,5
4	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг Na-CDC, 100 мг PG, 19,1 мг триса, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5, после воздействия 40°C/75% RH в течение 2 недель	Пероральный	3 мг/собака	1 таблетка/собака	3,8	97,5
5	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг Na-CDC, 100 мг PG, 0,0 мг триса, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	3 мг/собака	1 таблетка/собака	9,6	75,5

**[0340]** Это исследование указывало на то, что таблетки MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) без трис-основания по-прежнему приводят к значимой биодоступности при пероральном введении. Свежеприготовленные таблетки MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с трисом приводят к более высокой биодоступности, составляющей 12,4%, по сравнению с биодоступностью таблетки без триса, составляющей 5,2%. Подвергнутая стрессовому воздействию таблетка с трисом приводит к уменьшенной биодоступности, составляющей 3,8%; но без триса биодоступность составляет 9,6%. Было обнаружено, что данные о внутривенном воздействии согласовывались с предыдущими исследованиями, и их использовали для расчета абсолютной биодоступности при пероральном введении.

### Пример 20

**[0341]** Составы на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) изучали в следующем исследовании на собаках, которое было разработано для сравнения различных таблетированных систем доставки и пептидов в композициях таблетированных составов с энтеросолюбильным покрытием, доставляемых перорально. Исследование было разработано с целью:

- оценивания фармакокинетических параметров MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составленного в таблетках с энтеросолюбильным покрытием на основе N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата натрия (SNAC), с энтеросолюбильным покрытием на основе капрата натрия и с энтеросолюбильным покрытием на основе Na-CDC/PG, после перорального введения собакам породы бигль; а также
- оценивания фармакокинетических параметров пептида под SEQ ID NO: 10, составленного в таблетках с энтеросолюбильным покрытием на основе SNAC и с энтеросолюбильным покрытием на основе Na-CDC/PG, после перорального введения собакам породы бигль.

**[0342]** Результаты в таблице 27 демонстрируют, что наилучшая биодоступность MEDI7219 была продемонстрирована при использовании контрольной платформы таблеток с энтеросолюбильным покрытием на основе Na-CDC/PG: F% 5,92 и

вариабельность РК-параметров 54,2%. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием на основе капрата Na продемонстрировали F MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составляющую 4,46%, и вариабельность РК-параметров, составляющую 58,6%, сравнимые с платформой с Na-CDC/PG. Пептид под SEQ ID NO: 10 продемонстрировал F при пероральном введении, составляющую 1,93%, и вариабельность РК-параметров, составляющую 52,3%, а также более длительный  $T_{1/2}$ , чем MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) (33 часа по сравнению с 10 часами), что приводило к более высокому значению AUC (23700 по сравнению с 13500 нг·ч/мл) в аналогичном составе. SNAC обеспечивал F% для MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составляющую 1,1%, и F% для пептида SEQ ID NO: 10, составляющую 0,61%. Было обнаружено, что данные о внутривенном воздействии согласовывались с предыдущими исследованиями, и их использовали для расчета абсолютной биодоступности при пероральном введении в настоящем исследовании.

Таблица 27. План исследования и фармакокинетические параметры таблетированных составов на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и SEQ ID NO: 10 с энтеросолюбильным покрытием у собак

Группа	Количество самцов в	Уровни доз тестируемых препаратов MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и SEQ ID NO: 10 и PE в расчете на одно животное в группе	Путь введения дозы	Уровень дозы пептида	Величина дозы	F (%)	CV при C <sub>max</sub> , %
1	5	20 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 300 мг SNAC, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	20 мг/собака	2 таблетки/собака	1,10	69,8
2	5	20 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 300 мг капрата Na, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5 (22% маннит)	Пероральный	20 мг/собака	2 таблетки/собака	4,46	58,6
3	5	20 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 38,2 мг триса, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	20 мг/собака	2 таблетки/собака	5,92	54,2
4	5	20 мг SEQ ID NO: 10, 300 мг SNAC, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	20 мг/собака	2 таблетки/собака	0,61	69,0
5	5	20 мг SEQ ID NO: 10, 100 мг Na-CDC, 200 мг PG, 38,2 мг	Пероральный	20 мг/собака	2 таблетки/	1,93	52,3

		триса, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5			собака		
--	--	--	--	--	--------	--	--

### Пример 21

**[0343]** Хенодезоксихолат натрия может присутствовать в различных кристаллических полиморфных формах в зависимости от сольватов и процедур получения, причем полиморфные модификации А и В являются наиболее распространенными гидратными формами. Следующее исследование на собаках было разработано для оценивания влияния полиморфных модификаций А и В хенодезоксихолата натрия (Na-CDC) на фармакокинетические параметры MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), составленного в таблетках с энтеросолюбильным покрытием, после перорального введения собакам породы бигль.

**[0344]** Результаты в таблице 28 демонстрируют, что таблетки с Na-CDC в полиморфной модификации А приводили к сходным фармакокинетическим параметрам MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) ( $F = 2,34\%$ ,  $CV = 76,4\%$ ) по сравнению с таблетками с полиморфной модификацией В ( $F = 1,79\%$ ,  $CV = 56,0\%$ ). Изменение полиморфной модификации А на полиморфную модификацию В или наоборот не должно приводить к значительным различиям в биологических характеристиках. В составах, описанных в настоящем изобретении, могут использоваться и другие полиморфные формы.

Таблица 28. План исследования и фармакокинетические параметры таблетированных составов на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с энтеросолюбильным покрытием у собак

<u>Группа</u>	<u>Количество самцов</u>	<u>Уровни доз тестируемого препарата MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и PE в расчете на одно животное в группе</u>	<u>Путь введения дозы</u>	<u>Уровень дозы пептида</u>	<u>Величина дозы</u>	<u>Среднее значение F%</u>	<u>Среднее значение C<sub>max</sub> (нг/мл)</u>	<u>CV при C<sub>max</sub>, %</u>
1	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг Na-CDC в полиморфной модификации А, 100 мг PG, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	3 мг/собака	1 таблетка/собака	2,34	69,6	76,4
2	5	3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг Na-CDC в полиморфной модификации В, 100 мг PG, энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	Пероральный	3 мг/собака	1 таблетка/собака	1,79	47,6	56,0

## Пример 22

**[0345]** Составы на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) изучали в следующем исследовании на собаках, которое было разработано с целью:

- исследования влияния композиций составов при изменении соотношений хенодезоксихолата натрия (Na-CDC) и пропилгаллата (PG); а также
- исследования влияния величины дозы усилителей проницаемости (PE) и MEDI7219 в таблетках с энтеросолюбильным покрытием на биодоступность и вариабельность PK-параметров после перорального введения собакам породы бигль.

**[0346]** Результаты в таблице 29 демонстрируют, что при более низком соотношении Na-CDC:PG в таблетках со 150 мг PE была продемонстрирована хорошая биодоступность MEDI7219 у собак: состав с соотношением Na-CDC: PG 2:1 приводил к F ~ 7%, тогда как состав с соотношением Na-CDC:PG 1:2 приводил к F ~ 6%. Таблетка с соотношением Na-CDC:PG 6,5:1 (130 мг Na-CDC, 20 мг PG) по-прежнему обеспечивала хорошую доставку MEDI7219 с F ~ 4%. Таблетки со 150 мг Na-CDC и без PG продемонстрировали F ~ 2%. Таблетки с меньшей массой, содержащие 75 мг PE, 65 мг Na-CDC:10 мг PG (соотношение 6,5:1), продемонстрировали показатели воздействия F от ~ 1 до 2%.

Таблица 29. План исследования и фармакокинетические параметры таблетированных составов на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с энтеросолюбильным покрытием у собак

<u>Группа</u>	<u>Количество самцов</u>	<u>Уровни доз тестируемого препарата MEDI7219 и PE в расчете на одно животное в группе</u>	<u>Путь введения дозы</u>	<u>Уровень дозы MEDI-7219, мг/животное</u>	<u>Уровни дозы PE, мг/животное</u> <u>е</u> <u>Na-CDC</u> <u>: PG</u>	<u>% F</u>	<u>C<sub>max</sub></u> <u>(нг/мл)</u>	<u>CV при C<sub>max</sub></u> <u>%</u>
1	5	Таблетка с ЕС: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 50 мг Na-CDC, 100 мг PG	Пероральный	3	50 : 100 1 : 2	5,99	208	111,0
2	5	Таблетки с ЕС: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO:	Пероральный	3	100 : 50 2 : 1	6,58	214	75,3



		2), 100 мг Na-CDC, 50 мг PG	й					
3	5	Таблетки с ЕС: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 130 мг Na-CDC, 20 мг PG	Пероральный	3	130 : 20 6,5 : 1	3,85	128	41,8
4	5	Таблетки с ЕС: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 150 мг Na-CDC, 0 мг PG	Пероральный	3	150 : 0 X : 0	1,70	45,3	98,1
5	5	Таблетки с ЕС: 3 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 65 мг Na-CDC, 10 мг PG	Пероральный	3	65 : 10 6,5 : 1	1,59	70,3	86,5
6	5	Таблетки с ЕС: 10 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2), 65 мг Na-CDC, 10 мг PG	Пероральный	10	65 : 10 6,5 : 1	1,25	138	77,8

### Пример 23

**[0347]** Составы на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) изучали в следующем исследовании на собаках, которое было разработано для исследования композиций составов при соотношении хенодезоксихолата Na (Na-CDC) и пропилгаллата (PG) 6,5:1 в таблетке с энтеросолюбильным покрытием.

**[0348]** Результаты в таблице 30 демонстрируют, что при соотношении 4:1, 120 мг Na-CDC и 30 мг PG, таблетки с 3 мг MEDI7219 обеспечивали достижение F для MEDI7219, составляющей ~ 5,7%, с вариабельностью РК-параметров (CV) при C<sub>max</sub>, составляющей 52,8%. При соотношении Na-CDC:PG 14:1, 140 мг Na-CDC и 10 мг PG, таблетки с 3 мг MEDI7219 обеспечивали достижение биодоступности F для MEDI7219 у собак, составляющей ~ 4,6%, с вариабельностью РК-параметров при C<sub>max</sub>, составляющей 84,4%. При соотношении Na-CDC:PG 29:1, 145 мг Na-CDC и 5 мг PG, таблетки с 3 мг MEDI7219 обеспечивали достижение биодоступности F для MEDI7219 у собак, составляющей ~ 3,8%, с вариабельностью РК-параметров при C<sub>max</sub>, составляющей 135,3%. Состав без PG в форме таблеток, содержащих 150 мг Na-CDC, обеспечивал достижение F ~ 0,6%.

Таблица 30. План исследования и фармакокинетические параметры таблетированных составов на основе MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с энтеросолюбильным покрытием у собак

<u>Группа</u>	<u>Количество самцов</u>	<u>Уровни доз тестируемого препарата MEDI7219 и PE в расчете на одно животное в группе</u>	<u>Путь введения дозы</u>	<u>Уровень дозы MEDI7219, мг/животное</u>	<u>Уровни дозы PE, мг/животное Na-CDC : PG</u>	<u>% F</u>	<u>C<sub>max</sub> (нг/мл)</u>	<u>CV при C<sub>max</sub>, %</u>
1	5	Состав А: таблетки с ЕС - 3 мг MEDI7219, 120 мг Na-CDC, 30 мг PG	Пероральный	3	120 : 30 4 : 1	5,65	208	52,8
2	5	Состав С: таблетки с ЕС - 3 мг MEDI7219, 140 мг Na-CDC, 10 мг PG	Пероральный	3	140 : 10 14 : 1	4,55	139	84,4
3	5	Состав Е: Таблетки с ЕС - 3 мг MEDI7219, 145 мг Na-CDC, 5 мг PG	Пероральный	3	145 : 5 29 : 1	3,79	85,6	135,3
4	5	Состав D: таблетки с ЕС - 3 мг MEDI7219, 150 мг Na-CDC, 0 мг пропилгаллата	Пероральный	3	150 : 0 X : 0	0,56	25,1	59,0

### Пример 24

**[0349]** Иллюстративные составы для перорального применения для введения людям показаны в таблицах 31-36. Эти композиции можно получать с возможностью гибкой корректировки дозы пептида, дозы усилителей проницаемости и массы таблетки. Массу и количество таблеток, даваемых пациенту-человеку, можно корректировать для достижения требуемых доз, вызывающих желаемый фармакодинамический ответ. Клиническое проектное поле составления и диапазоны показаны на фиг. 12.

**[0350]** Дополнительное клиническое проектное поле составления показано на фиг. 13. В этом клиническом проектном поле составления изучаются пептиды MEDI7219 в диапазоне от 0,5 до 36 мг с усилителями проницаемости в диапазоне от 100 мг Na-CDCA с 200 мг PG до 600 мг Na-CDCA с 1200 мг PG. В этом исследовании соотношение усилителей проницаемости поддерживают на постоянном уровне 1:2 и вводят дозу величиной до шести таблеток. Таблетки имеют энтеросолюбильное покрытие и содержат трис-основание. После достижения достоверных показателей воздействия MEDI7219 в таблетках с энтеросолюбильным покрытием с трис-основанием при заданных уровнях пептида и усилителей проницаемости оценивают таблетки с энтеросолюбильным покрытием без трис-основания и таблетки с энтеросолюбильным покрытием с контролируемым высвобождением с трис-основанием или без него.

Таблица 31. Примеры композиций в форме таблеток с энтеросолюбильным покрытием с немедленным высвобождением

<b>Ингредиент</b>	<b>Функция</b>	<b>% в композиции</b>	<b>Низкий диапазон доз пептида, мг/таблетка</b>	<b>Промежуточный диапазон доз пептида, мг/таблетка</b>	<b>Высокий клинический диапазон доз пептида, мг/таблетка</b>
Номинальная дозировка	Активное	0,0256 –	0,125	4,5	36

пептида в таблетке, мг	вещество	7,36			
Хенодезоксихолат натрия	Усилитель проницаемости	20,50	100,0	100,0	100,0
Пропилгаллат	Усилитель проницаемости	40,90	200,0	200,0	200,0
Маннит	Наполнитель, разбавитель	6,8 – 10,57	94,7	89,6	51,8
Трис-основание	Средство, стабилизирующее pH	0,00 - 7,41	0,0 - 36,2	0,0 - 36,2	0,0 - 36,2
Кросповидон Kollidon CL	Разрыхлитель	5,81	28,4	28,4	28,4
Aerosil 300	Вещество, способствующее скольжению	1,00	4,9	4,9	4,9
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	5,00	24,4	24,4	24,4
Таблетка в целом	Таблетка для перорального применения	100,00	488,8	488,8	488,8
Рецептурная композиция Eudragit	Энтеросолюбильное покрытие	+ 12,5% увеличение массы	61,2	61,2	61,2
Таблетка в целом с энтеросолюбильным покрытием	Таблетка с ЕС	100	550,0	550,0	550,0

**[0351]** Иллюстративные составы для перорального применения могут содержать пептид в диапазоне от 0,25 до 36 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и усилители проницаемости в диапазоне от 100 мг хенодезоксихолата натрия (Na-CDC) и 200 мг пропилгаллата (PG) до 800 мг хенодезоксихолата натрия и 1600 мг пропилгаллата. Соотношение усилителей проницаемости Na-CDC:PG может составлять 1:2. Можно

использовать трис-основание и вспомогательные вещества для контролируемого высвобождения (например, 1-10% Carbopol 71G и 0,3-3% Carbopol 971P).

Таблица 32. Дополнительные примеры композиций в форме таблеток с энтеросолюбильным покрытием с немедленным высвобождением

<b>Ингредиент</b>	<b>Функция</b>	<b>% в композиции</b>	<b>Низкий диапазон доз пептида, мг/таблетка</b>	<b>Промежуточный диапазон доз пептида, мг/таблетка</b>	<b>Высокий клинический диапазон доз пептида, мг/таблетка</b>
Номинальная дозировка пептида в таблетке, мг	Активное вещество	0,0256 – 7,36	0,125	4,5	36
Хенодезоксихолат натрия	Усилитель проницаемости	20,50 – 61,4	100,0 – 300,0	100,0 – 300,0	100,0 – 300,0
Пропилгаллат	Усилитель проницаемости	40,90 – 0,0	200,0 – 0,0	200,0 – 0,0	200,0 – 0,0
Маннит	Наполнитель, разбавитель	6,8 – 10,57	94,7	89,6	51,8
Трис-основание	Средство, стабилизирующее pH	0,00 - 7,41	0,0 - 36,2	0,0 - 36,2	0,0 - 36,2
Кросповидон Kollidon CL	Разрыхлитель	5,81	28,4	28,4	28,4
Aerosil 300	Вещество, способствующее скольжению	1,00	4,9	4,9	4,9
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	5,00	24,4	24,4	24,4
Таблетка в целом	Таблетка для перорального применения	100,00	488,8	488,8	488,8
Рецептурная композиция Eudragit	Энтеросолюбильное покрытие	+ 12,5% увеличение массы	61,2	61,2	61,2
Таблетка в целом с энтеросолюбильным покрытием	Таблетка с ЕС	100	550,0	550,0	550,0

**[0352]** Дополнительные иллюстративные составы для перорального применения могут содержать пептид в диапазоне от 0,25 до 36 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и усилители проницаемости в диапазоне от 100 – 300 мг хенодезоксихолата натрия (Na-CDC) и 200 – 0 мг пропилгаллата (PG) в таблетках, содержащих 300 мг усилителей проницаемости, до 800 – 2400 мг хенодезоксихолата натрия и 1600 – 0 мг пропилгаллата в таблетках, содержащих усилители проницаемости в общем количестве 2400 мг. Соотношение усилителей проницаемости Na-CDC:PG может составлять от 1:2 до X:0 в таблетках, не содержащих пропилгаллат. Можно использовать трис-основание и вспомогательные вещества для контролируемого высвобождения (например, 1-10% Carbopol 71G и 0,3-3% Carbopol 971P).

Таблица 33. Примеры таблетированных композиций с 4,5 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и Carbopol 971P с немедленным и контролируемым высвобождением (номинальная дозировка MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) 4,5 мг)

Ингредиент	Масса (мг) в расчете на одну таблетку		
	Таблетки с немедленным высвобождением	Таблетки с контролируемым высвобождением	
		0,3% Carbopol 971P	3,0% Carbopol 971P
MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	5,4*	5,4	5,4
Хенодезоксихолат натрия	100,0	100,0	100,0
Пропилгаллат	200,0	200,0	200,0
Маннит	101,8-138	88,1-124,3	75,0-111,2
Трис-основание	0-36,2	0-36,2	0-36,2
Carbopol 971P	-	1,5	14,6
Кросповидон	28,4	28,4	28,4
Aerosil	4,9	4,9	4,9
Стеарилфумарат натрия	12,2	24,4	12,2
Общая масса (мг)	488,8	488,8	488,8
Масса таблетки, покрытой ЕС	550,0	550,0	550,0

Таблица 34. Дополнительные примеры таблетированных композиций с 4,5 мг MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и Carbopol 971P с немедленным и контролируемым высвобождением (номинальная дозировка MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) 4,5 мг)

Ингредиент	Масса (мг) в расчете на одну таблетку		
	Таблетки с немедленным высвобождением	Таблетки с контролируемым высвобождением	
		0,3% Carbopol	3,0% Carbopol

		<b>971P</b>	<b>971P</b>
MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	5,4*	5,4	5,4
Хенодезоксихолат натрия	100,0 - 300,0	100,0 - 300,0	100,0 - 300,0
Пропилгаллат	200,0 - 0,0	200,0 - 0,0	200,0 - 0,0
Маннит	101,8-138	88,1-124,3	75,0-111,2
Трис-основание	0-36,2	0-36,2	0-36,2
Carbopol 971P	-	1,5	14,6
Кросповидон	28,4	28,4	28,4
Aerosil	4,9	4,9	4,9
Стеарилфумарат натрия	12,2	24,4	12,2
Общая масса (мг)	488,8	488,8	488,8
Масса таблетки, покрытой ЕС	550,0	550,0	550,0

Таблица 35. Иллюстративные композиции в форме таблеток с энтеросолюбильным покрытием с немедленным высвобождением (ЕС) и с энтеросолюбильным покрытием с контролируемым высвобождением (ЕС-CR)

<b>Ингредиент</b>	<b>% в композиции для таблетки с ЕС массой 488,8 мг</b>	<b>% в композиции для таблетки с ЕС-CR массой 488,8 мг</b>
Пептид	0,256 - 7,364	0,256 - 7,364
Хенодезоксихолат натрия	20,5	20,5
Пропилгаллат	40,9	40,9
Маннит	6,833 - 18,903	6,833 - 18,903
Трис-основание	0,0 - 7,815	0,0 - 7,815
Кросповидон Kollidon CL	5,81	5,81
Carbopol	0	0,3 - 10
Aerosil 300	1	1
Стеарилфумарат натрия	2,00 - 10,00	2,00 - 10,00
Таблетка в целом	101	101
Рецептурная композиция Eudragit	+ 12,5% увеличение массы	+ 12,5% увеличение массы
Таблетка в целом с	100	100

энтеросолюби льным покрытием		
------------------------------------	--	--

Таблица 36. Дополнительные иллюстративные композиции в форме таблеток с энтеросолюбильным покрытием с немедленным высвобождением (ЕС) и с энтеросолюбильным покрытием с контролируемым высвобождением (ЕС-CR)

<b>Ингредиент</b>	<b>% в композиции для таблетки с ЕС массой 488,8 мг</b>	<b>% в композиции для таблетки с ЕС-CR массой 488,8 мг</b>
Пептид	0,256 - 7,364	0,256 - 7,364
Хенодезоксиколат натрия	20,5 - 61,4	20,5 - 61,4
Пропилгаллат	40,9 - 0	40,9 - 0
Маннит	6,833 - 18,903	6,833 - 18,903
Трис-основание	0,0 - 7,815	0,0 - 7,815
Кросповидон Kollidon CL	5,81	5,81
Carbopol	0	0,3 - 10
Aerosil 300	1	1
Стеарилфумарат натрия	2,00 - 10,00	2,00 - 10,00
Таблетка в целом	101	101
Рецептурная композиция Eudragit	+ 12,5% увеличение массы	+ 12,5% увеличение массы
Таблетка в целом с энтеросолюбильным покрытием	100	100

**[0353]** Иллюстративные рецептурные композиции энтеросолюбильного покрытия Eudragit для (i) таблеток с энтеросолюбильным покрытием с немедленным высвобождением (рН 5,5) и таблеток с энтеросолюбильным покрытием с контролируемым высвобождением (рН 7,0) показаны в таблице 37.



Таблица 37. Таблетки с рецептурной композицией энтérosолубильного покрытия Eudragit (EC)

Ингредиент	Функция	% в композиции	Примечания
Eudragit	Энтérosолубильное покрытие	85,5	По сухому весу полимера
PlasACRYL	Пластификатор для энтérosолубильного покрытия	14,5*	PlasACRYL™ НТР20 представляет собой 20% водную суспензию, содержащую моностеарат глицерина (GMS) в качестве средства, предотвращающего прилипание, пластификатор триэтилцитрат (ТЕС) и эмульгатор полисорбат 80

\*По сухому весу компонентов

### Пример 25

**[0354]** В следующем примере стеарат магния (1%) заменяли на 5% стеарилфумарат натрия. Carbopol 71G не давал желаемого высвобождения активного вещества в присутствии стеарилфумарата натрия и поэтому был заменен порошком марки Carbopol 971P. Для достижения того же профиля высвобождения, что и с Carbopol 71G (2,5 и 5%), было необходимо меньшее количество Carbopol 971P (0,3 и 1%). Получали таблетки массой 488,8 мг. Примеры таблетированных композиций представлены в таблицах 38 и 39. Иллюстративные профили растворимости представлены на фиг. 11.

Таблица 38. Иллюстративные композиции в форме таблеток MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с контролируемым высвобождением

Ингредиент	В композиции, мг/таблетка (0,3% Carbopol)	В композиции, мг/таблетка (1% Carbopol)
MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	6	6

Хенодезоксихолат Na	100	100
Пропилгаллат	200	200
Маннит	87,9	84,6
Трис-основание	36,2	36,2
Carbopol 971P	1,5	4,8
Кросповидон Kollidon CL	28,4	28,4
Aerosil 300	4,8	4,8
Стеарилфумарат натрия	24	24
Таблетка в целом	488,8	488,8

Таблица 39. Дополнительные иллюстративные композиции в форме таблеток MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) с контролируемым высвобождением

Ингредиент	В композиции, мг/таблетка (0,3% Carbopol)	В композиции, мг/таблетка (1% Carbopol)
MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)	6	6
Хенодезоксихолат Na	100 - 300	100 - 300
Пропилгаллат	200 - 0	200 - 0
Маннит	87,9	84,6
Трис-основание	36,2	36,2
Carbopol 971P	1,5	4,8
Кросповидон Kollidon CL	28,4	28,4
Aerosil 300	4,8	4,8
Стеарилфумарат натрия	24	24
Таблетка в целом	488,8	488,8

### Пример 26

[0355] Получение таблеток осуществляют, как обобщено на фиг. 4. Взвешивают все ингредиенты, необходимые для изготовления требуемого количества таблеток. Навески вещества, способствующего скольжению (Aerosil), разделяют на 0,33% и

0,66%, а навески смазывающего вещества (стеарилфумарата натрия) разделяют на 2% и 3%. Все ингредиенты пропускают через сито № 34 по стандарту США (с диаметром отверстий 0,500 мм). Отвешивают MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) и маннит (в 10-кратном количестве относительно MEDI7219 (SEQ ID NO: 2)) и пропускают через сито № 60 (с диаметром отверстий 0,250 мм). Протирают и простукивают шпателем для извлечения какого-либо застрявшего материала. Отвешивают оставшееся количество маннита и пропускают его через то же сито № 60, чтобы вымыть весь MEDI7219 (SEQ ID NO: 2) из сита. Отвешивают пропилгаллат, трис-основание и PRUV (внутригранулярный) и пропускают через сито № 35 и перемешивают с вышеуказанной смесью из стадии 2 в смесителе Turbula в течение 10 минут. Отвешивают хенодезоксихолат натрия, кросповидон и Aerosil<sup>®</sup> (внутригранулярный), пропускают их через сито № 35 и перемешивают с вышеуказанной смесью в смесителе Turbula в течение 10 минут. Сухую грануляцию проводят путем прессования смеси с помощью гранулятора и использования каждый раз одного и того же количества порошка для получения гранул. Гранулятор с быстрым выпуском можно использовать для образования заготовок диаметром 12 мм. Толщина заготовок составляет приблизительно 5 мм, а твердость составляет приблизительно 20 Н. После прессования для сухой грануляции спрессованную заготовку пропускают через сито с номером по стандарту США с диаметром отверстий 1 мм. Отвешивают Aerosil (внегранулярный), пропускают через сито № 35 и перемешивают с вышеуказанной смесью в смесителе Turbula в течение 5 минут. Отвешивают PRUV (внегранулярный), пропускают через сито № 35 и, наконец, перемешивают с вышеуказанной смесью в смесителе Turbula в течение 30 минут. Получают таблетки с массой таблетки 488,8 мг, используя овальные вогнутые пуансоны размером 8 x 15 мм, или 244,4 мг, используя овальные вогнутые пуансоны размером 6 x 11 мм. Прилагают давление для прессования порошка с достижением твердости 40-50 Н.

**[0356]** Для получения таблеток с энтеросолюбильным покрытием с контролируемым высвобождением (EC-CR) перед вальцеванием добавляют полимер для контролируемого высвобождения (Carbopol) наряду с хенодезоксихолатом натрия, трис-основанием, кросповидоном и 0,33% Aerosil.

**[0357]** Характеристика и технологические параметры спецификации таблеток до нанесения энтеросолюбильного покрытия (таблетки массой 488,8 мг) показаны в таблице 40 ниже.

Таблица 40. Характеристика и технологические параметры спецификации таблеток (таблетки массой 488,8 мг)

Свойство	Способ	Критерий допустимости
Твердость (ньютоны)	Твердомер	40 - 55 Н
Толщина (мм)	Штангенциркуль с нониусом	5,60 - 5,90 мм
Время распадаемости (мин.)	Устройство для измерения распадаемости	5 - 17 мин.
Масса таблетки, не имеющей покрытия (мг)	Весы	488,8 мг ± 5 %
Истираемость (%)	Весы	≤ 1,0 %
Увеличение массы при нанесении покрытия	Весы	11 – 13 %

**[0358]** Пример твердости (А) и времени распадаемости (В) таблеток массой 244,4 мг, не имеющих покрытия, с немедленным высвобождением в сравнении с увеличивающейся толщиной таблеток показан на фиг. 5. На фиг. 5С показан профиль суммарного высвобождения для таблеток, не имеющих покрытия.

**[0359]** Нанесение энтеросолюбильного покрытия проводят с помощью дражировочного котла Vector LDCS3, оснащенного котлом объемом 1,3 л. Температуру при выпуске устанавливают на ≤ 31°C. Температура на входе, установленная на 45°C, может достигать желаемой температуры при выпуске. Скорость входящего потока воздуха устанавливают на > 10 куб. фут/мин. Скорость вращения котла устанавливают на 8-10 об./мин. Скорость распыления составляет приблизительно 4 г/мин. Время высыхания после завершения нанесения покрытия составляет приблизительно 3 часа. Увеличение массы для таблеток с покрытием составляет 11-13%. В таблице 41 ниже представлено сравнение таблеток массой 244,4 мг с энтеросолюбильным покрытием с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением в технологических спецификациях на выпуск.

Таблица 41. Сравнение технологических параметров (до нанесения энтеросолюбильного покрытия) для таблеток массой 244,4 мг с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением в технологических спецификациях на выпуск

Свойство	Способ	Критерий допустимости		
		ЕС	0,3% ЕС-CR	1% ЕС-CR
Твердость (ньютоны)	Твердомер	40 – 50 Н	40 - 50 Н	40 - 50 Н
Толщина (мм)	Штангенциркуль с нониусом	5,17 - 5,66 мм	5,10 - 5,35 мм	5,10 - 5,35 мм
Время распадаемости (мин.)	Устройство для измерения распадаемости	8,5 - 11 мин.	40 - 50 мин.	70 - 80 мин.
Масса таблетки (мг)	Весы	244,4 мг ± 5 %	244,4 мг ± 5 %	244,4 мг ± 5 %
Истираемость (%)	Весы	≤ 1,0 %	≤ 1,0 %	≤ 1,0 %
Увеличение массы при нанесении покрытия (%)	Весы	11 - 13 %	11 - 13 %	11 - 13 %

Параметры растворения

- a. Стабильность в 0,1 н. HCl: менее 5% активного вещества высвобождается через 2 часа;
- b. Скорость растворения таблеток ЕС-IR: не менее чем 75% растворение за 60 минут;
- c. Скорость растворения таблеток ЕС-CR: 100% высвобождение менее чем за 4 часа для 1% Carbopol 71G или 0,3% Carbopol 971P и менее чем за 6 часов для 3% Carbopol 71G или 1,0% Carbopol 971P.

Пример 27

**[0360]** Дополнительные иллюстративные таблетки для введения людям без триса представлены в таблице 42.

Таблица 42

Дозировка MEDI7219	Na-CDC (мг)	PG (мг)	Соотношение Na-CDC:PG	Carbopol
3 мг	100	200	1:2	0,9%

12 мг	100	200	1:2	0,9%
36 мг	100	200	1:2	0,9%
3 мг	150	150	1:1	0,9%
12 мг	150	150	1:1	0,9%
36 мг	150	150	1:1	0,9%
3 мг	200	100	2:1	0,9%
12 мг	200	100	2:1	0,9%
36 мг	200	100	2:1	0,9%
3 мг	260	40	6,5	0,9%
12 мг	260	40	6,5	0,9%
36 мг	260	40	6,5	0,9%
3 мг	280	20	14:1	0,9%
12 мг	280	20	14:1	0,9%
36 мг	280	20	14:1	0,9%
3 мг	290	10	29:1	0,9%
12 мг	290	10	29:1	0,9%
36 мг	290	10	29:1	0,9%
3 мг	299	2	145:1	0,9%
12 мг	299	2	145:1	0,9%
36 мг	299	2	145:1	0,9%
3 мг	300	1		0,9%
12 мг	300	1		0,9%
36 мг	300	1		0,9%
3 мг	100	200	1:2	0,3%
12 мг	100	200	1:2	0,3%
36 мг	100	200	1:2	0,3%
3 мг	150	150	1:1	0,3%
12 мг	150	150	1:1	0,3%
36 мг	150	150	1:1	0,3%
3 мг	200	100	2:1	0,3%

12 мГ	200	100	2:1	0,3%
36 мГ	200	100	2:1	0,3%
3 мГ	260	40	6,5	0,3%
12 мГ	260	40	6,5	0,3%
36 мГ	260	40	6,5	0,3%
3 мГ	280	20	14:1	0,3%
12 мГ	280	20	14:1	0,3%
36 мГ	280	20	14:1	0,3%
3 мГ	290	10	29:1	0,3%
12 мГ	290	10	29:1	0,3%
36 мГ	290	10	29:1	0,3%
3 мГ	299	2	145:1	0,3%
12 мГ	299	2	145:1	0,3%
36 мГ	299	2	145:1	0,3%
3 мГ	300	1		0,3%
12 мГ	300	1		0,3%
36 мГ	300	1		0,3%
3 мГ	100	200	1:2	1,2%
12 мГ	100	200	1:2	1,2%
36 мГ	100	200	1:2	1,2%
3 мГ	150	150	1:1	1,2%
12 мГ	150	150	1:1	1,2%
36 мГ	150	150	1:1	1,2%
3 мГ	200	100	2:1	1,2%
12 мГ	200	100	2:1	1,2%
36 мГ	200	100	2:1	1,2%
3 мГ	260	40	6,5	1,2%
12 мГ	260	40	6,5	1,2%
36 мГ	260	40	6,5	1,2%
3 мГ	280	20	14:1	1,2%

12 мг	280	20	14:1	1,2%
36 мг	280	20	14:1	1,2%
3 мг	290	10	29:1	1,2%
12 мг	290	10	29:1	1,2%
36 мг	290	10	29:1	1,2%
3 мг	299	2	145:1	1,2%
12 мг	299	2	145:1	1,2%
36 мг	299	2	145:1	1,2%
3 мг	300	1		1,2%
12 мг	300	1		1,2%
36 мг	300	1		1,2%

### Пример 28

**[0361]** Также оценивали эффективность капрата натрия в качестве усилителя проницаемости. Капрат натрия представляет собой натриевую соль насыщенной жирной кислоты C10, которая, как полагают, увеличивает проницаемость, ослабляя плотные контакты. Исследования *in vivo* на собаках продемонстрировали, что биодоступность MEDI7219 в таблетках с энтеросолюбильным покрытием, содержащих капрат натрия, была сравнимой с биодоступностью MEDI7219 в таблетках с Na-CDC и пропилгаллатом (см. таблицу 27 выше). Капрат натрия и Na-CDC/PG также приводили к сходным показателям воздействия MEDI7219 ( $C_{max}$  и AUC), сходным периодам полувыведения и сходным медианным значениям времени достижения  $C_{max}$ . См. таблицу 43.

Таблица 43. Воздействие MEDI7219 в зависимости от компонентов таблетки

<b>Параметр</b>	<b>300 мг капрата Na; 20 мг MEDI7219</b>	<b>300 мг Na-CDC/PG; 20 мг MEDI7219</b>
$T_{1/2}$ (ч.)	10,6 (16,8)	9,76 (13,2)
$T_{max}$ (ч.)	1,5 (1,5-2,0)	1,5 (1,0-4,5)
$C_{max}$ (нг/мл)	924 (47,5)	1450 (63,2)



AUC <sub>0-последняя определяемая концентрация</sub> (нг·ч/мл)	10200 (58,6)	13500 (54,3)
AUC <sub>0-бесконечность</sub> (нг·ч/мл)	10200 (58,6)	13500 (54,2)
AUC <sub>0-бесконечность</sub> , нормализованная по дозе (нг·ч/мл/мг)	509 (58,6)	676 (54,2)
CL/F (мл/ч)	2390 (40,9)	1880 (52,1)
F (%)	4,46 (58,6)	5,92 (54,2)

**[0362]**        Дополнительные иллюстративные таблетированные составы с капратом натрия представлены в таблице 44.

Таблица 44. Составы на основе MEDI7219 с капратом натрия

Группа	Количество самцов	Уровни дозы MEDI7219 и PE в расчете на одну таблетку	Уровень дозы пептида	Уровень дозы капрата Na	Величина дозы
1	5	1,0 мг MEDI7219 150 мг капрата Na Энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	1 мг/собака	150 мг/собака	1 таблетка/собака
2	5	1,0 мг MEDI7219 150 мг капрата Na Энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	3 мг/собака	450 мг/собака	3 таблетки/собака
3	5	3,0 мг MEDI7219 150 мг капрата Na Энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	3 мг/собака	150 мг/собака	1 таблетка/собака
4	5	3,0 мг MEDI7219 150 мг капрата Na Энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	6 мг/собака	300 мг/собака	2 таблетки/собака
5	5	3,0 мг MEDI7219 150 мг капрата Na Энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	9 мг/собака	450 мг/собака	3 таблетки/собака
6	5	10,0 мг MEDI7219 150 мг капрата Na Энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	10 мг/собака	150 мг/собака	1 таблетка/собака

7	5	3,0 мг MEDI7219 150 мг капрата Na Энтеросолюбильное покрытие с pH 7,0 0,9% Carbopol	3 мг/собака	150 мг/собака	1 таблетка/собака
8	5	3,0 мг MEDI7219 50 мг Na-CDC 100 мг PG Энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5	3 мг/собака	150 мг/собака	1 таблетка/собака

**[0363]** Клиническое проектное поле составления и диапазоны для иллюстративных таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих капрат натрия, для введения людям показаны на фиг. 14.

\* \* \*

**[0364]** Предшествующее описание конкретных вариантов осуществления настолько полно раскрывает общий характер настоящего изобретения, что другие могут, используя знания в рамках компетентности в данной области техники, легко модифицировать и/или адаптировать такие конкретные варианты осуществления для различных путей применения без проведения излишних экспериментов и не отступая от общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах содержания и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления, основанных на идее и принципе, представленных в данном документе. Следует понимать, что формулировки или терминология в данном документе предназначены для целей описания, а не ограничения, и поэтому терминологию или формулировки в настоящем описании квалифицированному специалисту следует интерпретировать в свете его идей и принципов.

**[0365]** Широта и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо из описанных выше иллюстративных вариантов осуществления, но должны определяться только в соответствии с нижеследующими пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

**[0366]** Все публикации, патенты, патентные заявки и/или другие документы, цитируемые в данной заявке, включены посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же мере, как если бы каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка или другой документ были отдельно указаны как включенные посредством ссылки для всех целей.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая (i) бислипидированный пептидный аналог GLP-1 и (ii) хенодезоксихолат натрия.
2. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая (i) бислипидированный пептидный аналог GLP-1 и (ii) пропилгаллат.
3. Фармацевтическая композиция по п. 2, дополнительно содержащая хенодезоксихолат натрия.
4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет от 150:1 до 1:4.
5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 145:1.
6. Фармацевтическая композиция по п. 4, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 29:1.
7. Фармацевтическая композиция по п. 4, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 14:1.
8. Фармацевтическая композиция по п. 4, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 6,5:1.
9. Фармацевтическая композиция по п. 4, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 4:1.
10. Фармацевтическая композиция по п. 4, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 2:1.
11. Фармацевтическая композиция по п. 4, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 1:1.
12. Фармацевтическая композиция по п. 3, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет от 2:1 до 1:4.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где соотношение хенодезоксихолата натрия и пропилгаллата составляет 1:2.
14. Фармацевтическая композиция по любому из п. 1 или пп. 3-13, где количество хенодезоксихолата натрия составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 1500 мг.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где количество хенодезоксихолата натрия составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг.

16. Фармацевтическая композиция по п. 14, где количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг или приблизительно 800 мг.

17. Фармацевтическая композиция по п. 14, где количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 50 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг или приблизительно 299 мг.

18. Фармацевтическая композиция по п. 14, где количество хенодезоксихолата натрия составляет приблизительно 100 мг.

19. Фармацевтическая композиция по любому из п. 1 или пп. 3-13, где хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 15% до приблизительно 25% фармацевтической композиции по весу.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, где хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 20% до приблизительно 21% фармацевтической композиции по весу.

21. Фармацевтическая композиция по любому из п. 1 или пп. 3-13, где хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 15% до приблизительно 65% фармацевтической композиции по весу, при этом необязательно хенодезоксихолат натрия составляет от приблизительно 30% до приблизительно 65% фармацевтической композиции по весу.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-21, где количество пропилгаллата составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, где количество пропилгаллата составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 1600 мг.

24. Фармацевтическая композиция по п. 22, где количество пропилгаллата составляет приблизительно 2 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг или приблизительно 200 мг.

25. Фармацевтическая композиция по п. 22, где количество пропилгаллата составляет приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1500 мг или приблизительно 1600 мг.

26. Фармацевтическая композиция по п. 22, где количество пропилгаллата составляет приблизительно 200 мг.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-21, где пропилгаллат составляет от приблизительно 45% до приблизительно 55% фармацевтической композиции по весу.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, где пропилгаллат составляет от приблизительно 40% до приблизительно 41% фармацевтической композиции по весу.

29. Фармацевтическая композиция по любому из п. 1 и пп. 14-21, где фармацевтическая композиция не содержит пропилгаллат.

30. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая бислипидированный пептидный аналог GLP-1 и капрат натрия.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, где композиция содержит от приблизительно 300 мг до приблизительно 2400 мг капрата натрия.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция содержит приблизительно 300 мг капрата натрия.

33. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция содержит приблизительно 600 мг капрата натрия.

34. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция содержит приблизительно 900 мг капрата натрия.

35. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция содержит приблизительно 1200 мг капрата натрия.

36. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция содержит приблизительно 2400 мг капрата натрия.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-36, где количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-36, где количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,0625 мг до приблизительно 36 мг.

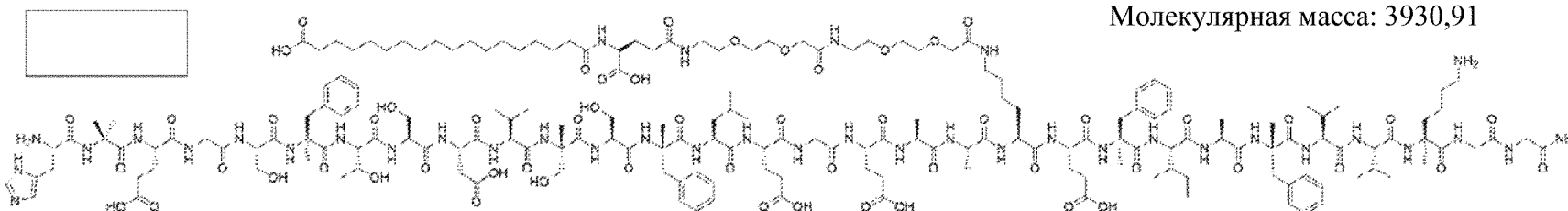
39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-36, где количество пептидного аналога GLP-1 составляет от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 36 мг.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-36, где количество пептидного аналога GLP-1 составляет приблизительно 0,125 мг, приблизительно 4,5 мг или приблизительно 36 мг.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-36, где пептидный аналог GLP-1 составляет от приблизительно 0,2% до приблизительно 10% фармацевтической композиции по весу.

Свободный N-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEEAAK[(PEG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-γE-стеарат]-E-[αMePhe]-IA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-амид

Химическая формула: C<sub>183</sub>H<sub>285</sub>N<sub>38</sub>O<sub>57</sub>  
Молекулярная масса: 3930,91

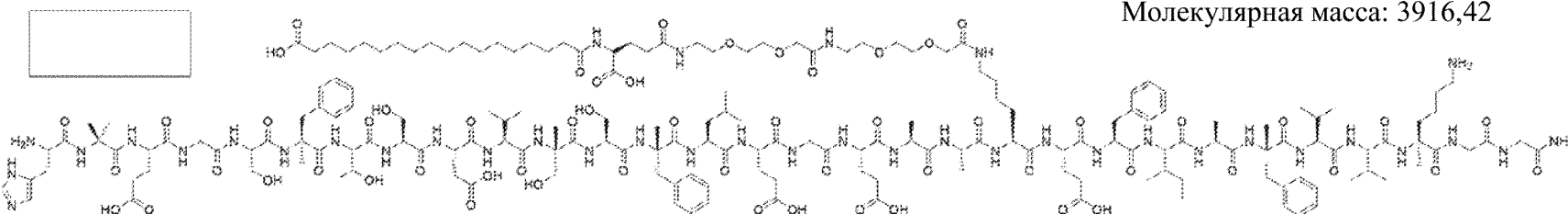


(SEQ ID NO:3)

ФИГ. 1А

Свободный N-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-S-[αMePhe]-LEGEEAAK[(PEG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-γE-стеарат]-EFIA-[αMePhe]-VV-[αMeLys]-GG-амид

Химическая формула: C<sub>182</sub>H<sub>284</sub>N<sub>38</sub>O<sub>57</sub>  
Молекулярная масса: 3916,42



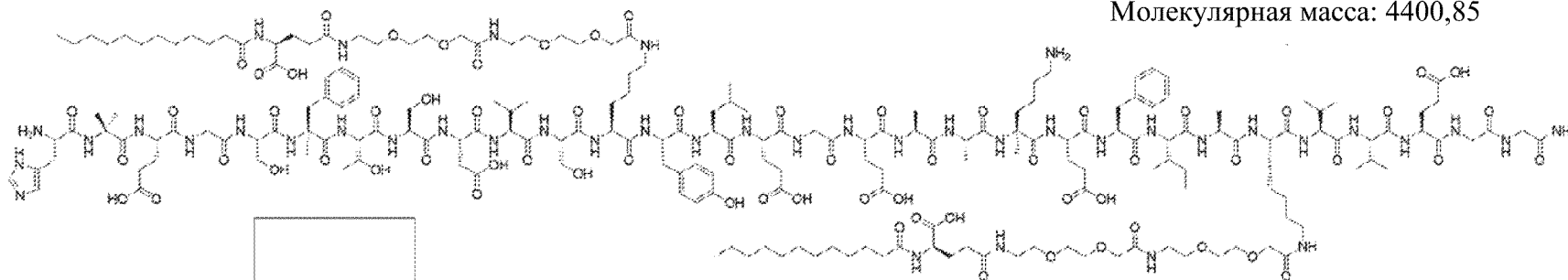
(SEQ ID NO:4)

ФИГ. 1В



Свободный N-[AIB]-EGS-[ $\alpha$ MePhe]-TSDVSK[(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-лауроил]-YLEGEEA-[ $\alpha$ MeLys]-EFIAK[(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-лауроил]-VVEGG-амид

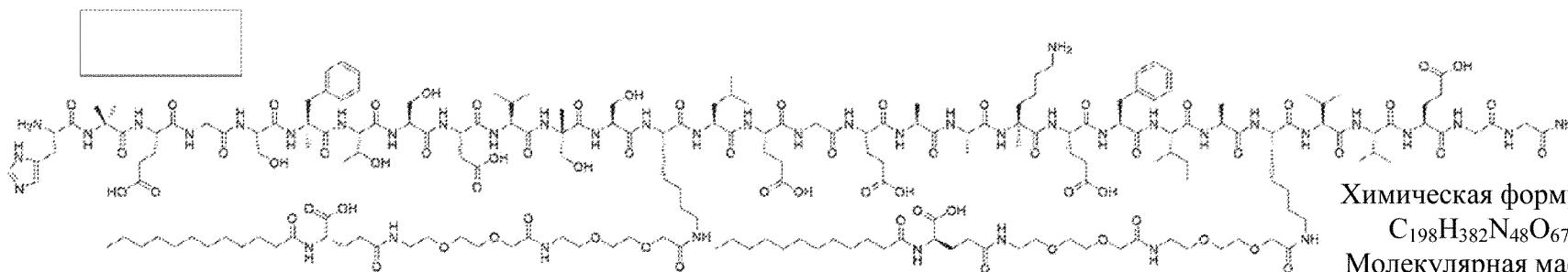
Химическая формула: C<sub>201</sub>H<sub>324</sub>N<sub>42</sub>O<sub>67</sub>  
Молекулярная масса: 4400,85



(SEQ ID NO:5)

ФИГ. 1С

Свободный N-[AIB]-EGS-[ $\alpha$ MePhe]-TSDV-[ $\alpha$ MeSer]-SK[(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-лауроил]-LEGEAA-[ $\alpha$ MeLys]-EFIAK[(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-лауроил]-VVEGG-амид

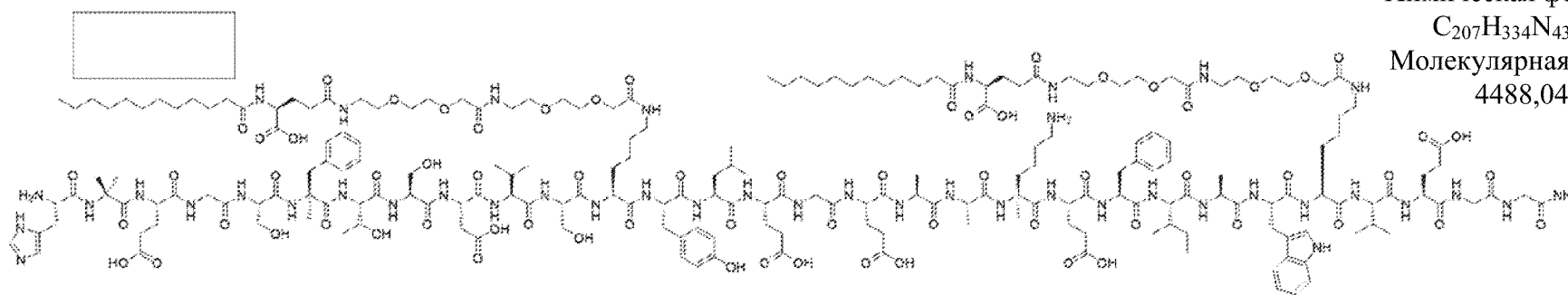


Химическая формула:  
C<sub>198</sub>H<sub>382</sub>N<sub>48</sub>O<sub>67</sub>  
Молекулярная масса:  
4338,90

(SEQ ID NO:6)

ФИГ. 1D

Свободный N-[AIB]-EGS-[ $\alpha$ MePhe]-TSDVSK[(PEG)<sub>2</sub>]- $\gamma$ E-лауроил]-YLEGEAA-[ $\alpha$ MeLys]-EFI<sub>2</sub>AWK[(PEG)<sub>2</sub>]- $\gamma$ E-лауроил]-VEGG-амид



(SEQ ID NO:7)

ФИГ. 1E

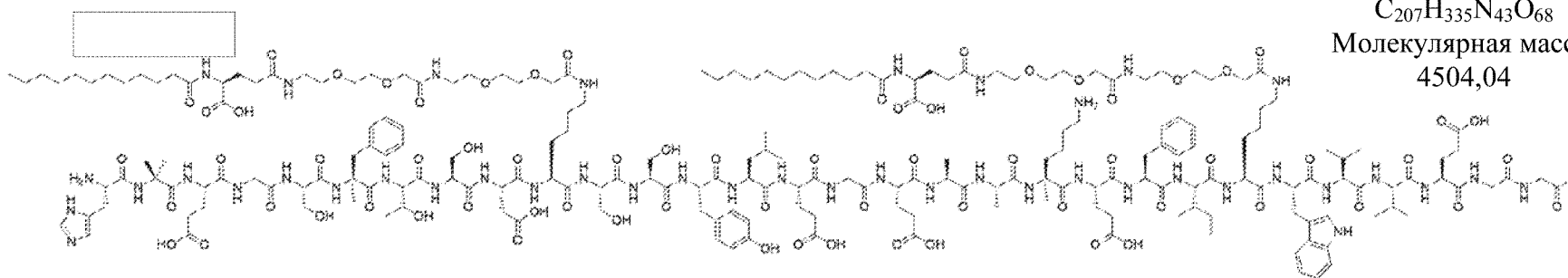
Химическая формула:

$C_{207}H_{334}N_{43}O_{67}$

Молекулярная масса:

4488,04

Свободный N-[AIB]-EGS-[ $\alpha$ MePhe]-TSDK[(PEG)<sub>2</sub>]- $\gamma$ E-лауроил]-SSYLEGEAA-[ $\alpha$ MeLys]-EFI<sub>2</sub>K[(PEG)<sub>2</sub>]- $\gamma$ E-лауроил]-WVVEGG-амид



(SEQ ID NO:8)

ФИГ. 1F

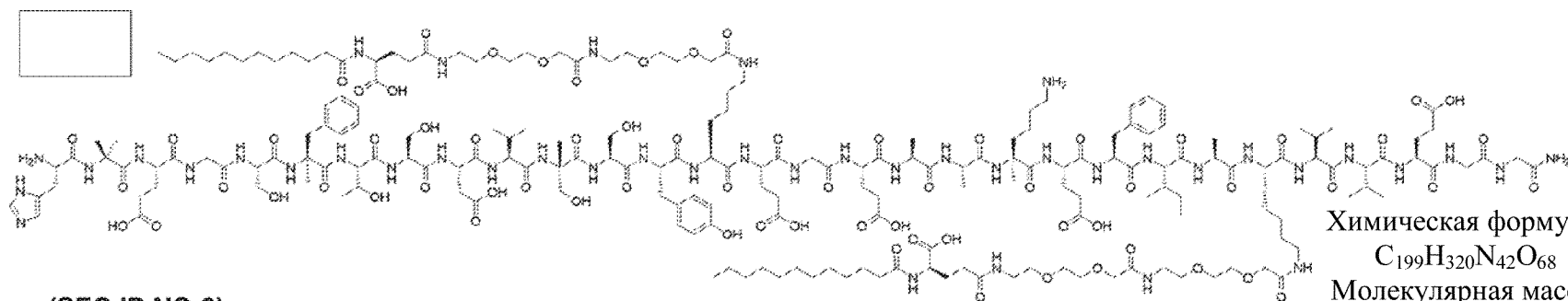
Химическая формула:

$C_{207}H_{335}N_{43}O_{68}$

Молекулярная масса:

4504,04

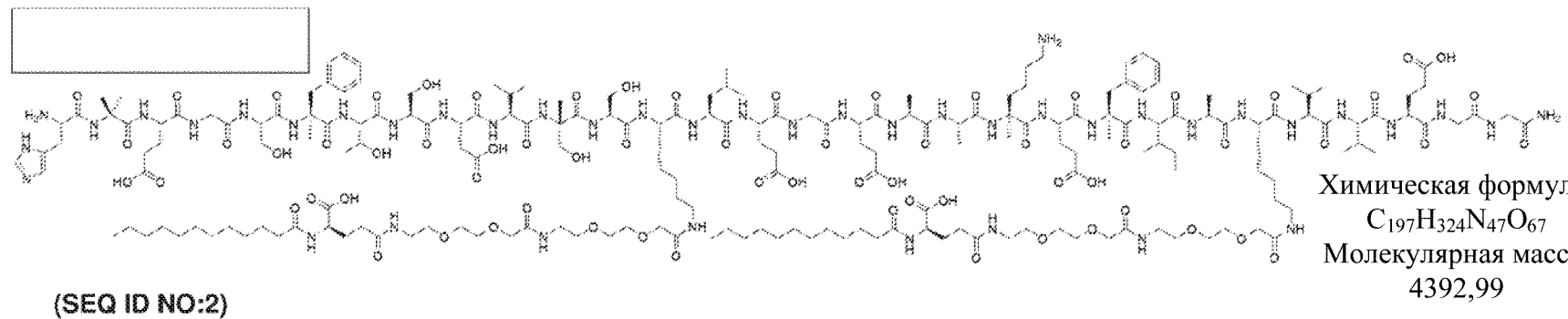
Свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SYK[(PEG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-γE-лауроил]-EGEAA-[αMeLys]-EPIAK[(PEG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-γE-лауроил]-VVEGG-амид



ФИГ. 1G

Химическая формула:  
C<sub>199</sub>H<sub>320</sub>N<sub>42</sub>O<sub>68</sub>  
Молекулярная масса:  
4388,91

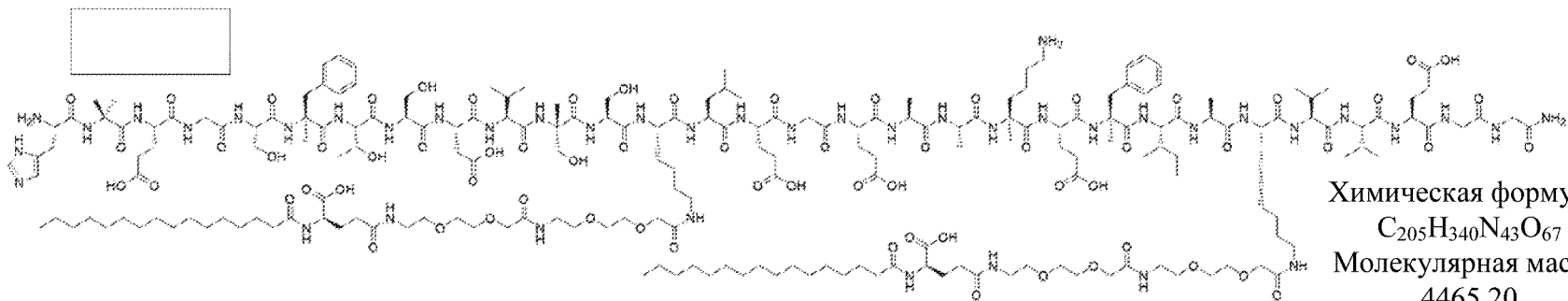
**MEDI7219:** свободный H-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-γE-лауроил]-LEGEAA-[αMeLys]-E-[αMePhe]-IAK[(PEG<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-γE-лауроил]-VVEGG-амид



ФИГ. 1H

Химическая формула:  
C<sub>197</sub>H<sub>324</sub>N<sub>47</sub>O<sub>67</sub>  
Молекулярная масса:  
4392,99

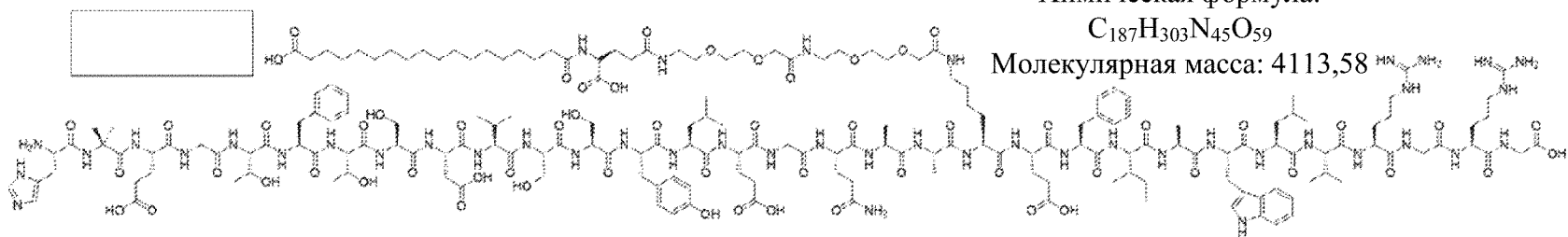
Свободный N-[AIB]-EGS-[αMePhe]-TSDV-[αMeSer]-SK[(PEG)<sub>2</sub>]-γE-пальмитоил]-LEGEEA-[αMeLys]-E-[αMePhe]-IAK[(PEG)<sub>2</sub>]-γE-пальмитоил]-VVEGG-амид



(SEQ ID NO:10)

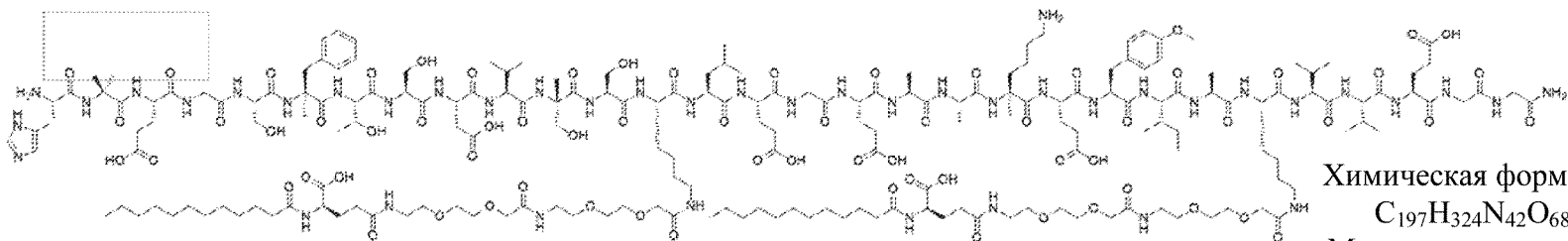
ФИГ. 1I

Семаглютид: свободная N-[AIB]-EGTFTSDVSSYLEGQAAK[(PEG)<sub>2</sub>]-γE-стеарат]-EFIAWLVRGRG-кислота



(SEQ ID NO:11)

ФИГ. 1J

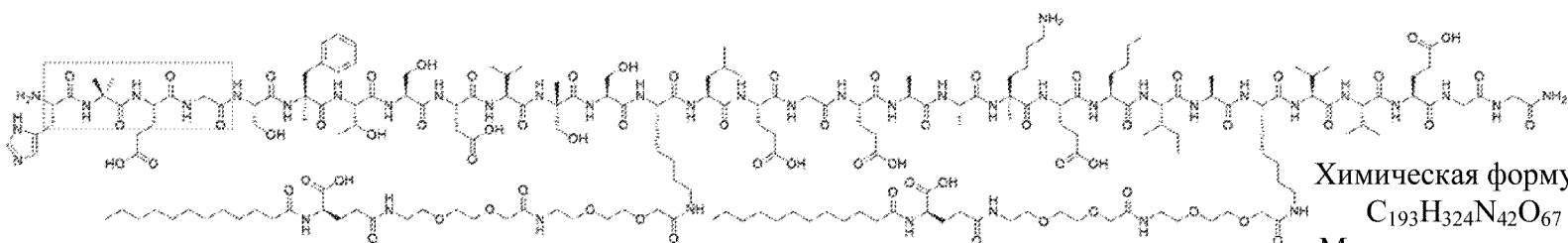


Химическая формула:  
 $C_{197}H_{324}N_{42}O_{68}$   
 Молекулярная масса:  
 4368,99

(SEQ ID NO:12)

**ФИГ. 1К**

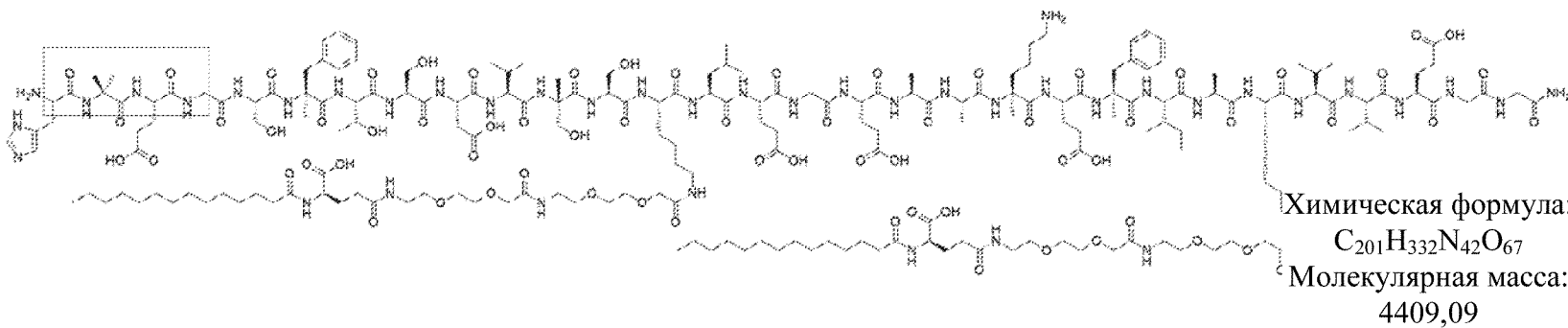
6/21



Химическая формула:  
 $C_{193}H_{324}N_{42}O_{67}$   
 Молекулярная масса:  
 4304,94

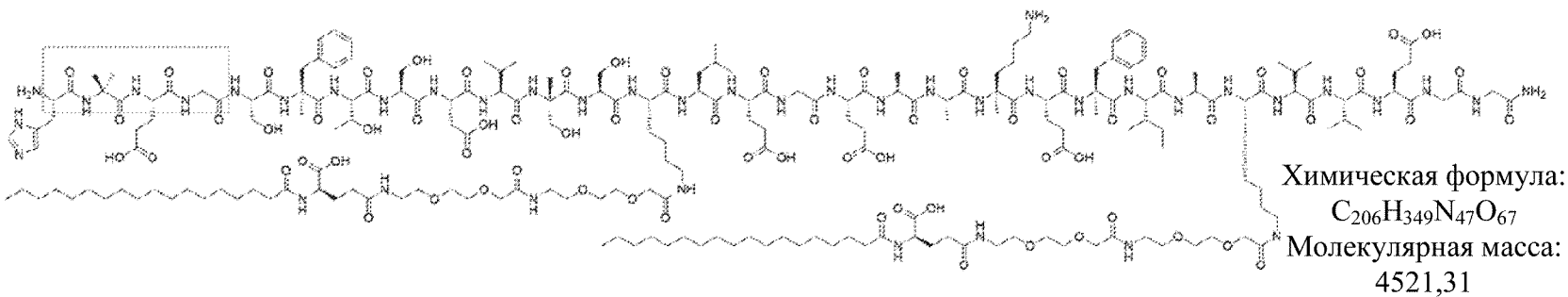
(SEQ ID NO:13)

**ФИГ. 1Л**



(SEQ ID NO:14)

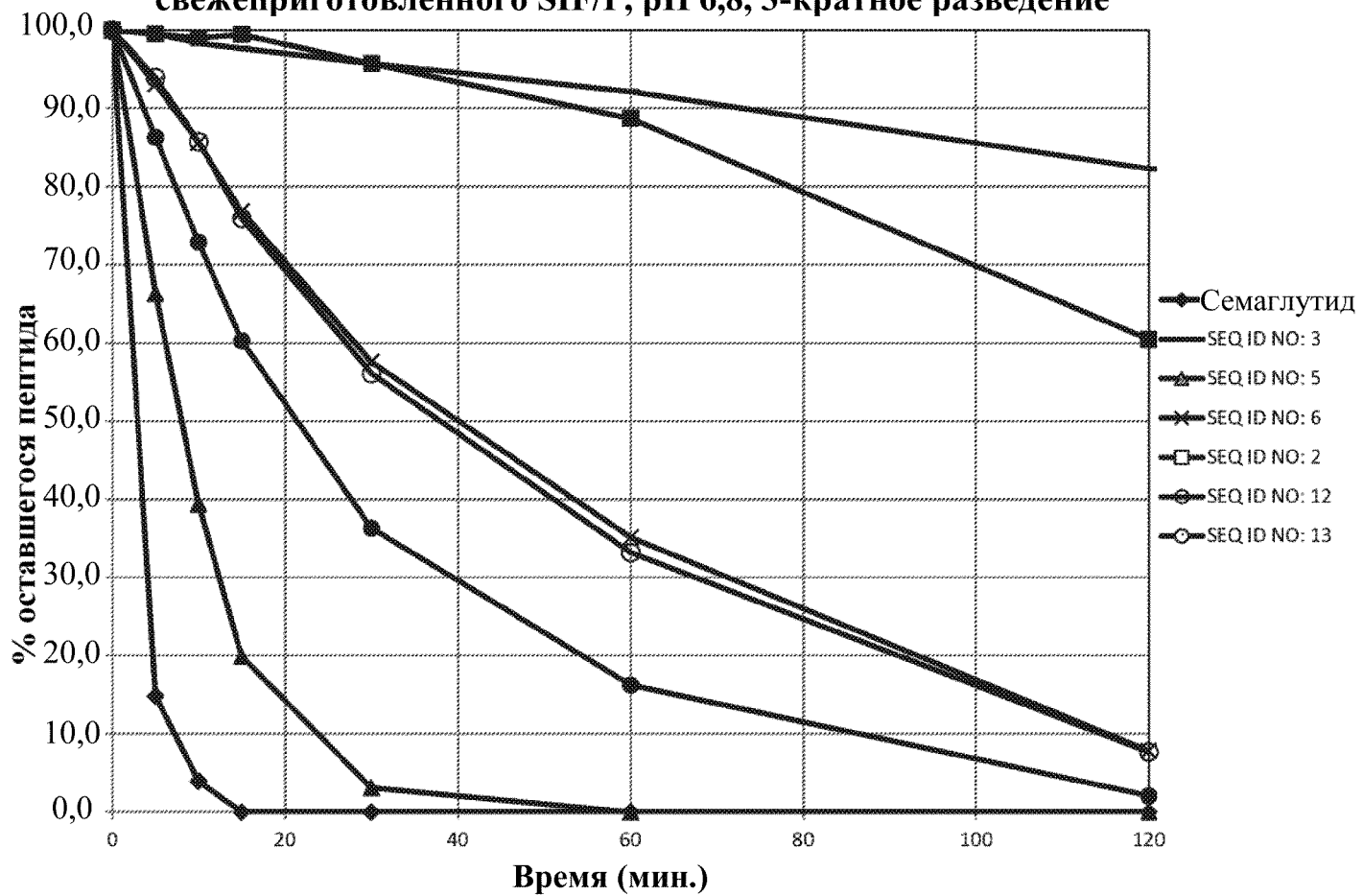
ФИГ. 1M



(SEQ ID NO:15)

ФИГ. 1N

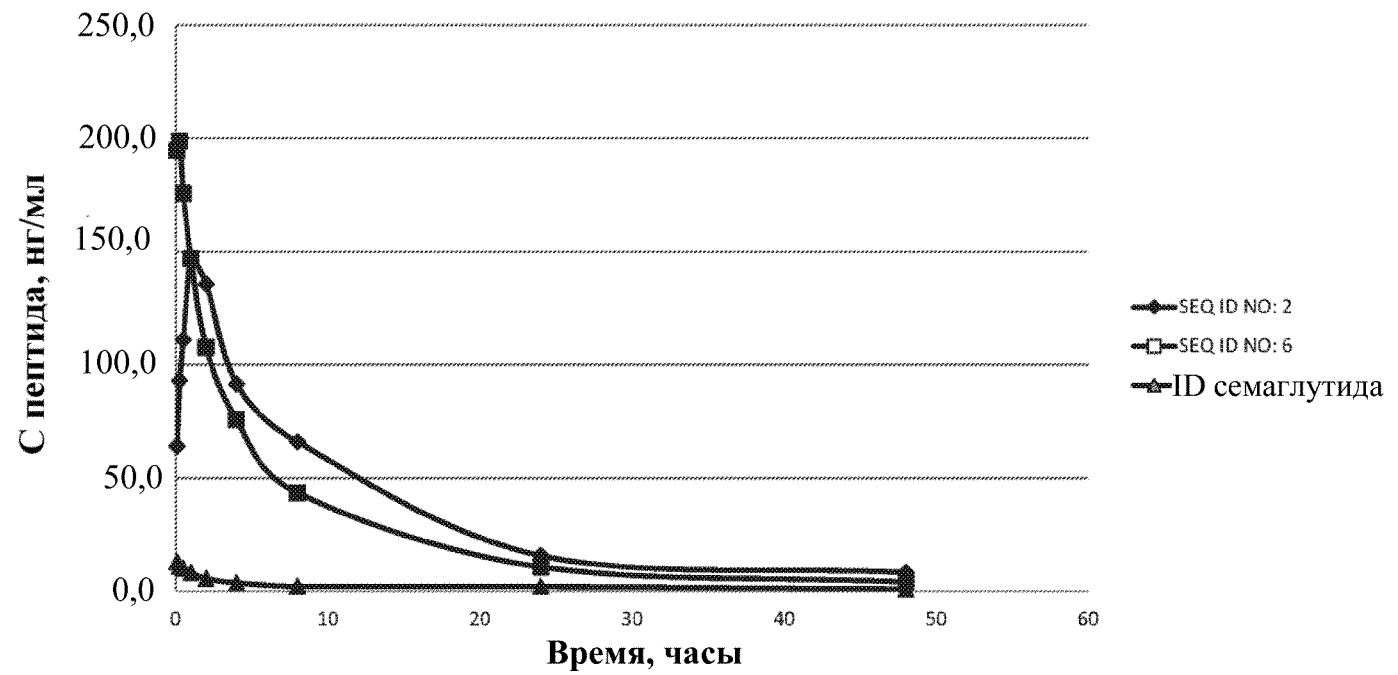
1000 мкг пептида, гидролизующего под действием 100 мкл  
свежеприготовленного SIF/P, pH 6,8, 3-кратное разведение



Время (мин.)

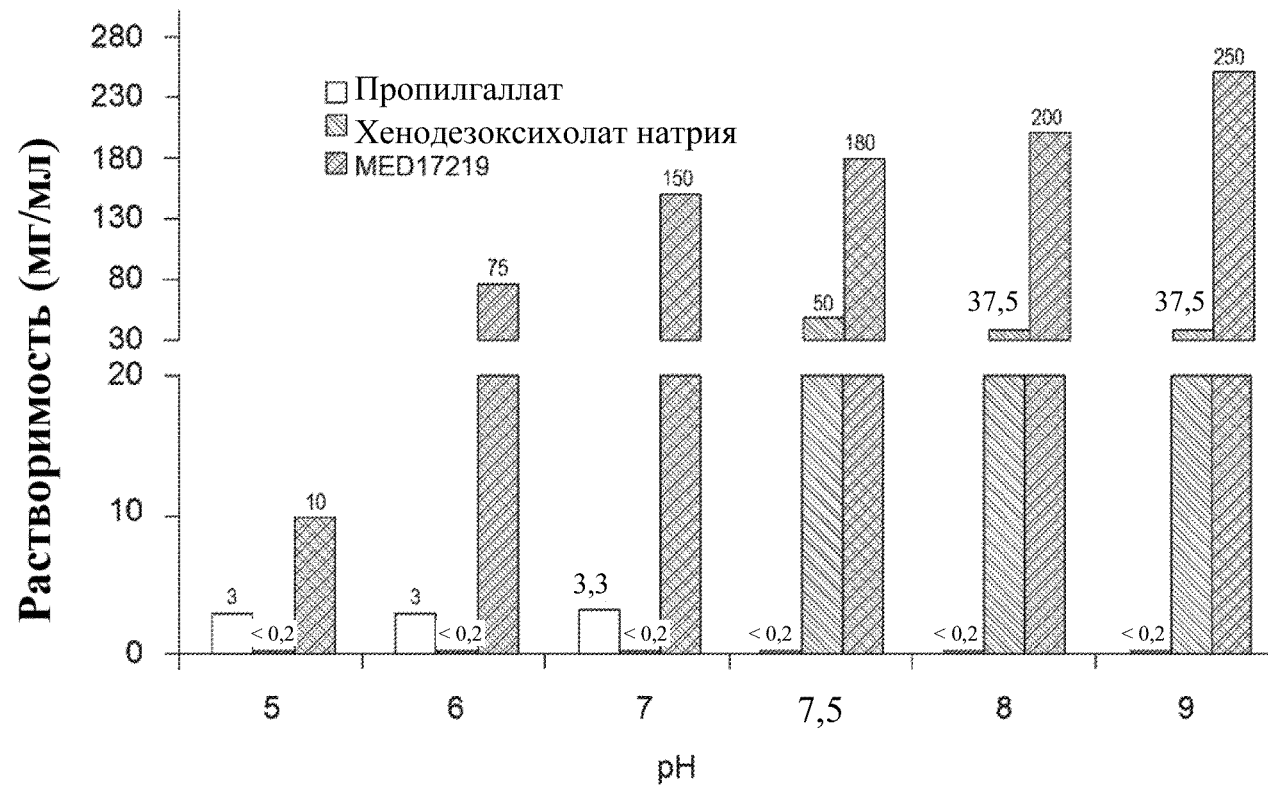
ФИГ. 2А

PK-профиль SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6 и семаглутида в присутствии PE в организме крысы после интравенуозного введения

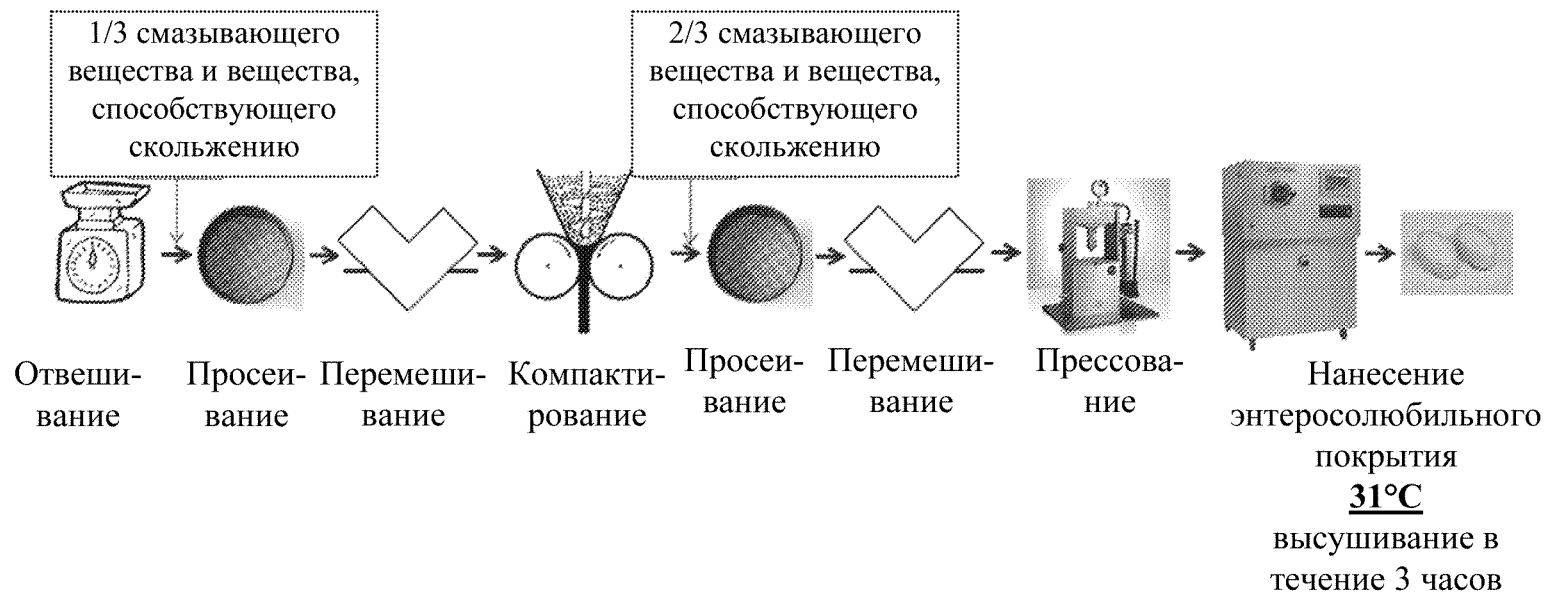


ФИГ. 2В

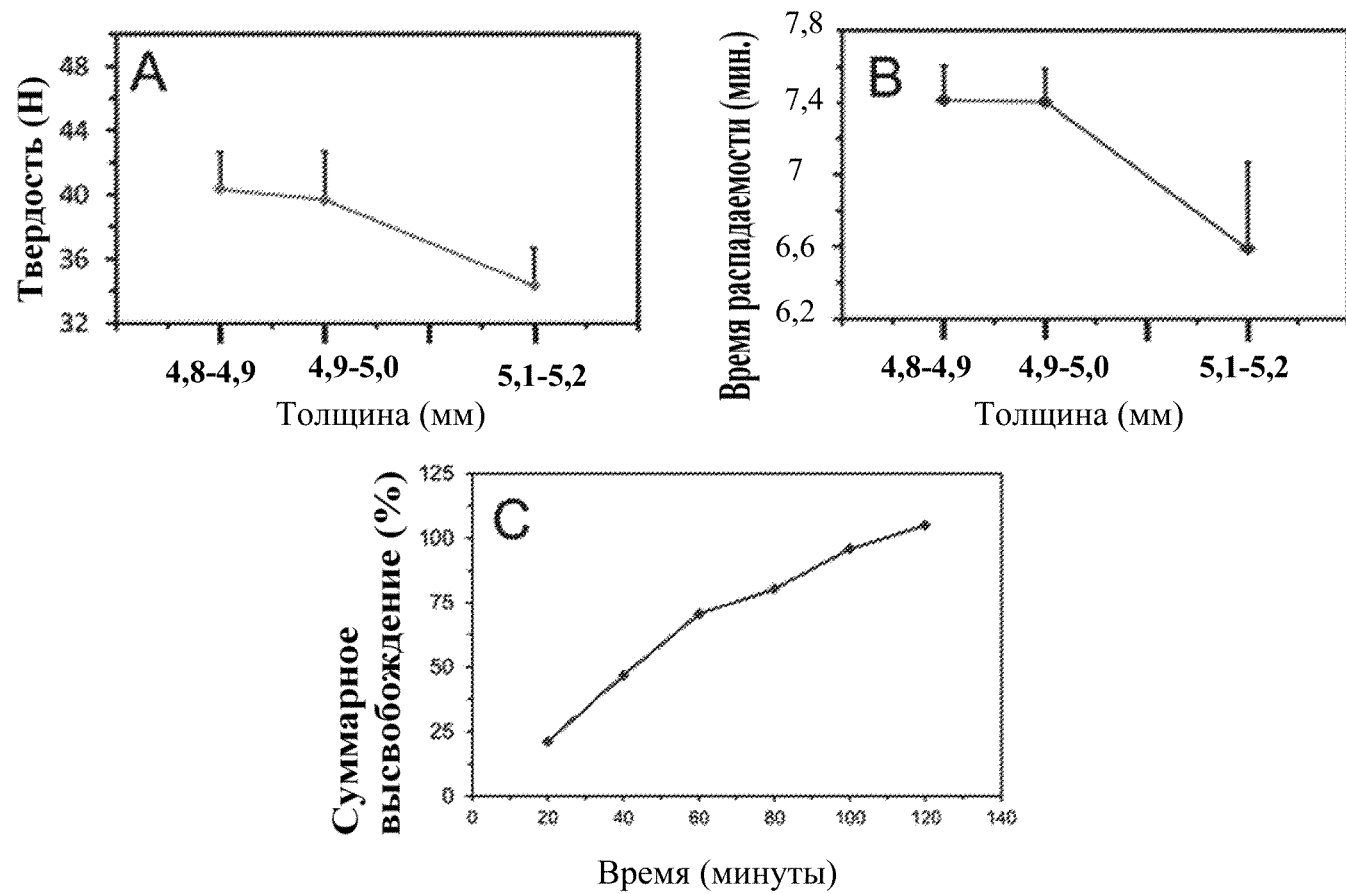




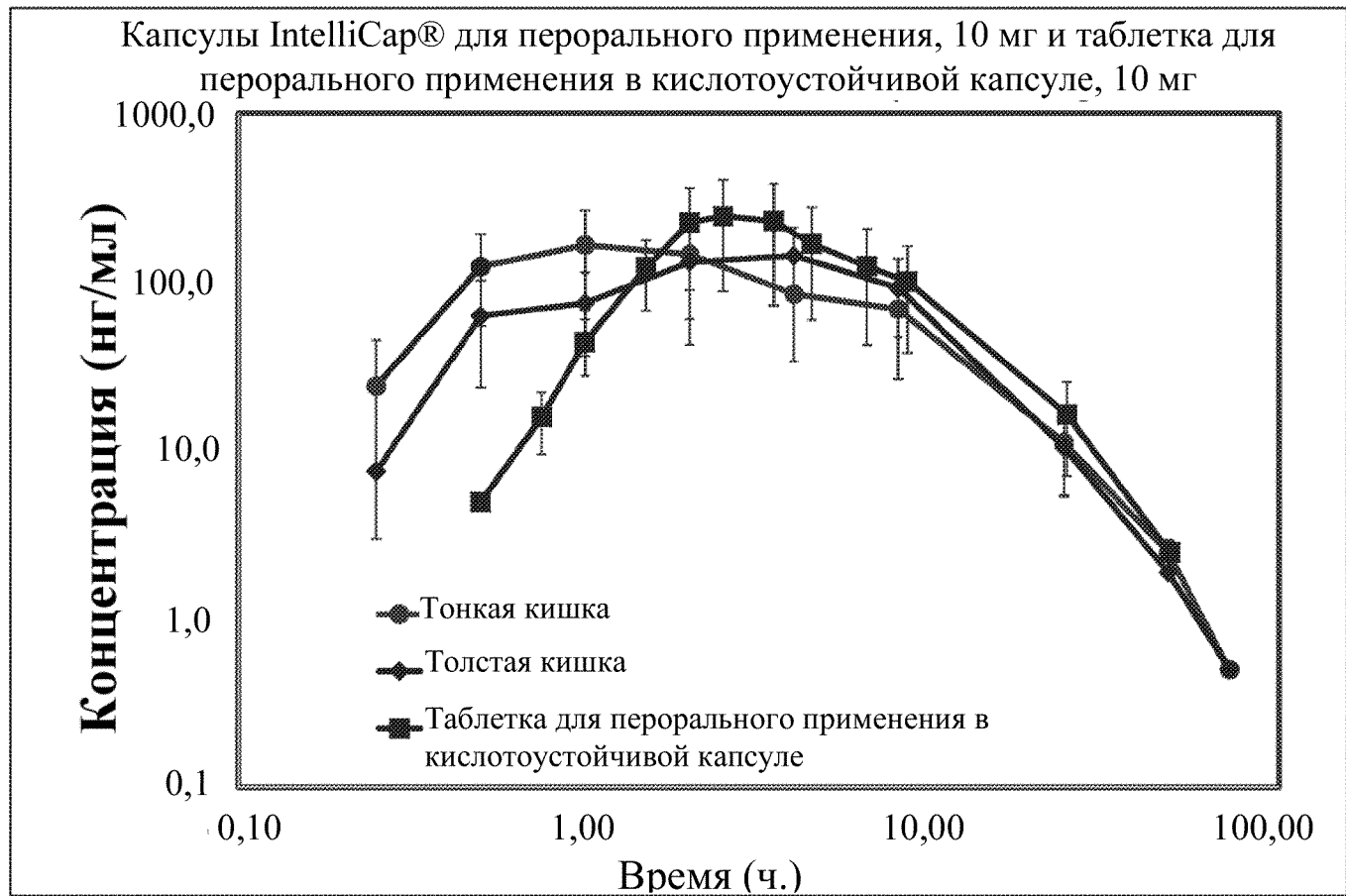
ФИГ. 3



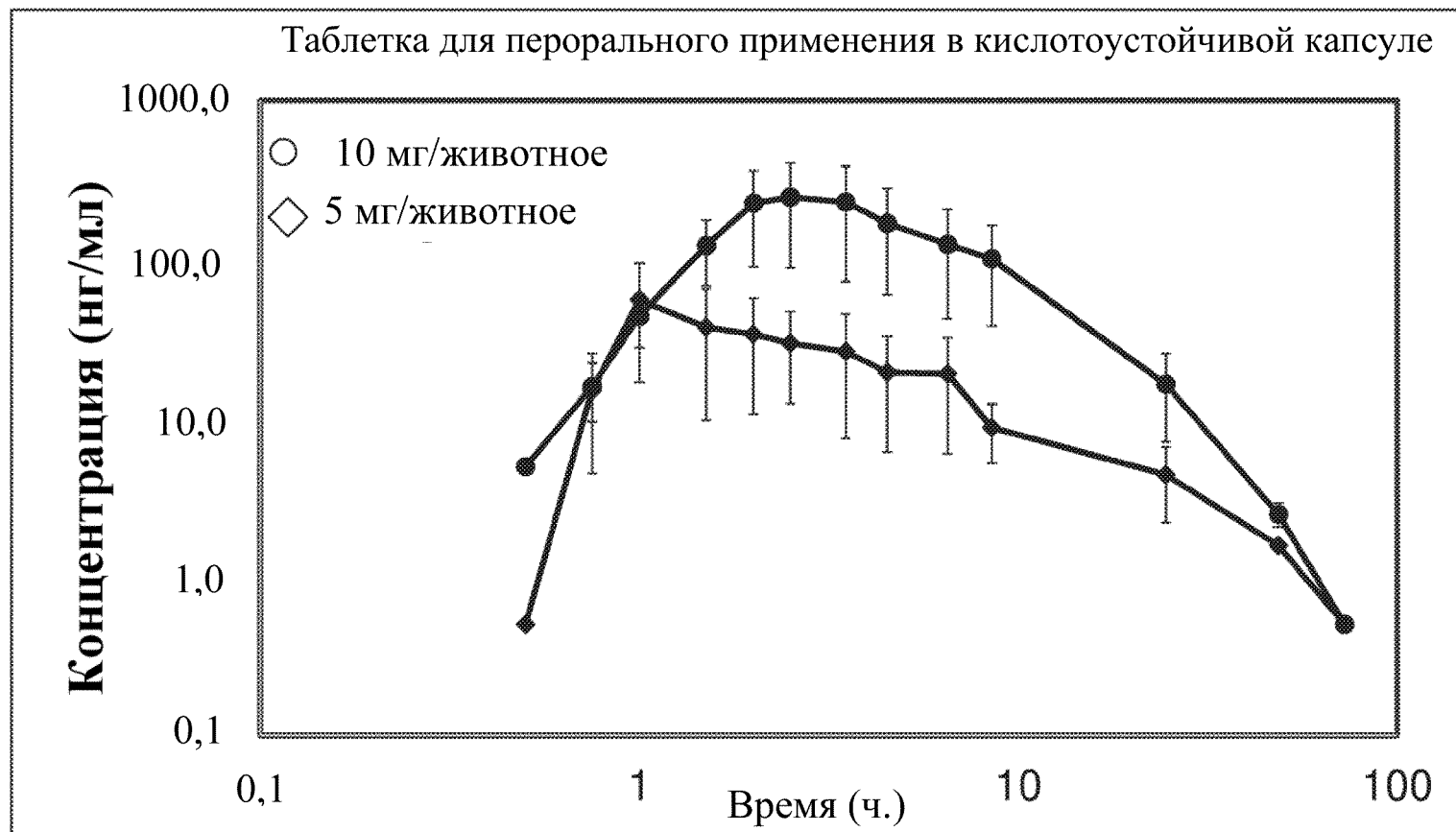
ФИГ. 4



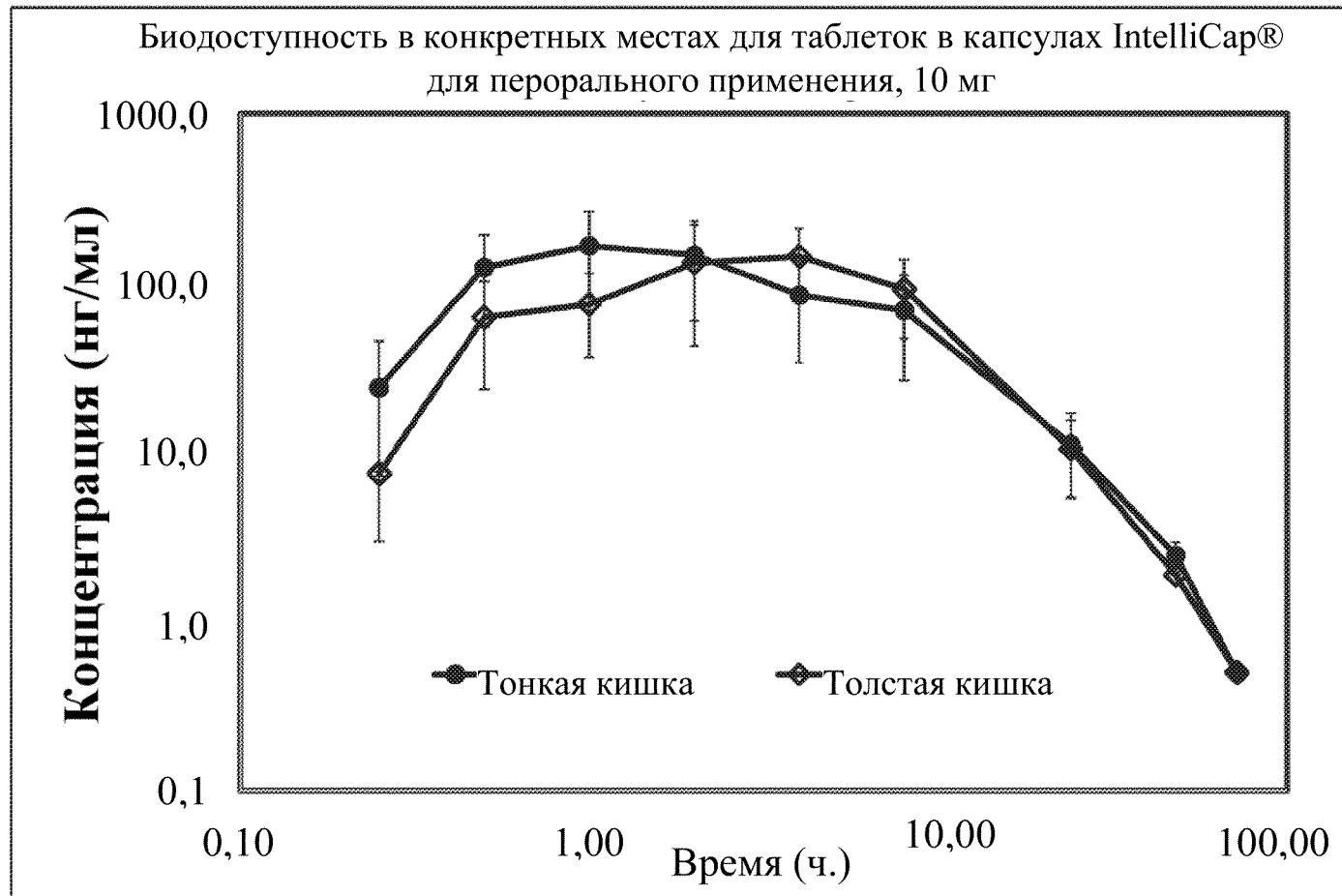
**ФИГ. 5**



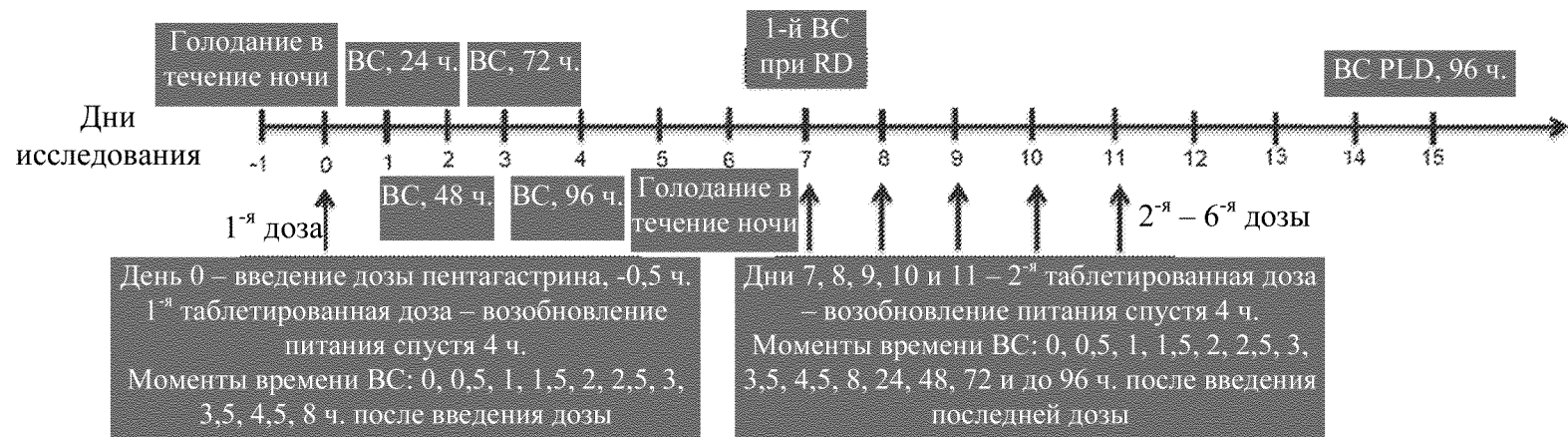
ФИГ. 6



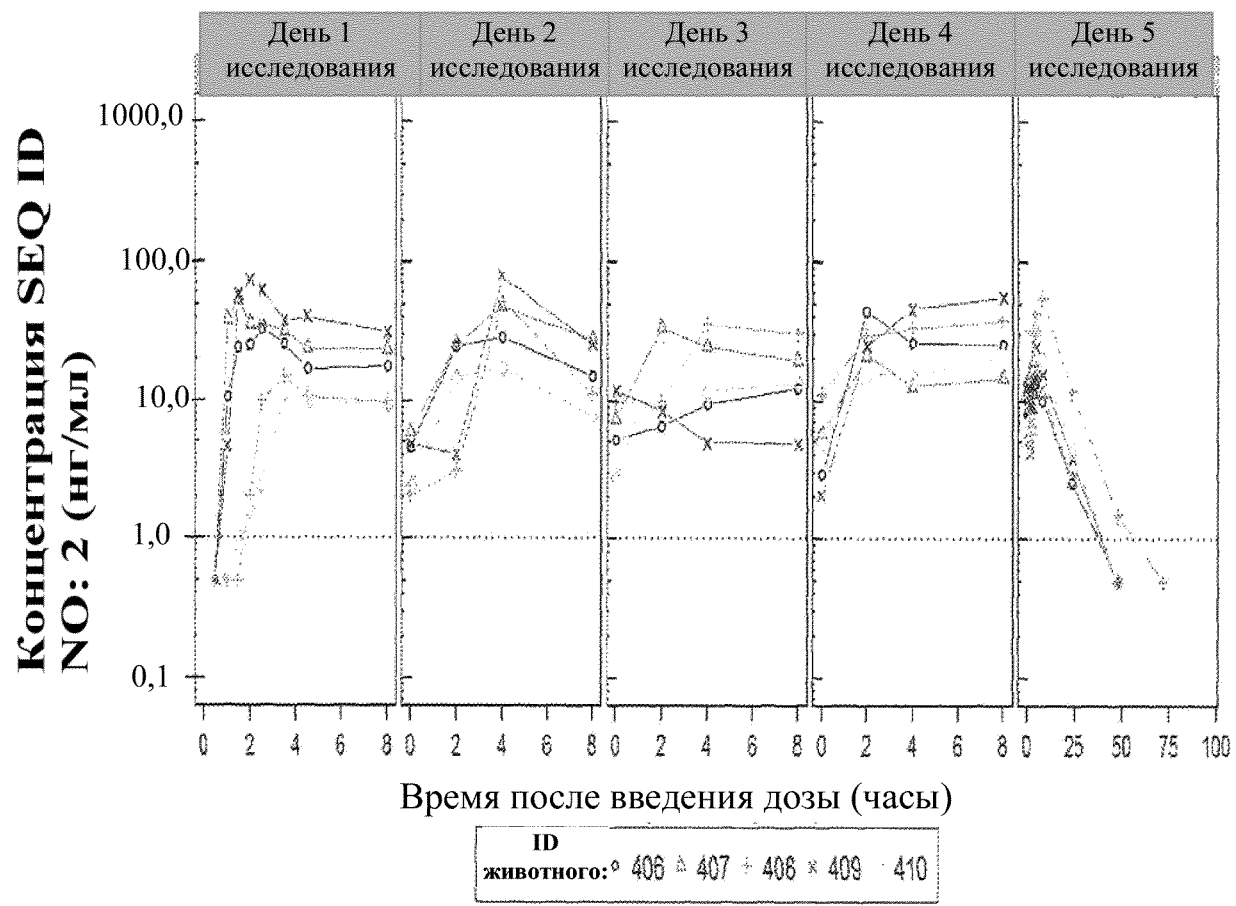
ФИГ. 7



ФИГ. 8

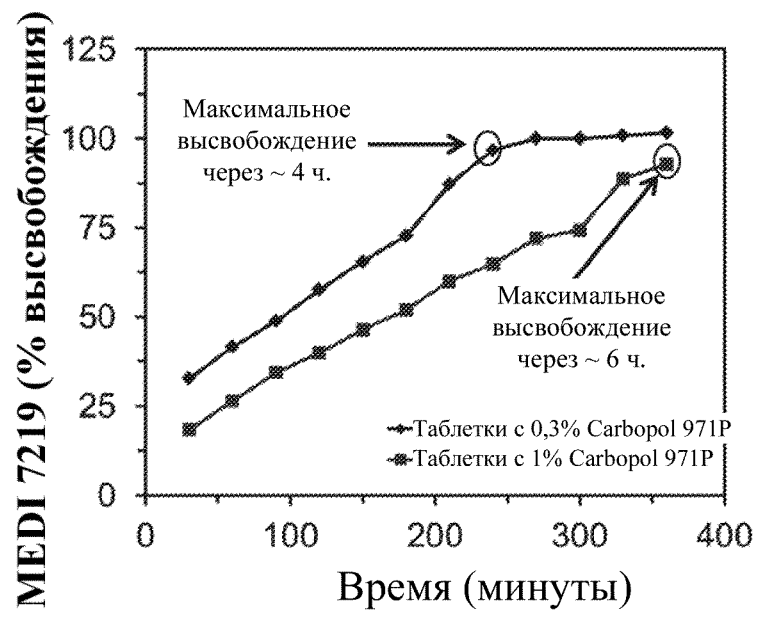


ФИГ. 9

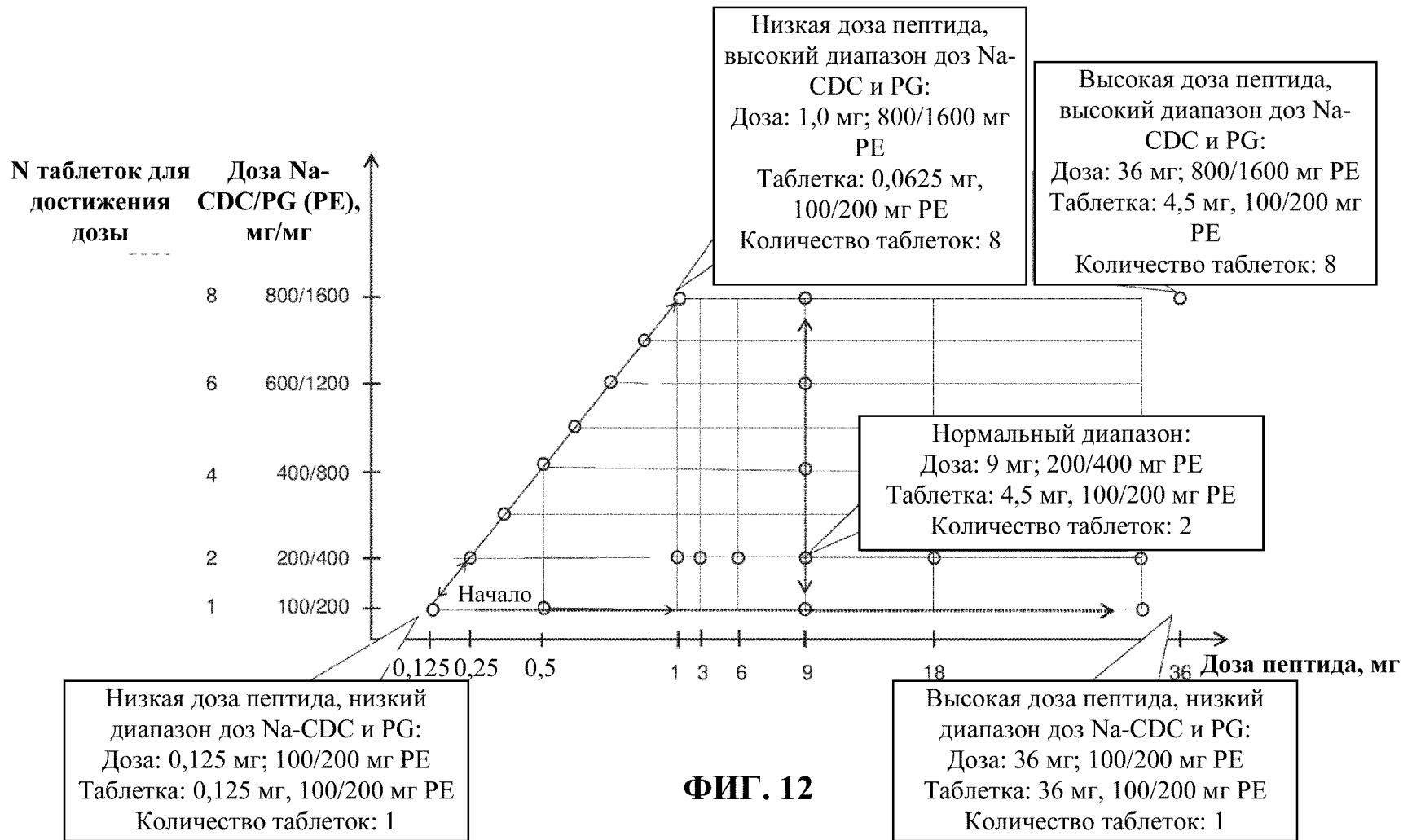


**ФИГ. 10**

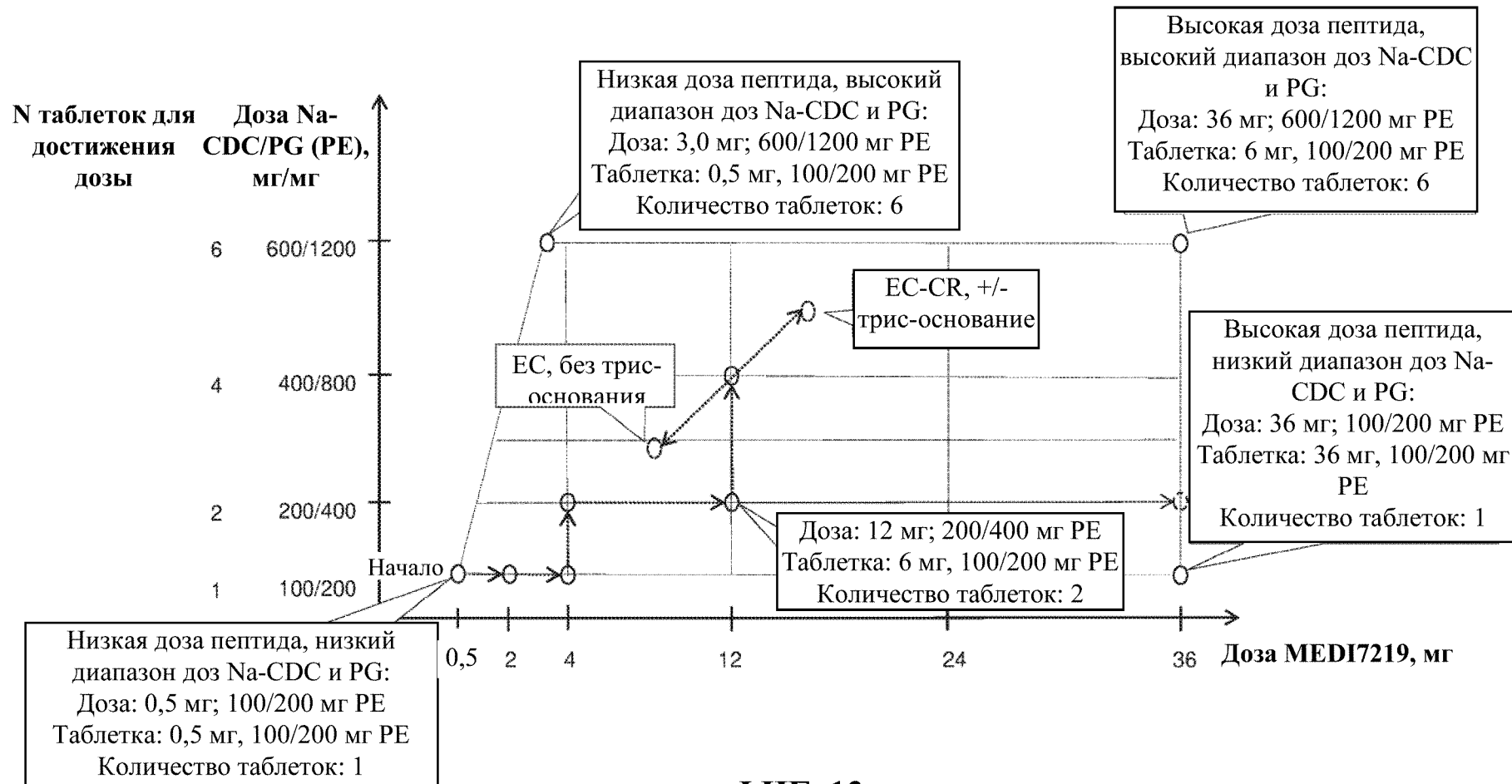




ФИГ. 11

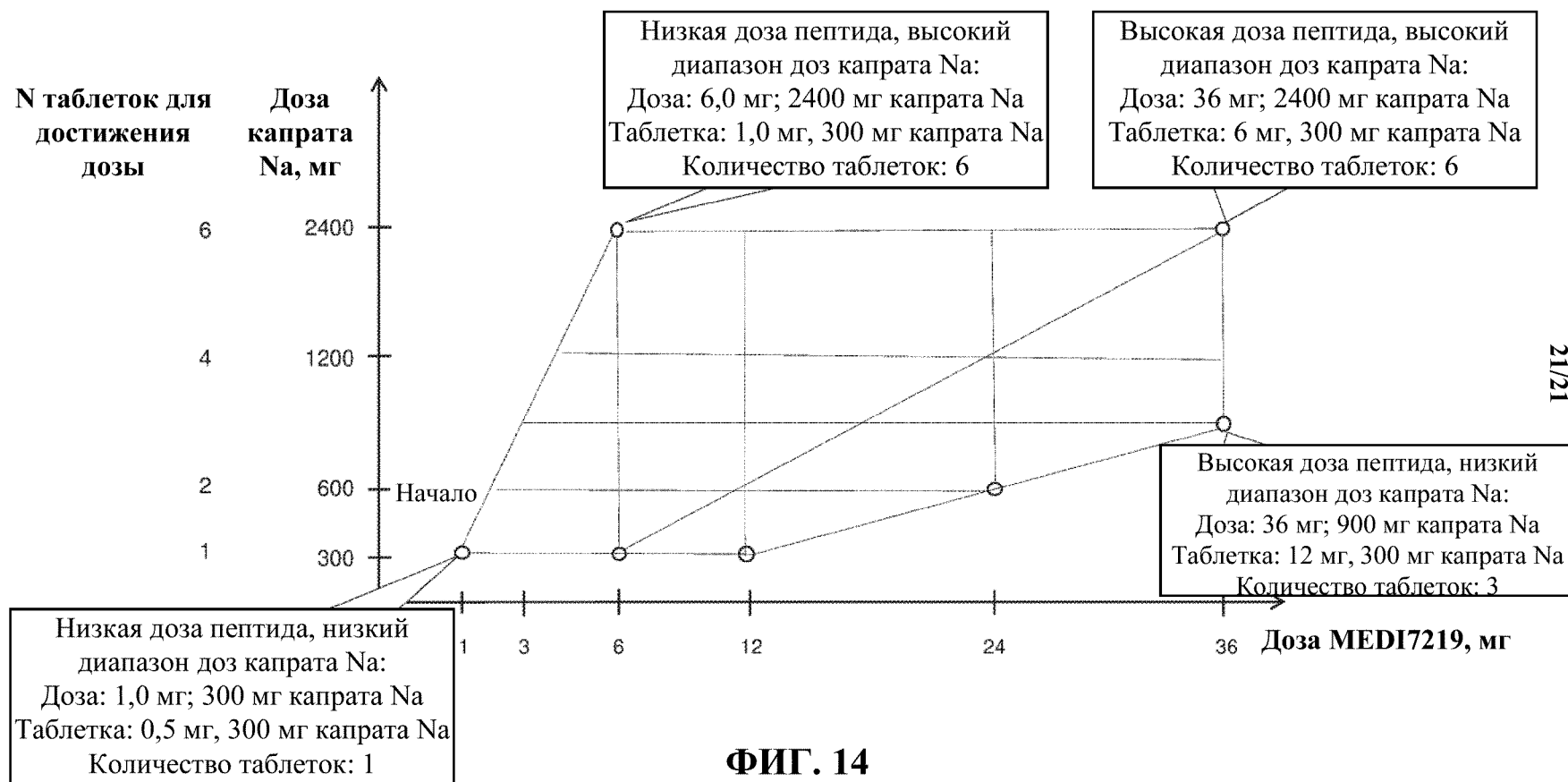


**ФИГ. 12**



**ФИГ. 13**

20/21



**ФИГ. 14**

21/21