

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038977**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.17

(21) Номер заявки
201491697

(22) Дата подачи заявки
2013.03.12

(51) Int. Cl. **A61K 38/10** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(54) **СОСТАВЫ АГОНИСТОВ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ С И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**(31) **13/421,769**(32) **2012.03.15**(33) **US**(43) **2015.02.27**(86) **PCT/US2013/030551**(87) **WO 2013/138352 2013.09.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАУШ ХЕЛС АЙЭЛЭНД ЛИМИТЕД
(IE)**

(72) Изобретатель:
**Комиски Стефен, Фэн Жун, Фосс
Джон, Шайлубхай Кунвар (US)**

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

(56) **WO-A1-2011020054****WO-A2-2010065751**

SHAILUBHAI KUNWAR ET AL.: "Phase II Clinical Evaluation of SP-304, a Guanylate Cyclase-C Agonist, for Treatment of Chronic Constipation", AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER SCIENCE INC, US, vol. 105, no. Suppl. 1, 1 October 2010 (2010-10-01), pages S487-S488, XP009152336, ISSN: 0002-9270 abstract

WO-A2-2012037380

(57) Изобретением предоставляются низкодозированные составы пептидных агонистов гуанилатциклазы С ("GCC") и способы их применения. В частности, изобретение включает твердый состав для перорального введения в виде стандартной дозированной формы, включающий пептид-агонист GCC последовательности SEQ ID NO: 1, по меньшей мере 95% (мас./мас.) инертной микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги и 0,02-5% (мас./мас.) смазывающего вещества, причем количество пептида-агониста GCC в стандартной дозе составляет от 0,1 до 10 мг, и где пептид-агонист GCC имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 91% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности. Изобретение также относится к способу лечения или профилактики у субъекта, включающему введение данного состава. Изобретение обеспечивает эффективное лечение или профилактику синдрома раздраженной толстой кишки, хронического идиопатического запора, неязвенной диспепсии, хронической псевдонепроходимости кишечника, функциональной диспепсии, псевдонепроходимости ободочной кишки, дуоденогастрального рефлюкса, желудочно-пищеводного рефлюкса, запора, пареза желудка, изжоги, рака желудка и инфекции *H. pylori*.

B1**038977****038977****B1**

Родственные заявки

Эта заявка испрашивает приоритет заявки на патент США № 13/421769, поданной 15 марта 2012 г., содержание которой включено посредством ссылки в ее полном объеме.

Область техники

Настоящее изобретение относится к низкодозированным составам пептидных агонистов гуанилатциклазы С, применимым для лечения и предупреждения различных заболеваний и нарушений.

Предпосылки создания изобретения

Гуанилатциклаза С является трансмембранной формой гуанилатциклазы, которая представлена на различных клетках, в том числе эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта (рассматриваемой в Vaandrager 2002 Mol. Cell. Biochem. 230: 73-83). Первоначально она была обнаружена как рецептор в кишечнике для пептидов термостабильных токсинов (ST), которые секретируются кишечными бактериями и которые являются причиной диареи. Пептиды ST имеют сходную первичную аминокислотную структуру с двумя пептидами, выделенными из слизистой оболочки кишечника и мочи, гуанилином и урогуанилином (Currie, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 59: 947-951 (1992); Hamra, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 90: 10464-10468 (1993); Forte, L., Reg. Pept. 81: 25-39 (1999); Schulz, et al., Cell 3: 941-948 (1990); Guba, et al., Gastroenterology 777: 1558-1568 (1996); Joo, et al., Am. J. Physiol. 274: G633-G644 (1998)).

В кишечнике гуанилин и урогуанилин функционируют как регуляторы водного или электролитного баланса. В ответ на пероральный прием большого количества соли эти пептиды высвобождаются в просвет кишечника, где они связываются с гуанилатциклазой С, расположенной на люминальной мембране энтероцитов (клетках простого столбчатого эпителия тонкой кишки и ободочной кишки). Связывание пептидов гуанилина с гуанилатциклазой С индуцирует экскрецию электролитов и воды в просвет кишечника посредством сложного внутриклеточного каскада передачи сигналов, который стимулируется в результате увеличения циклического гуанозинмонофосфата (сGMP).

сGMP-опосредованная передача сигналов, которая стимулируется пептидами гуанилина, важна для нормального функционирования пищеварительного тракта. Любая аномалия этого процесса могла бы привести к нарушениям желудочно-кишечного тракта, таким как синдром раздраженной толстой кишки (IBS) и воспалительные заболевания кишечника. Воспалительное заболевание кишечника является общим названием, данным группе нарушений, которые являются причиной становления кишечника воспаленным, характеризующихся красной и опухшей тканью. Примеры включают неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Болезнь Крона является серьезным воспалительным заболеванием, которое преимущественно поражает подвздошную кишку и ободочную кишку, но также может встречаться в других отделах желудочно-кишечного тракта. Неспецифический язвенный колит является воспалительным заболеванием только ободочной кишки и толстой кишки. В отличие от болезни Крона, при которой вовлечены все слои кишечника в патологический процесс и при которой может быть нормальный здоровый кишечник между очагами пораженного заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит поражает только внутреннюю выстилку (слизистую оболочку) ободочной кишки непрерывным образом. В зависимости от того, какая часть желудочно-кишечного тракта вовлечена в патологический процесс, болезнь Крона может называться илеитом, регионарным энтеритом, колитом и т.д. Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит отличаются от спастической толстой кишки или синдрома раздраженной толстой кишки, которые являются нарушениями сократительной способности желудочно-кишечного тракта. Воспаление желудочно-кишечного тракта может быть хроническим состоянием. В соответствии с оценкой вплоть до 1000000 американцев поражены воспалительным заболеванием кишечника, при этом мужчины и женщины, по-видимому, поражаются в равной степени. Большинство случаев диагностируется до возраста 30 лет, но болезнь может возникать в шестое, седьмое десятилетие жизни или позже.

IBS и хронический идиопатический запор являются патологическими состояниями, которые могут быть причиной большого дискомфорта в кишечнике и расстройства кишечника, но в отличие от воспалительных заболеваний кишечника IBS не является причиной серьезного воспаления или изменения ткани кишечника, и он, как полагают, не увеличивает риск колоректального рака. Раньше воспалительное заболевание кишечника, глютенная болезнь и IBS рассматривались как полностью обособленные нарушения. Теперь, с описанием воспаления, хотя и низкой степени, при IBS и перекрытия симптомов IBS и глютенной болезни это утверждение стало под вопросом. Острый бактериальный гастроэнтерит является самым сильным фактором риска, идентифицированным в настоящее время для последующего развития постинфекционного синдрома раздраженной толстой кишки. Клинические факторы риска включают пролонгированное острое заболевание и отсутствие рвоты. Наследственная чувствительность к воспалительным стимулам может быть также фактором риска развития синдрома раздраженной толстой кишки. Лежащая в основе патофизиология указывает на увеличенную проницаемость кишечной стенки и воспаление низкой степени, а также измененную сократительную способность и висцеральную чувствительность. Серотонин (5-гидрокситриптамин [5-HT]) является основным модулятором функции пищеварительного тракта и, как известно, играет основную роль в патофизиологии IBS. Активность 5-HT регулируется с помощью сGMP.

Хотя точные причины IBS и воспалительных заболеваний кишечника (IBD) неизвестны, нарушение процесса непрерывного обновления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может вносить

вклад в патологию заболевания IBD и усилить IBS. Процесс обновления выстилки желудочно-кишечного тракта является эффективным и динамическим процессом, включающим непрерывную пролиферацию и компенсацию нежелательных поврежденных клеток. Скорости пролиферации клеток, выстилающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, являются очень высокими, уступающими первенство только гемопозитической системе. Гомеостаз желудочно-кишечного тракта зависит как от пролиферации, так и от запрограммированной гибели клеток (апоптоза) эпителиальных клеток, выстилающих слизистую оболочку пищеварительного тракта. Клетки постоянно уходят с ворсинки в просвет пищеварительного тракта и компенсируются, по существу, с равной скоростью за счет пролиферации клеток в криптах с последующим их перемещением вверх к ворсинке. Скорости пролиферации и апоптоза клеток в эпителии пищеварительного тракта могут увеличиваться или уменьшаться в ряде случаев, например, в ответ на физиологические стимулы, такие как старение, воспалительные сигналы, гормоны, пептиды, факторы роста, химические вещества и пищевые привычки. Кроме того, увеличенная скорость пролиферации часто сопровождается уменьшением времени обновления и расширением зоны пролиферации. Индекс пролиферации намного выше при патологических состояниях, таких как неспецифический язвенный колит и другие нарушения желудочно-кишечного тракта. Гиперплазия кишечника является основным активатором воспаления желудочно-кишечного тракта. Апоптоз и пролиферация клеток вместе регулируют количество клеток и определяют индекс пролиферации. Уменьшенные скорости апоптоза часто сопровождаются аномальным ростом, воспалением и малигнизацией. Таким образом, и увеличенная пролиферация, и/или уменьшенная гибель клеток могут увеличить индекс пролиферации кишечной ткани, что может, в свою очередь, привести к воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Помимо роли урогуанилина и гуанилина в качестве модуляторов секреции жидкости и ионов в просвет кишечника, эти пептиды могут быть также вовлечены в непрерывное обновление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта посредством сохранения баланса между пролиферацией и апоптозом. Например, пептиды урогуанилин и гуанилин, по-видимому, активируют апоптоз посредством контроля клеточного ионного потока. Принимая во внимание широкую распространенность воспалительных состояний в западных обществах, существует необходимость в усовершенствовании возможных вариантов лечения воспалительных состояний, в частности, желудочно-кишечного тракта.

Пептидные агонисты гуанилатциклазы С ("агонисты GCC") описаны в патентах США №№ 7041786 и 7799897 и публикациях заявок на патенты США №№ US 2009/0048175, US 2010/0069306, US 2010/0120694, US 2010/0093635 и US 2010/0221329. Однако препарат пептидов для фармацевтической доставки вызывает ряд особых проблем. Например, пептиды подвергаются структурным модификациям с помощью множества механизмов деградации, приводящих к проблемам химической и физической нестабильности состава.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящим изобретением предоставляются низкодозированные составы пептидных агонистов гуанилатциклазы С ("GCC") и способы их применения для лечения и предупреждения заболеваний и нарушений у человека, таких как нарушение двигательной активности желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженной толстой кишки, функциональное нарушение желудочно-кишечного тракта, желудочно-пищеводный рефлюкс, функциональная изжога, диспепсия, функциональная диспепсия, неязвенная диспепсия, парез желудка, хроническая псевдонепроходимость кишечника, псевдонепроходимость ободочной кишки; болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, псевдонепроходимость ободочной кишки, ожирение, застойная сердечная недостаточность и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления составы устойчивы к химической деградации пептида. Низкодозированные составы настоящего изобретения обладают непредвиденной эффективностью у людей в диапазоне доз, который не был прогнозирован на основе исследований на приматах. Составы настоящего изобретения особенно применимы для лечения или предупреждения хронического идиопатического запора. В некоторых вариантах осуществления агонисты GCC являются аналогами урогуанилина и пептидов бактериальных ST. В предпочтительных вариантах осуществления аналоги обладают лучшими свойствами, чем встречающиеся в природе пептиды или пептиды "дикого типа". Примеры таких лучших свойств включают высокую устойчивость к деградации на N-конце и C-конце за счет карбоксипептидаз, аминопептидаз и/или под действием других протеолитических ферментов, присутствующих в кишечных соках людей и желудочных соках людей после стимуляции их выделения. Примеры агонистов GCC, которые могут использоваться в составах и способах настоящего изобретения, описаны подробнее ниже и в патентах США №№ 7041786 и 7799897 и публикациях заявок на патенты США №№ US 2009/0048175, US 2010/0069306, US 2010/0120694, US 2010/0093635 и US 2010/0221329, все из которых включены сюда посредством ссылки в их полных объемах.

Настоящим изобретением предоставляется твердый состав для перорального введения в виде стандартной дозированной формы, включающий пептид-агонист GCC последовательности SEQ ID NO: 1, по меньшей мере 95% (мас./мас.) инертной микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги и 0,02-5% (мас./мас.) смазывающего вещества, причем количество пептида-агониста GCC в стандартной

дозе составляет от 0,1 до 10 мг, и где пептид-агонист GCC имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 91% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.

Предпочтительно пептид-агонист GCC в твердом составе имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 95% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.

Согласно изобретению количество пептида-агониста GCC в каждой стандартной дозированной форме составляет от 2,0 до 10 мг, от 2,5 до 10 мг, от 3 до 10 мг, от 2,0 до 5 мг, от 5 до 9 мг и предпочтительно 2,0, 2,5, 3, 6, 9 или 9,5 мг.

Стандартная дозированная форма может находиться в виде порошка, гранулы, саше, пастилки, таблетки или капсулы.

Согласно конкретным вариантам осуществления количество пептида-агониста GCC в стандартной дозированной форме составляет 3 или 6 мг.

В соответствии с изобретением пептид-агонист GCC устойчив к деградации в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 18 месяцев при 30°C и 65% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 2-8°C.

Указанный состав может находиться в форме капсулы или таблетки, где капсула или таблетка находится в блистерной упаковке или блистерном стрипе.

В одном из вариантов осуществления изобретения смазывающим веществом является стеарат магния.

При этом смазывающее вещество присутствует в количестве 0,25% (мас./мас.).

Предпочтительно инертная микрокристаллическая целлюлоза с низким содержанием влаги имеет размер частиц, составляющий от 50 до 900 мкм.

Кроме того, изобретение включает способ лечения или профилактики у субъекта, нуждающегося в этом, заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта, выбранного из группы, состоящей из синдрома раздраженной толстой кишки, хронического идиопатического запора, неязвенной диспепсии, хронической псевдонепроходимости кишечника, функциональной диспепсии, псевдонепроходимости ободочной кишки, дуоденогастрального рефлюкса, желудочно-пищеводного рефлюкса, запора, пареза желудка, изжоги, рака желудка и инфекции *H. pylori*, где способ включает введение твердой дозированной формы, включающей:

от 0,1 до 10 мг пептида-агониста GCC последовательности SEQ ID NO: 1,

по меньшей мере 95% (мас./мас.) инертной микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги,

0,02-5% (мас./мас.) смазывающего вещества,

причем пептид-агонист GCC имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 91% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.

Способ согласно изобретению может дополнительно включать введение эффективного количества по меньшей мере одного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора cGMP-специфической фосфодиэстеразы, по меньшей мере одного слабительного и по меньшей мере одного противовоспалительного средства.

Пептид-агонист GCC, используемый в данном способе, имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 95% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.

При этом количество пептида-агониста GCC в каждой стандартной дозированной форме составляет от 2,0 до 10 мг, от 2,5 до 10 мг, от 3 до 10 мг, от 2,0 до 5 мг, от 5 до 9 мг и предпочтительно 2,0, 2,5, 3, 6, 9 или 9,5 мг.

Стандартная дозированная форма, используемая в указанном способе, может находиться в виде порошка, гранулы, саше, пастилки, таблетки или капсулы.

Предпочтительно количество пептида-агониста GCC в данной стандартной дозированной форме составляет 3 или 6 мг.

Также предпочтительно пептид-агонист GCC устойчив к деградации в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 18 месяцев при 30°C и 65% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 2-8°C.

В соответствии с изобретением состав, используемый в данном способе, находится в форме капсулы или таблетки, где капсула или таблетка находится в блистерной упаковке или блистерном стрипе.

Далее, смазывающим веществом в указанном составе может являться стеарат магния, где смазывающее вещество присутствует в количестве 0,25% (мас./мас.).

В соответствии с изобретением инертная микрокристаллическая целлюлоза с низким содержанием влаги, присутствующая в составе, применяемом в указанном способе, имеет размер частиц, составляющий от 50 до 900 мкм.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны на основе следующего подробного описания и формулы изобретения и охватываются ими.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Лечение плеканатидом (SP-304) уменьшало время до первой дефекации после суточной дозы.

Фиг. 2. Эффект ежедневного лечения плеканатидом на самопроизвольные дефекации (SBM) у пациентов с хроническим запором.

Фиг. 3. Эффект ежедневного лечения плеканатидом на полные самопроизвольные дефекации (CSBM) у пациентов с хроническим запором.

Фиг. 4. Эффект ежедневного лечения плеканатидом на оценки по Бристольской шкале стула/формы кала (BSFS) у пациентов с хроническим запором.

Фиг. 5. Эффект ежедневного лечения плеканатидом на оценки усилия у пациентов с хроническим запором.

Фиг. 6. Процент субъектов, сообщающих об улучшениях оценок желудочно-кишечного дискомфорта через 14 дней ежедневного лечения плеканатидом.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящим изобретением предоставляются фармацевтические составы пептидных агонистов GCC. Предполагается, что составы настоящего изобретения являются "фармацевтическими" составами, что означает, что они подходят для фармацевтического применения. Соответственно используемый здесь термин "составы", как подразумевается, включает фармацевтические составы, даже если слово "фармацевтические" не указано прямо. Фармацевтические композиции, включающие составы, описываемые здесь, также предоставляются настоящим изобретением. Составы настоящего изобретения предпочтительно обеспечивают устойчивость к химической и физической деградации пептида, например плеканатида (т.е. SEQ ID NO: 1).

Настоящее изобретение основывается частично на обнаружении того, что маннит смешивается очень эффективно с пептидами-агонистами GCC, описываемыми здесь, и обеспечивает устойчивость к деградации, что позволяет составить смесь пептидов в очень низких дозах. Настоящее изобретение также основывается частично на обнаружении того, что очень низкие дозы пептидов-агонистов GCC, описываемых здесь, являются эффективными для лечения заболеваний и нарушений у людей. Диапазон доз, который, как установлено, является эффективным, не был прогнозирован на основе исследований на животных. Настоящее изобретение также основывается частично на обнаружении того, что двухвалентный катион (например, Ca^{2+}) и/или аминокислота (например, лейцин или аргинин) стабилизируют пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, во время процесса (например, процесса нанесения покрытия методом распыления-сушки) производства состава пептидов-агонистов GCC и обеспечивают устойчивость к деградации во время и процесса производства, и хранения состава.

Плеканатид является заряженным пептидом вследствие присутствия четырех карбоксильных групп и одной аминогруппы с рассчитанным значением рКа, составляющим приблизительно 3,5. По этой причине плеканатид, вероятно, взаимодействует с ионами в растворе или в твердом состоянии. Плеканатид является гигроскопическим пептидом, для которого требуется контролирование воды во время производства и хранения для поддержания длительной стабильности. Плеканатид подвержен деградации в результате окисления в присутствии остаточных пероксидов или примесей формальдегида, которые образуются за счет реакции пероксидов с полимерными наполнителями. В настоящем изобретении раскрывается способ производства и сухие твердые композиции, включающие состав, которые сводят к минимуму содержание воды. Составы состоят из компонентов, которые минимизируют уровни остаточных формальдегида и пероксидов, обычно обнаруживаемых во многих фармацевтических наполнителях. В настоящем изобретении также раскрыты добавки (т.е. $CaCl_2$), которые могут функционировать как десиканты с местным действием в составе. Соли двухвалентных катионов, такие как аскорбат кальция, $MgCl_2$, $ZnCl_2$, $MnCl_2$ и $CaCl_2$, связываются с плеканатидом и стерически препятствуют вызову деградации под действием реактивных молекул, таких как вода или кислород, плеканатида в результате молекулярного замещения. Настоящее изобретение дополнительно включает акцепторы остаточного формальдегида (амины, такие как TRIS или TRIS/HCl, или аминокислоты, такие как лейцин, изолейцин и валин), и раскрывает формы упаковок, которые минимизируют воздействие кислорода и водяного пара во время хранения. В настоящем изобретении также раскрыт способ неизменяемого производства, состоящий из первоначального растворения плеканатида в холодной воде для минимизации деградации в растворе с последующим нанесением покрытия методом распыления раствора пептида на частицы и сушкой для удаления влаги.

Составы настоящего изобретения, в частности, применимы для лечения или предупреждения заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта, выбираемого из группы, состоящей из синдрома раздраженной толстой кишки, неязвенной диспепсии, хронической псевдонепроходимости кишечника, функциональной диспепсии, псевдонепроходимости ободочной кишки, дуоденогастрального рефлюкса, желудочно-пищеводного рефлюкса, хронического идиопатического запора, пареза желудка, изжоги, рака желудка и H. pylori инфекции.

В одном варианте осуществления составы настоящего изобретения используются в способе лечения запора. Клинически принятые критерии, которые определяют запор, простираются от частоты дефекаций, консистенции фекалий и легкости дефекации. Одним распространенным определением запора является менее трех дефекаций в неделю. Другие определения включают аномально твердый стул или дефекацию, для которой требуется чрезмерное усилие. Запор может быть идиопатическим (функциональный запор или гипокинетический запор) или на фоне других причин, включающих неврологические, метаболические или эндокринные нарушения. Эти нарушения включают сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз, гипокальциемию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, повреждения спинного мозга, нейрофиброматоз, автономную невропатию, болезнь Чагаса, болезнь Гиршпрунга и муковисцидоз. Запор может также быть результатом хирургического вмешательства или из-за применения лекарственных средств, таких как анальгетики (вроде синтетических наркотических составов), антигипертензивные средства, противосудорожные средства, антидепрессанты, антиспазматические средства и антипсихотические средства. В предпочтительном варианте осуществления запором является хронический идиопатический запор.

Стабилизированные составы настоящего изобретения включают по меньшей мере один пептид-агонист GCS в смеси с одним или более наполнителей, так что пептид является устойчивым к химической деградации. Химическая деградация пептидов является следствием ряда механизмов, включающих окисление, опосредованную водой деградацию и реакцию с альдегидами или редуцирующими сахарами. Идеальный наполнитель или комбинация наполнителей будет негигроскопическим, не содержать или содержать мало редуцирующих сахаров и, по существу, не содержать примеси, такие как железо, пероксид и формальдегид. Составы настоящего изобретения предпочтительно, по существу, не содержат воду. В этом контексте "по существу" не содержат воду означает, что содержание воды в составе во время упаковки составляет предпочтительно менее 7%, менее 5%, менее 1% или менее 0,5% от общего веса состава. В одном варианте осуществления количество воды находится между 0,1 и 5% от общего веса состава. В одном варианте осуществления количество воды в составе настоящего изобретения, изготовленном с помощью процесса нанесения покрытия методом распыления, составляет менее 0,5% (например, приблизительно 0,47%).

В связи с составами настоящего изобретения термин "стабильный" или "стабилизированный" относится к устойчивости пептида к химической или физической деградации в течение долгого времени. Предпочтительно в стабильном составе настоящего изобретения сохраняется в течение долгого времени количество пептида, которое составляет по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95% и наиболее предпочтительно 99% от количества пептида, первоначально присутствующего в составе. В одном варианте осуществления стабильный в течение долгого времени (например, 18 месяцев) состав настоящего изобретения имеет прирост общего содержания примесей, не превышающий 8%, не превышающий 7%, не превышающий 6%, не превышающий 5%, не превышающий 4%, не превышающий 3%, не превышающий 2% или не превышающий 1%. В одном варианте осуществления пептид является химически стабильным в составе в течение периода времени, который составляет по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев, при хранении при 25°C и 60% относительной влажности. В одном варианте осуществления пептид является химически стабильным в составе в течение периода времени, который составляет по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев, при хранении при 2-8°C. В одном варианте осуществления пептид является химически стабильным в составе в течение периода времени, который составляет по меньшей мере 3, 12, 18 месяцев и предпочтительно 24 месяца, при хранении при 25°C и 60% относительной влажности. В одном варианте осуществления пептид является химически стабильным в составе в течение периода времени, который составляет по меньшей мере 3, 18 месяцев и предпочтительно 24 месяца, при хранении при 30°C.

Низкодозированные составы настоящего изобретения включают количество по меньшей мере одного пептида-агониста GCS в каждой стандартной дозе, составляющее менее 10 мг. Особенно преимущественным является приготовление композиций для перорального применения в стандартной лекарственной форме для легкости введения и постоянства дозы. Используемый здесь термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для субъекта, подвергаемого лечению; при этом каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для вызова желаемого терапевтического эффекта, совместно с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных лекарственных форм настоящего изобретения продиктована уникальными свойствами активного соединения и конкретным терапевтическим эффектом, который должен быть достигнут, и непосредственно зависит от них. В одном варианте осуществления стандартной лекарственной формой является таблетка или капсула.

В одном варианте осуществления низкодозированных составов настоящего изобретения количество пептида-агониста GCS в каждой стандартной дозе составляет от 0,01 до 10 мг. В одном варианте осуществления количество пептида-агониста GCS в каждой стандартной дозе составляет 0,1, 0,3, 0,6, 1,0, 3,0, 6,0, 9,0, 9,5 или 10 мг.

В одном варианте осуществления низкодозированный состав содержит носитель, который является

негигроскопическим. В одном варианте осуществления носитель выбирают из маннита и мальтозы (например, ADVANTOSE 100).

В одном варианте осуществления носителем является целлюлоза, предпочтительно микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel PH 102, Avicel PH 112 с низким содержанием влаги, Avicel PH 200 или Celphere SCP-100). В одном варианте осуществления носителем является фосфат кальция или сульфат кальция. В другом варианте осуществления носителем является сахарид. Используемый здесь термин "сахарид" также относится к полисахаридам. Таким образом, термин "сахарид", как подразумевается, включает полисахариды. В одном варианте осуществления сахарид выбирают из маннита, трегалозы, лактозы, сахарозы, сорбита и мальтозы. В предпочтительном варианте осуществления сахаридом является маннит. Предпочтительно сахарид имеет низкое содержание воды, небольшой размер частиц и узкое распределение частиц по размерам.

Предпочтительными являются носители с небольшими размерами частиц, и/или сферической формы, и узким распределением частиц по размерам. Частицы менее 20 мкм характеризуются относительно высоким соотношением площади поверхности к объему, что приводит к доминированию сил притяжения между частицами и к оказанию сопротивления текучести массы. Более большие частицы (больше 100 мкм) обычно перекатываются или скользят друг по другу и демонстрируют лучшие свойства, относящиеся к текучести массы, чем небольшие частицы. Узкое распределение частиц по размерам уменьшает упаковку частиц и увеличивает текучесть. В одном варианте осуществления размер частиц (определяемый по наибольшему диаметру частицы, в среднем) находится между 20 и 500 мкм. В одном варианте осуществления небольшой размер частиц и узкое распределение частиц по размерам относится к частицам с диапазоном размеров 20-300, 50-200 или 75-150 мкм. В некоторых вариантах осуществления носитель имеет, по существу, сферическую форму, такую, которая может быть получена с помощью процесса распылительной сушки.

В одном варианте осуществления низкодозированным составом является твердый состав, а стандартная доза находится в форме таблетки или капсулы. В одном варианте осуществления низкодозированным составом является жидкий состав, а стандартной лекарственной формой является заполненная жидкостью капсула. В одном варианте осуществления жидкий состав находится в форме раствора или суспензии пептида-агониста GCC в липофильной жидкости. Примеры подходящих жидкостей включают среднепечечные триглицериды (например, LABRAFAC Lipophile), пропиленгликоль дикаприлокапрат (например, LABRAFAC PG), витамин E (например, α -токоферол), ПЭГ 400 (например, полиэтиленгликоль с низкой м.м. (жидкость)), пропиленгликоль, соевое масло и касторовое масло. В одном варианте осуществления жидкость выбирают из группы, состоящей из среднепечечных триглицеридов, пропиленгликоля дикаприлокапрата, витамина E и соевого масла. В одном варианте осуществления рафинированное масло специального назначения выбирают из арахисового масла, касторового масла, хлопкового масла, кукурузного масла, оливкового масла, кунжутного масла, соевого масла и подсолнечного масла. В одном варианте осуществления среднепечечным триглицеридом или родственным сложным эфиром является AKOMED E, AKOMED R, CAPTEX 355, LABRAFAC CC, LABRAFAC PG, LAUROGLYCOL FCC, MIGLYOL 810, MIGLYOL 812, MIGLYOL 829, MIGLYOL 840 и SOFTISAN 645.

Состав в соответствии с настоящим изобретением может содержаться в блистерной упаковке. В конкретном варианте осуществления порошок, таблетка или капсула, включающая состав, содержится в блистерной упаковке. Предпочтительно блистерная упаковка изготовлена из материала, который допускает лишь минимальное проникновение водяного пара и кислорода. В одном варианте осуществления блистерная упаковка состоит из металлической фольги. В одном варианте осуществления блистерная упаковка состоит из ACLAR. В одном варианте осуществления емкость блистерной упаковки продувают инертным газом, таким как азот или аргон. В одном варианте осуществления емкость, кроме того, включает десикант. В одном варианте осуществления десикантом является хлорид кальция. В одном варианте осуществления десикантом является цеолит.

Хотя любой агонист GCC, известный в данной области техники, может быть в составе состава в соответствии с настоящим изобретением, аналоги урогуанилина и пептидов бактериальных ST являются предпочтительными. В некоторых вариантах осуществления аналоги урогуанилина и пептидов бактериальных ST обладают лучшими свойствами, чем встречающиеся в природе пептиды или пептиды "дикого типа". Например, пептиды урогуанилин и бактериальные ST для применения в настоящем изобретении являются предпочтительно модифицированными для увеличения их устойчивости к деградации на N-конце и C-конце за счет карбоксипептидаз, аминоксипептидаз и/или под действием других протеолитических ферментов, присутствующих в кишечных соках людей и желудочных соках людей после стимуляции их выделения. В некоторых вариантах осуществления состав агониста GCC включает пептид, по существу, состоящий из аминокислотной последовательности, выбираемой из SEQ ID NO: 1-249. В предпочтительном варианте осуществления пептид, по существу, состоит из аминокислотной последовательности, выбираемой из SEQ ID NO: 1, 8, 9, 55 и 56. Термин "по существу, состоит из" относится к пептиду, который идентичен ссылочному пептиду по своей аминокислотной последовательности, и к пептиду, который не отличается значительно на основании, или структуры, или функции от ссылочного пептида. Пептид отличается значительно от ссылочного пептида, если его первичная аминокислотная

последовательность отличается более тремя аминокислотами от сылочного пептида, или если активация им клеточной продукции cGMP уменьшена на более чем 50% по сравнению со сылочным пептидом. Предпочтительно, по существу, сходные пептиды отличаются не более двумя аминокислотами и на не более чем приблизительно 25%, что касается активации продукции cGMP. В предпочтительных вариантах осуществления агонистом GCC является пептид, включающий по меньшей мере 12 аминокислотных остатков и наиболее предпочтительно включающий между 12 и 26 аминокислот. Неограничивающие примеры таких аналогов пептидов урогуанилина и бактериальных ST описаны в разделе 1.2 ниже.

Настоящим изобретением предоставляются способы лечения или предупреждения некоторых заболеваний и нарушений и способы увеличения сократительной способности желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения субъекту эффективного количества состава агониста GCC. Используемый здесь термин "лечение" относится к уменьшению, частичному улучшению, уменьшению интенсивности или ослаблению по меньшей мере одного клинического симптома, связанного с нарушениями желудочно-кишечного тракта, подвергаемыми лечению. Термин "предупреждение" относится к подавлению или отсрочке начала или прогрессирования по меньшей мере одного клинического симптома, связанного с нарушениями желудочно-кишечного тракта, которые предотвращают. Используемый здесь термин "эффективное количество" относится к количеству, которое обеспечивает некоторое улучшение или приносит пользу субъекту. В некоторых вариантах осуществления эффективным количеством является количество, которое обеспечивает некоторое облегчение, ослабление и/или уменьшение по меньшей мере одного клинического симптома нарушения желудочно-кишечного тракта, подвергаемого лечению. В других вариантах осуществления эффективным количеством является количество, которое обеспечивает некоторое подавление или отсрочку начала или прогрессирования по меньшей мере одного клинического симптома, связанного с нарушением желудочно-кишечного тракта, которое предотвращают. Не требуется, чтобы терапевтические эффекты были полными или целебными при условии, что субъекту приносит некоторая польза. Термин "субъект" предпочтительно относится к человеку, но может также относиться к не являющемуся человеком примату или другому млекопитающему, предпочтительно выбираемому из числа мыши, крысы, собаки, кошки, коровы, лошади или свиньи.

В соответствии со способами настоящего изобретения состав агониста GCC может вводиться отдельно или в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических средств для предупреждения или лечения воспаления, рака и других нарушений, в особенности желудочно-кишечного тракта. В предпочтительном варианте осуществления состав агониста GCC вводят для лечения хронического запора. В одном варианте осуществления состав агониста GCC вводят в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических средств, выбираемых из группы, состоящей из ингибиторов фосфодиэстеразы, циклических нуклеотидов (таких как cGMP и cAMP), слабительного (такого как SENNA, METAMUCIL, MIRALAX, PEG или кальция поликарбофил), размягчителя стула, направленной против фактора некроза опухолей-альфа терапии для IBD (такой как REMICADE, ENBREL или HUMAIRA) и противовоспалительных средств (таких как ингибиторы COX-2, сульфасалазин, производные 5-ASA и NSAIDS). В некоторых вариантах осуществления состав агониста GCC вводят в комбинации с эффективной дозой ингибитора cGMP-специфической фосфодиэстеразы (cGMP-PDE) или одновременно, или последовательно с указанным агонистом GCC. Ингибиторы cGMP-PDE включают, например, сульдинаксульффон, запринаст, мотапизон, варденафил и силденафил. В другом варианте осуществления состав агониста GCC вводят в комбинации с ингибиторами транспортеров циклических нуклеотидов.

1.1. Составы.

Составы настоящего изобретения содержат один или более пептидов-агонистов GCC, описываемых здесь, в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (также называемыми разбавителями) и/или наполнителями. В предпочтительном варианте осуществления составы настоящего изобретения включают инертный носитель. Инертный носитель является предпочтительно негигроскопичным. В одном варианте осуществления носитель в составе не содержит или содержит мало редуцирующих сахаров и, по существу, не содержит примесей, включающих, но без ограничения, железо, пероксид и формальдегид. В одном варианте осуществления носитель выбирают из группы, состоящей из сорбита, маннита, EMDEX и крахмала. В одном варианте осуществления носителем является маннит (например, MANNOGEM) или микрокристаллическая целлюлоза (например, PROSOLV, CELPHERE, сферы CELPHERE).

Низкодозированные составы настоящего изобретения содержат не более 10 мг на стандартную дозу пептида-агониста GCC. Оставшаяся часть состава состоит из носителя и одного или более необязательных наполнителей. В одном варианте осуществления количество носителя составляет по меньшей мере 90% от общего веса состава. В другом варианте осуществления количество носителя составляет по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% от общего веса состава. В одном варианте осуществления количество носителя находится между 90 и 99,9% от общего веса состава. В одном варианте осуществления один или более необязательных наполнителей включает агент, вызывающий дезинтеграцию, который присутствует в количестве от 1 до 5% от общего веса состава. В одном варианте осуществления один или более необязательных наполнителей включает смазывающее вещество, которое присутствует в

концентрации от 0,02 до 5% от общего веса состава. В одном варианте осуществления один или более необязательных наполнителей включает аминокислоту, такую как аргинин, лейцин, изолейцин, валин, гистидин, фенилаланин, аланин, глютаминовая кислота, аспарагиновая кислота, глютамин, метионин, аспарагин, тирозин, треонин, триптофан или глицин, которая присутствует в количестве от 0,1 до 4% (например, 0,1-1%) от общего веса состава. В одном варианте осуществления молярное соотношение между аминокислотой и пептидом-агонистом GCC составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 30:1 или от приблизительно 2:1 до приблизительно 20:1 (например, 5:1). В одном варианте осуществления один или более необязательных наполнителей включает стабилизатор, такой как соль двухвалентного катиона, конкретнее водорастворимая соль двухвалентного катиона (например, хлорид кальция, хлорид магния, хлорид цинка, хлорид марганца или аскорбат кальция), которая присутствует в количестве от 0,1 до 12% (например, 0,1-4%) от общего веса состава. В одном варианте осуществления молярное соотношение между солью и пептидом-агонистом GCC составляет от приблизительно 5:1 до приблизительно 20:1 (например, 10:1).

Составы могут содержать другие необходимые добавки, в том числе, например, лактозу, глюкозу, фруктозу, галактозу, трегалозу, сахарозу, мальтозу, рафинозу, мальтит, меллицитозу, стахиозу, лактит, палатинит, крахмал, ксилит, маннит, миоинозит и т.п. и их гидраты, и аминокислоты, например аланин, глицин и бетаин, и полипептиды и белки, например яичный белок.

Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых носителей и наполнителей включают, но без ограничения, связующие вещества, наполнители, агенты, вызывающие дезинтеграцию, смазывающие вещества, противомикробные средства, антиоксидант и покровные вещества, такие как связующие вещества: кукурузный крахмал, картофельный крахмал, другие крахмалы, желатин, природные и синтетические смолы, такие как аравийская камедь, ксантановая камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразная трагакантовая камедь, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза), поливинилпирролидон (например, повидон, кросповидон, коповидон и т.д.), метилцеллюлоза, Methocel, пептизированный крахмал (например, STARCH 1500® и STARCH 1500 LM®, продаваемый Colorcon, Ltd.), гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (FMC Corporation, Marcus Hook, PA, США), Emdex, Plasdone или их смеси, наполнители: тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), дикальцийортофосфат, трикальцийфосфат, сульфат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза, декстраты, каолин, маннит, кремниевая кислота, сорбит, крахмал, пептизированный крахмал, декстроза, фруктоза, мед, ангидрат лактозы, моногидрат лактозы, лактоза и аспартам, лактоза и целлюлоза, лактоза и микрокристаллическая целлюлоза, мальтодекстрин, мальтоза, маннит, микрокристаллическая целлюлоза и гуаровая камедь, меласса, сахароза или их смеси; вызывающие дезинтеграцию агенты: агар-агар, альгиновая кислота, карбонат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармелоза натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия гликолят крахмала (такой как Explotab), картофельный или маниоковый крахмал, другие крахмалы, пептизированный крахмал, глины, другие альгины, другие целлюлозы, смолы (вроде геллановой камеди), низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, полипласдон или их смеси; смазывающие вещества: стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, компритол, стеариновая кислота, натрия лаурилсульфат, натрия стеарилфумарат (такой как Pruv), смазывающее вещество в виде жирных кислот на основе растений, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар, силикагель Syloid (AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD, США), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (Deaussa Co., Plano, TX, США), пирогенный кремнезем (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA, США) или их смеси; антикомкователи: силикат кальция, силикат магния, диоксид кремния, диоксид кремния коллоидный, тальк или их смеси; противомикробные средства: бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойная кислота, бензиловый спирт, бутилпарабен, цетилпиридиния хлорид, крезол, хлорбутанол, дегидроуксусная кислота, этилпарабен, метилпарабен, фенол, фенилэтиловый спирт, феноксиэтанол, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, сорбат калия, пропилпарабен, бензоат натрия, дегидроацетат натрия, пропионат натрия, сорбиновая кислота, тимерсол, тимол или их смеси; антиоксиданты: аскорбиновая кислота, ВНА, ВНТ, EDTA или их смеси; и покровные вещества: натрий-карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы, этилцеллюлоза, желатин, фармацевтическая глазурь, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, метилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, поливинилацетата фталат, шеллак, сахароза, диоксид титана, карнаубский воск, микрокристаллический воск, геллановая камедь, мальтодекстрин, метакрилаты, микрокристаллическая целлюлоза и каррагинин или их смеси.

Состав может также включать другие наполнители и их классы, в том числе, но без ограничения, Pluronic®, полоксамеры (такие как Lutrol® и полоксамер 188), аскорбиновую кислоту, глутатион, ингибиторы протеаз (например, соевый ингибитор трипсина, органические кислоты), снижающие pH агенты,

крема и лосьоны (вроде мальтодекстрина и каррагининов); материалы для жевательных таблеток (вроде декстрозы, фруктозы, моногидрата лактозы, лактозы и аспартама, лактозы и целлюлозы, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы и гуаровой камеди, сорбита кристаллического); средства для парентерального применения (вроде маннита и повидона); пластификаторы (вроде дибутилсебаката, пластификаторов для покрытия, поливинилацетата фталата); порошковые смазывающие вещества (вроде глицерилбехената); мягкие желатиновые капсулы (вроде особого раствора сорбита); сферы для покрытия (вроде сахарных сфер); агенты для сферонизации (вроде глицерилбехената и микрокристаллической целлюлозы); суспендирующие/гелеобразующие агенты (вроде каррагинина, желлановой камеди, маннита, микрокристаллической целлюлозы, повидона, натрия гликолята крахмала, ксантановой камеди); подсластители (вроде аспартама, аспартама и лактозы, декстрозы, фруктозы, меда, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, мелассы, сорбита кристаллического, особого раствора сорбита, сахарозы); агенты для влажной грануляции (вроде карбоната кальция, безводной лактозы, моногидрата лактозы, мальтодекстрина, маннита, микрокристаллической целлюлозы, повидона, крахмала), жженный сахар, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, вишнево-сливочный ароматизатор и вишневый ароматизатор, безводную лимонную кислоту, лимонную кислоту, кондитерский сахар, D&C красный № 33, D&C желтый № 10 Aluminum Lake, динатрия эдетат, этиловый спирт 15%, FD&C желтый № 6 Aluminum Lake, FD&C синий № 1 Aluminum Lake, FD&C синий № 1, FD&C синий № 2 Aluminum Lake, FD&C зеленый № 3, FD&C красный № 40, FD&C желтый № 6 Aluminum Lake, FD&C желтый № 6, FD&C желтый № 10, глицеролпальмитостеарат, глицерилмоностеарат, индигокармин, лецитин, маннит, метил- и пропилпарабены, моноаммония глицерризинат, природный и искусственный апельсиновые ароматизатор, фармацевтическая глазурь, полоксамер 188, полидекстрозу, полисорбат 20, полисорбат 80, поливидон, пептизированный кукурузный крахмал, пептизированный крахмал, красную окись железа, сахарин натрия, натрий-карбоксиметилэфир, хлорид натрия, цитрат натрия, фосфат натрия, клубничный ароматизатор, синтетическую черную окись железа, синтетическую красную окись железа, диоксид титана и белый воск.

Твердые лекарственные формы для перорального применения могут быть необязательно обработаны с использованием систем покрытия (например, системы фиксированного пленочного покрытия Opadry®, например, Opadry® синий (OY-LS-20921), Opadry® белый (YS-2-7063), Opadry® белый (YS-1-7040) и черной краски (S-1-8 106).

Агенты или в их свободной форме, или в виде соли могут быть объединены с полимером, таким как сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), сополимер (I) молочной, гликолевой и винной кислот (P(I)LGT) (WO 01/12233), полигликолевая кислота (патент США № 3773919), полимолочная кислота (патент США № 4767628), поли-ε-капролактон и полиалкиленоксид (US 20030068384) для создания состава с длительным высвобождением. Другие составы с длительным высвобождением и полимеры для применения в композициях и способах настоящего изобретения описаны в EP 0467389 A2, WO 93/24150, патенте США № 5612052, WO 97/40085, WO 03/075887, WO 01/01964A2, патенте США № 5922356, WO 94/155587, WO 02/074247A2, WO 98/25642, патентах США №№ 5968895, 6180608, US 20030171296, US 20020176841, 5672659, 5893985, 5134122, 5192741, 5192741, 4668506, 4713244, 5445832, 4931279, 5980945, WO 02/058672, WO 97/26015, WO 97/04744 и US 20020019446. В таких составах с длительным высвобождением микрочастицы (Delie and Blanco-Prieto 2005 Molecule 10: 65-80) полипептида объединены с микрочастицами полимера. В патенте США № 601101 и в WO 94/06452 описывается состав с длительным высвобождением, привнося или полиэтиленгликоли (т.е. ПЭГ 300 и ПЭГ 400), или триацетин. В WO 03/053401 описывается состав, который может и увеличить биодоступность, и обеспечить контролируемое высвобождение агента в желудочно-кишечном тракте. В WO 02/38129, EP 326151, патенте США № 5236704, WO 02/30398, WO 98/13029; US 20030064105, US 20030138488A1, US 20030216307A1, патенте США № 6667060, WO 01/49249, WO 01/49311, WO 01/49249, WO 01/49311 и патенте США № 5877224 описаны дополнительные составы с контролируемым высвобождением, материалы этих составов могут включать те, которые описаны в WO 04041195 (в том числе защитное и энтеросолюбильное покрытие, описываемое здесь), и чувствительные к pH покрытия, которые осуществляют доставку в ободочную кишку, в том числе те, которые описаны в патенте США № 4910021 и WO 9001329. В патенте США № 4910021 описывается использование чувствительного к pH материала для покрытия капсулы. В WO 9001329 описывается использование чувствительных к pH покрытий на сферах, содержащих кислоту, причем кислота в ядре сферы пролонгирует растворение чувствительного к pH покрытия. В патенте США № 5175003 описывается смесь полимеров с двойным механизмом действия, состоящая из чувствительных к pH энтеросолюбильных материалов и пленкообразующих пластификаторов, способных придать энтеросолюбильным материалам проницаемость, для применения в системах доставки лекарственных средств; матричная гранула, состоящая из смеси полимеров с двойным механизмом действия, пропитанной лекарственным средством и иногда покрывающей фармацевтически нейтральное ядро; покрытая оболочкой гранула, включающая матричную гранулу, покрытую оболочкой из смеси полимеров с двойным механизмом действия с тем же или отличным составом; и фармацевтическая лекарственная форма, содержащая матричные гранулы. Матричная гранула высвобождает кислоторастворимые лекарственные средства в результате диффузии при кислом pH и в результате дезинтеграции

при уровнях pH, составляющих номинально приблизительно 5,0 или выше.

Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, могут быть включены в состав pH-запускаемых систем для направленного контролируемого высвобождения, описанных в WO 04052339. Описываемые здесь агенты могут включены в состав в соответствии с методологией, описанной в любой(ом) из WO 03105812 (экструдированные гидратируемые полимеры); WO 0243767 (расщепляемые ферментами мембранные транслокаторы); WO 03007913 и WO 03086297 (мукоадгезивные системы); WO 02072075 (двухслойный состав, включающий снижающий pH агент и усилитель всасывания); WO 04064769 (амидированные полипептиды); WO 05063156 (суспензия твердое тело-жидкость с псевдотропными и/или тиксотропными свойствами при плавлении); WO 03035029 и WO 03035041 (подверженные эрозии, сохраняющиеся в желудке лекарственные формы); патентах США №№ 5007790 и 5972389 (лекарственные формы с длительным высвобождением); WO 04112711 (композиции с отсроченным высвобождением для перорального применения); WO 05027878, WO 02072033 и WO 02072034 (композиции с отсроченным высвобождением с природной или синтетической смолой); WO 05030182 (составы с контролируемым высвобождением с возрастающей скоростью высвобождения); WO 05048998 (система микрокапсулирования); патенте США № 5952314 (биополимер); патенте США № 5108758 (доставка стеклообразной матрицы амилозного типа); патенте США № 5840860 (доставка на основе модифицированного крахмала), JP 10324642 (система доставки, включающая хитозан и устойчивый к желудочному соку материал, такой как глиадин пшеницы или зеин); патентах США №№ 5866619 и 6368629 (сахаридсодержащий полимер); патенте США № 6531152 (описывается система доставки лекарственного средства, содержащая водорастворимое ядро (пектинат Са или другие нерастворимые в воде полимеры) и внешнее покрытие, которое разрывается (например, гидрофобный полимер-Eudragit)); патентах США №№ 6234464; 6403130 (покрытие полимером, содержащим казеин и высокометоксилированный пектин); WO 0174175 (продукт реакция Майяра); WO 05063206 (увеличивающий растворимость состав); WO 04019872 (переносящие гибридные белки).

Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, могут быть включены в состав, используя технологию систем удержания в желудочно-кишечном тракте (GIREС; Merriон Pharmaceuticals). GIREС включает лекарственную форму с контролируемым высвобождением внутри надуваемого мешка, который размещен в лекарственной капсуле для перорального введения. Оболочка капсулы может представлять собой НРМС оболочку капсулы или желатиновую оболочку капсулы. После растворения капсулы газогенерирующая система надувает мешок в желудке, где он сохраняется в течение 16-24 ч, все время высвобождая описываемые здесь агенты.

Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, могут быть также включены в состав, используя технологию многоматричных систем (ММХ).

Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, могут быть включены в состав осмотического устройства, в том числе тех, которые описаны в патентах США №№ 4503030, 5609590 и 5358502. В патенте США № 4503030 описывается осмотическое устройство для освобождения лекарственного средства в определенных областях pH желудочно-кишечного тракта. Конкретнее, настоящее изобретение относится к осмотическому устройству, включающему стенку, созданную из полупроницаемой, чувствительной к pH композиции, которая окружает компартмент, содержащий лекарственное средство, с проходом через стенку, соединяющим внешнюю область устройства с компартментом. Устройство доставляет лекарственное средство с контролируемой скоростью в область желудочно-кишечного тракта, имеющую pH ниже 3,5, и устройство саморазрушается и высвобождает все свое лекарственное средство в области желудочно-кишечного тракта, имеющей pH выше 3,5, в силу чего обеспечивается общая доступность для всасывания лекарственного средства. В патентах США №№ 5609590 и 5358502 описывается осмотически разрывающееся устройство для освобождения целебного средства в водной среде. Устройство включает целебное средство и осмотически эффективное растворенное вещество, окруженные, по меньшей мере, частично полупроницаемой оболочкой. Целебное средство может также функционировать как осмотически эффективное растворенное вещество. Полупроницаемая оболочка проницаема для воды и, по существу, непроницаема для целебного средства и осмотически эффективного растворенного вещества. Пусковое средство присоединено к полупроницаемой оболочке (например, соединяет две половины капсулы). Пусковое средство активируется при pH от 3 до 9 и запускает конечную, но внезапную, доставку целебного средства. Эти устройства делают возможной pH-запускаемое высвобождение из ядра, содержащего целебное средство, в виде ударной дозы в результате осмотического разрыва.

В одном варианте осуществления состав содержит пептид-агонист GCC, маннит, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, натрия гликолят крахмала и натрия стеарилфумарат. Агонист GCC присутствует в концентрации, составляющей менее 5% в весовом отношении, менее 4% в весовом отношении, менее 3% в весовом отношении, менее 2% в весовом отношении, менее 1% в весовом отношении, менее 0,5% в весовом отношении или менее 0,25% в весовом отношении. В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист GCC присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 0,23% в весовом отношении. Пептидом-агонистом GCC является предпочтительно SEQ NO: 1 или SEQ NO: 9. Маннит присутствует в концентрации, составляющей по меньшей мере 60% в весовом отношении, по меньшей мере 65% в весовом отношении, по меньшей мере 70% в весовом отношении, по мень-

меньшей мере 0,1% в весовом отношении, по меньшей мере 0,15% в весовом отношении, по меньшей мере 0,2% в весовом отношении или по меньшей мере 0,25% в весовом отношении. В некоторых вариантах осуществления концентрация стеарата магния составляет приблизительно 0,25% в весовом отношении.

1.2. Агонисты GCC.

Агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения связываются с гуанилатциклазой C и стимулируют внутриклеточную продукцию cGMP. Необязательно агонисты GCC индуцируют апоптоз и ингибируют пролиферацию эпителиальных клеток. Термин "гуанилатциклаза C" относится к трансмембранной форме гуанилатциклазы, которая функционирует как рецептор в кишечнике для пептидов термостабильных токсинов (ST), которые секретируются кишечными бактериями. Гуанилатциклаза C является также рецептором для встречающихся в природе пептидов гуанилина и урогуанилина. Вероятность того, что могут существовать различные рецепторы для каждого из этих пептидов, не была исключена. Следовательно, термин "гуанилатциклаза C" может также охватывать класс трансмембранных рецепторов гуанилатциклаз, представленных на эпителиальных клетках, выстилающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Термин "агонист GCC" относится и к пептидам, и к не являющимся пептидами соединениям, например, которые связываются с гуанилатциклазой C кишечника и стимулируют внутриклеточную продукцию cGMP. Если агонистом GCC является пептид, термин охватывает биологически активные фрагменты таких пептидов и пропептиды, которые связываются с гуанилатциклазой C и стимулируют внутриклеточную продукцию cGMP.

Предпочтительно, когда агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения стимулируют внутриклеточную продукцию cGMP на более высоких уровнях, чем встречающиеся в природе агонисты GCC, такие как урогуанилин, гуанилин и пептиды ST. В некоторых вариантах осуществления агонисты GCC стимулируют внутриклеточную продукцию cGMP на более высоких уровнях, чем пептид, обозначенный SP-304 (SEQ ID NO: 1). В конкретных вариантах осуществления агонист GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения стимулирует больше на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 90% или более внутриклеточного cGMP, чем урогуанилин, гуанилин, лимфогуанилин, линаклогид, пептиды ST- или SP-304. Термины "индуцируют" или "стимулируют" используются взаимозаменяемо на всем протяжении этого описания.

Предпочтительно, когда агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения более стабильны, чем встречающиеся в природе агонисты GCC, такие как урогуанилин, гуанилин и пептиды ST. В некоторых вариантах осуществления агонисты GCC более стабильны, чем пептид, обозначенный SP-304. "Стабильность" в этом контексте относится к устойчивости к деградации в желудочно-кишечном соке и/или кишечном соке (или желудочно-кишечном соке и/или кишечном соке после стимуляции их выделения) по сравнению со ссылочным пептидом. Например, агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения предпочтительно подвергаются деградации меньше на 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 90% или более, чем встречающиеся в природе агонисты GCC и/или SP-304.

Предпочтительно агонистами GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения являются пептиды. В некоторых вариантах осуществления длина пептида-агониста GCC составляет менее 30 аминокислот. В конкретных вариантах осуществления длина пептида-агониста GCC равна или составляет менее 30, 25, 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 5 аминокислот. Примеры пептидов-агонистов GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения включают те, которые описаны в заявках на патенты США с серийными № 12/133344, поданной 4 июня 2008 г.; 12/478505, поданной 4 июня 2009 г.; 12/478511, поданной 4 июня 2009 г.; 12/504288, поданной 16 июля 2009 г.; и предварительных заявках на патенты США с серийными № 60/933194, поданной 4 июня 2007 г.; 61/058888, поданной 4 июня 2008 г.; 61/058892, поданной 4 июня 2008 г.; и 61/081289, поданной 16 июля 2008 г., каждая из которых включена сюда посредством ссылки в ее полном объеме.

Конкретные примеры пептидов-агонистов GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения включают те, которые описаны в табл. I-VII ниже. Используемые в табл. I-VII термины "PEG3" или "ЗРЕГ" относятся к полиэтиленгликолю, такому как аминоэтилоксиэтилоксиуксусная кислота (AeeA) и ее полимерам. Термин "X_{aa}" относится к любой природной или неприродной аминокислоте или аналогу аминокислоты. Термин "M_{aa}" относится к цистеину (Cys), пеницилламину (Pen), гомоцистеину или 3-меркаптопролину. Термин "X_{aan1}", как подразумевается, обозначает аминокислотную последовательность из любой природной или неприродной аминокислоты или аналога аминокислоты, длина которой составляет один, два или три остатка; "X_{aan2}", как подразумевается, обозначает аминокислотную последовательность, длина которой составляет нуль или один остаток; и "X_{aan3}", как подразумевается, обозначает аминокислотную последовательность, длина которой составляет нуль, один, два, три, четыре, пять или шесть остатков. Кроме того, любая аминокислота, представленная X_{aan}, X_{aan1}, X_{aan2} или X_{aan3}, может быть L-аминокислотой, D-аминокислотой, метилированной аминокислотой или любой их комбинацией. Необязательно любой пептид-агонист GCC, представленный формулами I-XX в таблицах, может содержать один или более полиэтиленгликолевых остатков на N-конце, C-конце или на обоих

концах.

В некоторых вариантах осуществления состав агониста GCC настоящего изобретения включает пептид, выбираемый из SEQ ID NO: 1-249, последовательности которых представлены ниже в табл. I-VII. В одном варианте осуществления состав агониста GCC включает пептид, определяемый SEQ ID NO: 1, 8, 9, 55 или 56.

В некоторых вариантах осуществления состав агониста GCC настоящего изобретения включает пептид, который, по существу, эквивалентен пептиду, выбираемую из SEQ ID NO: 1-249. Термин "по существу, эквивалентный" относится к пептиду, который имеет аминокислотную последовательность, эквивалентную таковой связывающего домена, причем некоторые остатки могут быть делетированы или замещены другими аминокислотами без уменьшения способности пептида к связыванию с рецептором гуанилатциклазой в кишечнике и стимуляции транспорт жидкости и электролитов.

1.2.1. Пептиды-агонисты GCC.

В предпочтительном варианте осуществления агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения являются пептидными агонистами GCC. В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC являются аналогами урогуанилина или пептида бактериального ST. Урогуанилин является циркулирующим пептидным гормоном с натрийуретической активностью. Пептид ST является членом семейства термостабильных токсинов (пептидов ST), секретируемых патогенными штаммами *E. coli* и другими кишечными бактериями, которые активируют рецептор гуанилатциклазу и являются причиной секреторной диареи. В отличие от пептидов бактериальных ST связывание урогуанилина с рецептором гуанилатциклазой зависит от физиологического pH пищеварительного тракта. По этой причине предполагается, что урогуанилин регулирует транспорт жидкости и электролитов pH-зависимым образом и без вызова тяжелой диареи.

Пептиды-агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения могут быть полимерами L-аминокислот, D-аминокислот или комбинации и тех, и других. Например, в различных вариантах осуществления пептиды являются D ретроинверсопептидами. Термин "ретроинверсоизомер" относится к изомеру линейного пептида, в котором направление последовательности является обратным, а хиральность каждого аминокислотного остатка является инвертированной. Смотрите, например, Jameson et al., *Nature*, 368, 744-746 (1994); Brady et al., *Nature*, 368, 692-693 (1994). Конечным результатом объединения D-энантиомеров и обратного синтеза является то, что положения карбонильной группы и аминогруппы в каждой амидной связи переставляются, в то время как положение групп боковой цепи у каждого альфа-углерода сохраняется. Кроме особо оговоренных случаев, предлагается, что любая конкретная L-аминокислотная последовательность настоящего изобретения может быть превращена в D ретроинверсопептид посредством синтеза обратной последовательности для соответствующей природной L-аминокислотной последовательности.

Пептиды-агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения способны индуцировать внутриклеточную продукцию cGMP в клетках и тканях, экспрессирующих гуанилатциклазу C. В некоторых вариантах осуществления пептид-агонист GCC стимулирует больше на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 90% или более внутриклеточного cGMP, чем встречающиеся в природе агонисты GCC, такие как урогуанилин, гуанилин или пептиды ST. Необязательно пептид-агонист GCC стимулирует больше на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 90% или более внутриклеточного cGMP, чем SP-304 (SEQ ID NO: 1). В дальнейших вариантах осуществления пептид-агонист GCC стимулирует апоптоз, например запрограммированную гибель клеток, или активирует регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR).

В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения более стабильны, чем встречающиеся в природе агонисты GCC и/или SP-304 (SEQ ID NO: 1), SP-339 (линаклотид) (SEQ ID NO: 55) или SP-340 (SEQ ID NO: 56). Например, пептид-агонист GCC подвергается деградации меньше на 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 90% или более, чем встречающиеся в природе агонисты GCC и/или SP-304, SP-339 (линаклотид) или SP-340. В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC для применения в составах и способах настоящего изобретения более стабильны к протеолитической деградации, чем встречающиеся в природе агонисты GCC и/или SP-304 (SEQ ID NO: 1), SP-339 (линаклотид) (SEQ ID NO: 55) или SP-340 (SEQ ID NO: 56). В одном варианте осуществления пептид-агонист GCC подвергают ПЭГилированию, чтобы сделать пептиды более устойчивыми к протеолизу под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. В предпочтительном варианте осуществления пептид-агонист GCC подвергают ПЭГилированию за счет группы аминоэтилоксиэтилоксиуксусной кислоты (Aeea) на его C-конце, на его N-конце или на обоих концах.

Конкретные примеры пептидов-агонистов GCC, которые могут использоваться в способах и составах настоящего изобретения, включают пептид, выбираемый из группы, определяемой SEQ ID NO: 1-249.

В одном варианте осуществления пептидом-агонистом GCC является пептид, имеющий аминокислотную последовательность любой одной из формул X-XVII (например, SEQ ID NO: 87-98).

В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC включают пептиды, имеющие аминокислотную последовательность формулы I, причем по меньшей мере одной аминокислотой формулы I

аминокислотную последовательность формулы XVIII. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 1 формулы XVIII является глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, глутамин или лизин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положениях 2 и 3 формулы XVIII является глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 5 является глутаминовая кислота. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 6 формулы XVIII является изолейцин, валин, серин, треонин или тирозин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 8 формулы XVIII является валин или изолейцин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 9 формулы XVIII является аспарагин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 10 формулы XVIII является валин или метионин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 11 формулы XVIII является аланин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 13 формулы XVIII является треонин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 14 формулы XVIII является глицин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 16 формулы XVIII является лейцин, серин или треонин.

В альтернативных вариантах осуществления пептиды-агонисты GCS включают пептиды, содержащие аминокислотную последовательность формулы XIX. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 1 формулы XIX является серин или аспарагин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 2 формулы XIX является гистидин или аспарагиновая кислота. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 3 формулы XIX является треонин или глутаминовая кислота. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 5 формулы XIX является глутаминовая кислота. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 6 формулы XIX является изолейцин, лейцин, валин или тирозин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 8, 10, 11 или 13 формулы XIX является аланин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 9 формулы XIX является аспарагин или фенилаланин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 14 формулы XIX является глицин.

В дальнейших вариантах осуществления пептиды-агонисты GCS включают пептиды, содержащие аминокислотную последовательность формулы XX. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 1 формулы XX является глутамин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 2 или 3 формулы XX является глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 5 формулы XX является глутаминовая кислота. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 6 формулы XX является треонин, глутамин, тирозин, изолейцин или лейцин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 8 формулы XX является изолейцин или валин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 9 формулы XX является аспарагин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 10 формулы XX является метионин или валин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 11 формулы XX является аланин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 13 формулы XX является треонин. Предпочтительно, когда аминокислотой в положении 15 формулы XX является тирозин. Необязательно аминокислота в положении 15 формулы XX имеет длину в две аминокислоты и представляет собой цистеин (Cys), пеницилламин (Pen), гомоцистеин или 3-меркаптопролин и серин, лейцин или треонин.

В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислот пептидов-агонистов GCS заменена не встречающейся в природе аминокислотой или аналогом встречающейся или не встречающейся в природе аминокислоты. Такие аминокислоты и аналоги аминокислот известны в данной области техники. Смотрите, например, Hunt, "The Non-Protein Amino Acids," in Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Barrett, Chapman and Hall, 1985. В некоторых вариантах осуществления аминокислота заменена на встречающуюся в природе заменимую аминокислоту, например таурин. Неограничивающие примеры встречающихся в природе аминокислот, которые могут быть замены небелковыми аминокислотами, включают следующие: (1) ароматическая аминокислота может быть замена 3,4-дигидрокси-L-фенилаланином, 3-йод-L-тирозином, трийодтиронином, L-тироксеном, фенилглицином (Phg) или нор-тирозином (норTyr); (2) Phg и норTyr и другие аминокислоты, в том числе Phe и Tyr, могут быть замещены с использованием, например, галогена, -CH₃, -OH, -CH₂NH₂, -C(O)H, -CH₂CH₃, -CN, -CH₂CH₂CH₃, -SH или другой группы; (3) остаток глутамина может быть заменен на гамма-гидрокси-Glu или гамма-карбоксо-Glu; (4) остаток тирозина может быть заменен альфа-замещенной аминокислотой, такой как L-альфа-метилфенилаланин, или аналогами, такими как 3-амино-Tyr; Tyr(CH₃); Tyr(PO₃(CH₃)₂); Tyr(SO₃H); бета-циклогексил-Ala; бета-(1-циклопентенил)-Ala; бета-циклопентил-Ala; бета-циклопропил-Ala; бета-хинолил-Ala; бета-(2-тиазолил)-Ala; бета-(триазол-1-ил)-Ala; бета-(2-пиридил)-Ala; бета-(3-пиридил)-Ala; амино-Phe; фтор-Phe; циклогексил-Gly; tBu-Gly; бета-(3-бензотиенил)-Ala; бета-(2-тиенил)-Ala; 5-метил-Trp и альфа-метил-Trp; (5) остатки пролина могут быть заменены гомоPro (L-пипеколиновой кислотой); гидрокси-Pro; 3,4-дегидро-Pro; 4-фтор-Pro; или альфа-метил-Pro или подвергнутым N(альфа)-C(альфа)-циклизации аминокислотным аналогом со структурой: n=0, 1, 2, 3; и (6) остатки аланина могут быть заменены альфа-замещенной или N-метилированной аминокислотой, такой как альфа-аминоизомасляная кислота (aib), L/D-альфа-этилаланин (L/D-изовалин), L/D-метилвалин или L/D-альфа-метиллейцин, или не природной аминокислотой, такой как бета-фтор-Ala. Аланин может быть также замещенным с использованием n=0, 1, 2, 3. Остатки глицина могут быть заменены альфа-аминоизомасляной кислотой (aib) или L/D-альфа-этилаланином (L/D-изовалином).

Дальнейшие примеры неприродных аминокислот включают неприродный аналог тирозина; неприродный аналог глутамина; неприродный аналог фенилаланина; неприродный аналог серина; неприродный аналог треонина; алкил-, арил-, ацил-, азидо-, циано-, галоген-, гидразин-, гидразин-, гидроксил-, алкенил-, алкинил-, простая эфирная группа-, тиол-, сульфонил-, селено-, сложноэфирная группа-, тиокислота-, борат-, боронат-, фосфо-, фосфоно-, фосфин-, гетероциклическая группа, энон-, имин-, альдегид-, гидроксилламин-, кето- или аминозамещенную аминокислоту или любую их комбинацию; аминокислоту с фотоактивируемым сшиванием; спин-меченую аминокислоту; флуоресцентную аминокислоту; аминокислоту с новой функциональной группой; аминокислоту, которая ковалентно или нековалентно взаимодействует с другой молекулой; металлсвязывающую аминокислоту; аминокислоту, которая является амидированной в положении, которое не является в природе амидированным, металлосодержащую аминокислоту; радиоактивную аминокислоту; фотоактивированную и/или подвергаемую фотоизомеризации аминокислоту; содержащую биотин или аналог биотина аминокислоту; гликозилированную или углеводмодифицированную аминокислоту; кетосодержащую аминокислоту; аминокислоты, включающие полиэтиленгликоль или полиэфир; замещенную тяжелым атомом аминокислоту (например, аминокислоту, содержащую дейтерий, тритий, ^{13}C , ^{15}N или ^{18}O); химически расщепляемую или фоторазрушаемую аминокислоту; аминокислоту с удлиненной боковой цепью; аминокислоту, содержащую токсичную группу; сахарзамещенную аминокислоту, например сахарзамещенный серин или т.п.; связанную с углеводом, сахарсодержащую аминокислоту; редоксактивную аминокислоту; α -гидроксисодержащую аминокислоту; содержащую аминотиокислоту аминокислоту; α,α -дизамещенную аминокислоту; β -аминокислоту; циклическую аминокислоту, отличную от пролина; O-метил-L-тирозин; L-3-(2-нафтил)аланин; 3-метил-фенилаланин; п-ацетил-L-фенилаланин; O-4-аллил-L-тирозин; 4-пропил-L-тирозин; три-O-ацетил-GlcNAc- β -серин; L-допу; фторсодержащий фенилаланин; изопропил-L-фенилаланин; п-азидо-L-фенилаланин; п-ацил-L-фенилаланин; п-бензоил-L-фенилаланин; L-фосфосерин; фосфоносерин; фосфотирозин; п-йодфенилаланин; 4-фторфенилглицин; п-бромфенилаланин; п-амино-L-фенилаланин; изопропил-L-фенилаланин; L-3-(2-нафтил)аланин; D-3-(2-нафтил)аланин (dNal); амино-, изопропил- или O-аллилсодержащие аналоги фенилаланина; допу, O-метил-L-тирозин; гликозилированную аминокислоту; п-(пропаргилокси)фенилаланин; диметиллизин; гидроксипролин; меркаптопропионовую кислоту; метиллизин; 3-нитротирозин; норлейцин; пироглутаминовую кислоту; Z (карбобензоксил); s-ацетиллизин; β -аланин; аминокислотное производное; аминокислотную кислоту (Abu); цитруллин; аминокислотную кислоту; аминокислотное производное; аминокислотную кислоту (AIB); циклогексилаланин; D-циклогексилаланин; гидроксипролин; нитроаргинин; нитрофенилаланин; нитротирозин; норвалин; октагидроиндолкарбоксилат; орнитин (Orn); пеницилламин (PEN); тетрагидроизохинолин; ацетамидометилзащищенные аминокислоты и ПЭГилированные аминокислоты. Дополнительные примеры неприродных аминокислот и аналогов аминокислот можно найти в US 20030108885, US 20030082575, US 20060019347 (параграфах 410-418) и приведенных в них ссылках. Полипептиды настоящего изобретения могут включать дополнительные модификации, в том числе те, которые описаны в US 20060019347, параграфе 589. Приводимые в качестве примера пептиды-агонисты GCC, которые включают не встречающуюся в природе аминокислоту, включают, например, SP-368 и SP-369.

В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC являются циклическими пептидами. Являющиеся агонистами GCC циклические пептиды можно получить с помощью способов, известных в данной области техники. Например, макроциклизацию часто осуществляют посредством образования амидной связи между N- и C-концами пептида, между боковой цепью и N- или C-концом [например, с использованием $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ при pH 8,5] (Samson et al., *Endocrinology*, 137: 5182-5185 (1996)) или между двумя боковыми цепями аминокислоты, такой как цистеин. Смотрите, например, DeGrado, *Adv Protein Chem*, 39: 51-124 (1988). В различных вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC являются [4,12,7,15]бициклами.

В некоторых вариантах осуществления один или более остатков Cys, которые обычно образуют дисульфидную связь в пептиде-агонисте GCC, заменяют гомоцистеином, пеницилламином, 3-меркаптопропиолом (Kolodziej et al., 1996 *Int. J. Pept. Protein Res.* 48:274), β,β -диметилцистеином (Hunt et al., 1993 *Int. J. Pept. Protein Res.* 42: 249) или диаминопропионовой кислотой (Smith et al., 1978 *J. Med. Chem.* 21: 117) для образования альтернативных внутренних сшивок в положениях нормальных дисульфидных связей.

В некоторых вариантах осуществления одну или более дисульфидных связей в пептиде-агонисте GCC заменяют альтернативными ковалентными сшивками, например амидной связью ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{O})\text{CH}_2-$), сложноэфирной связью, тиоэфирной связью, лактамным мостиком, карбамоильной связью, мочевиной связью, тиомочевиной связью, фосфонатной связью, алкильной связью ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), алкенильной связью ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), простой эфирной связью ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ или $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), тиоэфирной связью ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), аминной связью ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$) или тиоамидной связью ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{S})\text{NHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{S})\text{CH}_2-$). Например, Ledu et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci.* 100: 11263-78, 2003) описывают способ создания лактамных и амидных сшивок. Приводимые в качестве примера пептиды-агонисты GCC, кото-

рые включают лактамный мостик, включают, например, SP-370.

В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC имеют одну или более обычных полипептидных связей, замененных альтернативной связью. Такие замены могут увеличить стабильность полипептида. Например, замена полипептидной связи между аминоконцевым остатком и ароматическим остатком (например, Tug, Phe, Trp) альтернативной связью может уменьшить расщепление карбоксипептидазами и может увеличить полупериод существования в пищеварительном тракте. Связи, которые заменяют полипептидные связи, включают ретроинверсосоветь (C(O)-NH вместо NH-C(O)); восстановленную амидную связь (NH-CH₂); тиометиленовую связь (S-CH₂ или CH₂-S); оксометиленовую связь (O-CH₂ или CH₂-O); этиленовую связь (CH₂-CH₂); тиоамидную связь (C(S)-NH); трансолефиновую связь (CH=CH); фторзамещенную трансолефиновую связь (CF=CH); кетометиленовую связь (C(O)-CHR или CHR-C(O), где R представляет собой H или CH₃); и фторкетометиленовую связь (C(O)-CFR или CFR-C(O), где R представляет собой H, или F, или CH₃).

В некоторых вариантах осуществления пептиды-агонисты GCC модифицируют, используя стандартные модификации. Модификации могут встречаться на амино- (N-), карбоксильном (C-) конце, внутри или являться комбинацией любых из предыдущих. В одном аспекте, описываемом здесь, в полипептиде может быть более одного типа модификации. Модификации включают, но без ограничения, ацетилирование, амидирование, биотилирование, циннамоилирование, фарнезилирование, формилирование, миристоилирование, пальмитоилирование, фосфорилирование (Ser, Tug или Thr), стеароилирование, сукцинилирование, сульфурилирование и циклизацию (через дисульфидные мостики или циклизацию за счет амидных групп) и модификацию с использованием Cys3 или Cys5. Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, можно также модифицировать с использованием 2,4-динитрофенила (DNP), DNP-лизин, модификации с использованием 7-амино-4-метилкумарина (AMC), флуоресцеина, NBD (7-нитробенз-2-окса-1,3-диазола), п-нитроанилида, родамина В, EDANS (5-((2-аминоэтил)амино)нафталин-1-сульфокислоты), dabcyf, dabsyl, dansyl, техасского красного, FMOС и Tamra (тетраметилродамина). Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, можно также конъюгировать, например, с полиэтиленгликолем (ПЭГ); алкильными группами (например, C₁-C₂₀ неразветвленными или разветвленными алкильными группами); жирно-кислотными радикалами; комбинациями ПЭГ, алкильных групп и жирно-кислотных радикалов (смотрите патент США № 6309633; Soltero et al., 2001 Innovations in Pharmaceutical Technology 106-110); BSA и KLH (гемоцианином лимфы улитки). Добавление ПЭГ и других полимеров, которые могут использоваться для модификации полипептидов настоящего изобретения, описано в US 2006019347, разделе IX.

Пептид-агонист GCC может также представлять собой производные описываемого здесь пептида-агониста GCC. Например, производное включает гибридные и модифицированные формы пептидов-агонистов GCC, в которых определенные аминокислоты были делетированы или замещены. Модификация может также включать гликозилирование. Предпочтительно, если модификацией является аминокислотная замена, она является консервативной заменой в одном или более положений, которые, как предсказывают, являются несущественными аминокислотными остатками для биологической активности пептида. "Консервативной заменой" является замена, в случае которой аминокислотный остаток заменяют аминокислотным остатком, имеющим схожую боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих схожие боковые цепи, были определены в данной области техники. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

В одном варианте осуществления пептид-агонист GCC, описываемый здесь, подвергают неспецифическому мутагенезу для идентификации мутантов, обладающих биологической активностью.

В одном варианте осуществления пептид-агонист GCC, по существу, гомологичен описываемому здесь пептиду, являющемуся агонистом GCC. Такие, по существу, гомологичные пептиды можно выделить на основании перекрестной реактивности с антителами против пептида-агониста GCC, описываемого здесь.

Дополнительные примеры пептидов-агонистов GCC, которые могут использоваться в способах и составах настоящего изобретения, встречаются в табл. I-VII ниже.

1.2.2. Приготовление пептидов-агонистов GCC.

Пептиды-агонисты GCC можно приготовить, используя принятые в данной области техники методы, такие как молекулярное клонирование, синтез пептидов или сайт-направленный мутагенез.

Синтез пептидов можно выполнить, используя стандартные методы жидкофазного или твердофазного синтеза пептидов или комбинацию обоих методов, в случае которой сегменты синтезируют с использованием твердой фазы и подвергают конденсации в жидкой фазе, в которой пептидная связь возникает через непосредственную конденсацию аминогруппы одной аминокислоты с карбоксильной группой другой аминокислоты с выделением молекулы воды. Для синтеза пептидной связи с помощью непосред-

ственной конденсации, как изложено выше, необходимо подавление реакционноспособного характера аминокислотной группы первой аминокислоты и карбоксильной группы второй аминокислоты. Маскирование замещающих групп должно дать возможность для их легкого удаления, без индукции разрушения лабильной пептидной молекулы.

В случае жидкофазного синтеза широкий ряд методов сочетания и защитных групп может использоваться (смотрите Gross and Meienhofer, eds., "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology," Vol. 1-4 (Academic Press, 1979); Bodansky and Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis," 2d ed. (Springer Verlag, 1994)). Кроме того, возможна промежуточная очистка и линейное увеличение масштаба. Специалистам со средним уровнем компетентности в данной области техники будет понятно, что в случае жидкофазного синтеза необходимо принятие во внимание защитных групп для основной цепи и боковой цепи и способ активации. Кроме того, необходим тщательный отбор сегментов для минимизации рацемизации во время конденсации сегментов. Принимаемым во внимание фактором также является растворимость. В случае твердофазного синтеза пептидов используется нерастворимый полимер для опоры во время органического синтеза. Пептидная цепь на полимерной опоре позволяет использовать простые стадии промывки и фильтрации вместо трудоемких очисток на промежуточных стадиях. Твердофазный синтез пептидов может, как правило, выполняться в соответствии со способом Merrifield et al., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85: 2149, который включает сборку линейной пептидной цепи на полимерной опоре, используя защищенные аминокислоты. В случае твердофазного синтеза пептидов типично используется стратегия с использованием или Boc, или Fmoc, которая хорошо известна в данной области техники.

Специалисты со средним уровнем компетентности в данной области техники специалистам признают, что в случае твердофазного синтеза реакции снятия защиты и сочетания должны идти до конца, а блокирующие боковые цепи группы должны быть стабильны на всем протяжении синтеза. Кроме того, твердофазный синтез является, как правило, наиболее подходящим, когда пептиды должны быть созданы в небольшом масштабе.

Ацетилирование N-конца может выполняться за счет реакции конечного пептида с уксусным ангидридом до отщепления от полимера. C-амидирование выполняют, используя подходящий полимер, такой как метилбензгидриламидная смола, используя Boc технологию.

Альтернативно пептиды-агонисты GCC продуцируют с помощью современных методов клонирования. Например, пептиды-агонисты GCC продуцируют или в бактериях, в том числе, но без ограничения, *E. coli*, или в других существующих системах для продукции полипептидов или белков (например, *Bacillus subtilis*, бакуловирусных экспрессионных системах, используя клетки *Drosophila Sf9*, системах экспрессии в дрожжах или мицелиальных грибах, системах экспрессии в клетках млекопитающих), или они могут быть синтезированы химически. Если пептид-агонист GCC или вариант пептида должен быть продуцирован в бактериях, например *E. coli*, молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид, может также кодировать лидерную последовательность, которая делает возможной секрецию зрелого полипептида из клетки. Таким образом, последовательность, кодирующая полипептид, может включать препоследовательность и пропоследовательность, например, встречающегося в природе бактериального ST полипептида. Секретированный зрелый полипептид можно очистить из культуральной среды.

Последовательность, кодирующую пептид-агонист GCC, описываемый здесь, можно встроить в вектор, способный доставлять и сохранять молекулу нуклеиновой кислоты в бактериальной клетке. Молекулу ДНК можно встроить в автономно реплицирующийся вектор (подходящие векторы включают, например, pGEM3Z и pcDNA3 и их производные). Векторной нуклеиновой кислотой может быть бактериальная или бактериофаговая ДНК, такая как бактериофаг лямбда или M13 и их производные. За конструированием вектора, содержащего нуклеиновую кислоту, описываемую здесь, может следовать трансформация клетки-хозяина, такой как бактерия. Подходящие бактериальные клетки-хозяева включают, но без ограничения, *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas*, *Salmonella*. Генетическая конструкция также включает, помимо кодирующей молекулы нуклеиновой кислоты, элементы, которые делают возможной экспрессию, такие как промотор и регуляторные последовательности. Экспрессионные векторы могут содержать контролирующие транскрипцию последовательности, которые контролируют инициацию транскрипции, такие как промотор, энхансеры и последовательности-репрессоры.

Множество контролирующих транскрипцию последовательностей хорошо известно специалистам в данной области техники. Экспрессионный вектор может также включать регулируемую трансляцию последовательность (например, нетранслируемую 5' последовательность, нетранслируемую 3' последовательность или участок внутренней посадки рибосомы). Вектор может быть способен к автономной репликации или он может интегрироваться в ДНК хозяина для обеспечения стабильности во время продукции полипептида.

Кодирующая белок последовательность, которая включает пептид-агонист GCC, описываемый здесь, может быть также слита с нуклеиновой кислотой, кодирующей аффинную метку полипептида, например глутатион-S-трансферазу (GST), связывающийся с мальтозой E белок A, FLAG-метку, гексагистидин, тус-метку или метку в виде HA вируса гриппа, для облегчения очистки. Слияние с аффинной меткой или репортером соединяет рамку считывания представляющего интерес полипептида с рамкой считывания гена, кодирующего аффинную метку, так что создается трансляционный гибрид.

N11	C4:C12,C7:C15	ΠΠΓ3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -ΠΠΓ3	42
N12	C4:C12,C7:C15	ΠΠΓ3-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	43
N13	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶ -ΠΠΓ3	44
Формула I	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	45
Формула II	C4:C12,C7:C15	Xaa _{n1} -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa _{n2} ¹⁶	46
Формула III	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Glu ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Maa ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2}	47
Формула IV	4:12,7:15	Xaa _{n1} -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa _{n2}	48
Формула V	C4:C12,C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	49
Формула VI	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -X3 ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	50
Формула VII	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Asn ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	51
Формула VIII	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dAsp ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	52
Формула IX	C4:C12,C7:C15	dAsn ¹ -dGlu ² -dGlu ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Cys ⁷ -Xaa ⁸ -Tyr ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -d-Xaa ¹⁶	54

Таблица II

Линаклотид и производные

Название	Положение дисульфидных связей	Структура	SEQ ID NO:
SP-339 (линаклотид)	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	55
SP-340	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	56
SP-349	C1:C6, C2:C10, C5:13	ΠΠΓ3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ -ΠΠΓ3	57
SP-353	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	58
SP-354	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	59
SP-355	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -dTyr ¹⁴	60
SP-357	C1:C6, C2:C10, C5:13	ΠΠΓ3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	61
SP-374	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	62
SP-375	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	63
SP-376	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	64
SP-377	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	65
SP-378	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	66
SP-379	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	67
SP-380	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	68
SP-381	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	69
SP-382	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	70
SP-383	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	71
SP384	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴ -ΠΠΓ3	72
N14	C1:C6, C2:C10, C5:13	ΠΠΓ3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -ΠΠΓ3	73
N15	C1:C6, C2:C10, C5:13	ΠΠΓ3-Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	74
N16	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -ΠΠΓ3	75
N17	C3:C8, C4:C12, C7:15	ΠΠΓ3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -PEG3	76
N18	C3:C8, C4:C12, C7:15	ΠΠΓ3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	77
N19	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ser ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -ΠΠΓ3	78
N20	C3:C8, C4:C12, C7:15	ΠΠΓ3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -ΠΠΓ3	79
N21	C3:C8, C4:C12, C7:15	ΠΠΓ3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	80
N22	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -ΠΠΓ3	81
N23	C3:C8, C4:C12, C7:15	ΠΠΓ3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -ΠΠΓ3	82

N24	C3:C8, C4:C12, C7:15	ПЭГЗ-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	83
N25	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -ПЭГЗ	84
N26	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	85
N27	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -Tyr ¹⁴	86
N28	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Ser ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³ -	87
N29	C1:C6, C2:C10, C5:13	Cys ¹ -Cys ² -Glu ³ -Phe ⁴ -Cys ⁵ -Cys ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Cys ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Cys ¹³	88
N30	1:6, 2:10, 5:13	Pen ¹ -Pen ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³ -Tyr ¹⁴	89
N31	1:6, 2:10, 5:13	Pen ¹ -Pen ² -Glu ³ -Tyr ⁴ -Pen ⁵ -Pen ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Pen ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Pen ¹³	90
Формула X	C9:C14, C10:C18, C13:21	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Tyr ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²²	91
Формула XI	C9:C14, C10:C18, C13:21	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Asn ⁷ -Phe ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Phe ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Xaa ¹⁵ -Xaa ¹⁶ -Xaa ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Xaa ¹⁹ -Xaa ²⁰ -Cys ²¹ -Xaa ²²	92
Формула XII	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	93
Формула XIII	3:8, 4:12, C:15	Asn ¹ -Phe ² -Pen ³ -Cys ⁴ -Xaa ⁵ -Phe ⁶ -Cys ⁷ -Pen ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Cys ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Xaa ¹⁶	94
Формула XIV	3:8, 4:12, 7:15	Asn ¹ -Phe ² -Maa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Maa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶	95
Формула XV	1:6, 2:10, 5:13	Maa ¹ -Maa ² -Glu ³ -Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³ -Tyr ¹⁴	96
Формула XVI	1:6, 2:10, 5:13	Maa ¹ -Maa ² -Glu ³ -Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Asn ⁷ -Pro ⁸ -Ala ⁹ -Maa ¹⁰ -Thr ¹¹ -Gly ¹² -Maa ¹³ -	97
Формула XVII	1:6, 2:10, 5:13	Xaa _{n1} -Maa ¹ -Maa ² -Xaa ³ -Xaa ⁴ -Maa ⁵ -Maa ⁶ -Xaa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Maa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Xaa ¹² -Maa ¹³ -Xaa _{n2}	98

Таблица III

Пептиды GCRA

Название	Положение дисульфидных связей	Структура	SEQ ID NO:
SP-363	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-амид ¹⁶	99
SP-364	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer ¹⁶	100
SP-365	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dSer-амид ¹⁶	101
SP-366	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	102
SP-367	C4:C12, C7:C15	dAsn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr-амид ¹⁶	103
SP-373	C4:C12, C7:C15	Pyglu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dLeu-амид ¹⁶	104
SP-304 di PEG	C4:C12, C7:C15	ПЭГЗ-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -ПЭГЗ	105
SP-304 N-PEG	C4:C12, C7:C15	ПЭГЗ-Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	106
SP-304 C-PEG	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶ -ПЭГЗ	107

Таблица IV

Аналоги SP-304, урогуанилин и аналоги урогуанилина

Название	Положение дисульфидных связей	Структура	SEQ ID NO
Формула XVIII	C4:C12, C7:C15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵ -Xaa ¹⁶	108
Урогуанилин	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	109
N32	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	110
N33	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	111
N34	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	112
N35	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	113
N36	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	114
N37	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	115
N38	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Val ⁸ -Asn ⁹ -Val ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	116

N74	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	151
N75	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	152
N76	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	153
N77	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	154
N78	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	155
N79	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	156
N80	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Leu ¹⁶	157
N81	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	158
N82	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	159
N83	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	160
N84	C4:C12, C7:C15	Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	161
N85	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	162
N86	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	163
N87	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	164
N88	C4:C12, C7:C15	Asp ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	165
N89	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	166
N90	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	167
N91	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	168
N92	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	169
N93	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	170
N94	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	171
N95	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	172
N96	C4:C12, C7:C15	Lys ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	173

Таблица V

Гуанилин и аналоги

Название	Положение дисульфидных связей	Структура	SEQ ID NO
Формула XIX	4:12,7:15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Maa ¹⁵	174
Гуанилин	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Phe ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	175
N97	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	176
N98	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	177
N99	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	178
N100	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	179
N101	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	180
N102	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	181
N103	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	182
N104	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	183
N105	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	184
N106	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	185
N107	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	186

N108	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	187
N109	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	188
N110	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	189
N111	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	190
N112	C4:C12, C7:C15	Ser ¹ -His ² -Thr ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	191
N113	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	192
N114	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	193
N115	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	194
N116	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	195
N117	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	196
N118	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	197
N119	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	198
N120	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	199
N121	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	200
N122	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	201
N123	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	202
N124	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	203
N125	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	204
N126	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	205
N127	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Val ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	206
N128	C4:C12, C7:C15	Asn ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ala ⁸ -Asn ⁹ -Ala ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Ala ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵	207

Таблица VI

Лимфогуанилин и аналоги

Название	Положение дисульфидных связей	Структура	SEQ ID NO
Формула XX	4:12,7:15	Xaa ¹ -Xaa ² -Xaa ³ -Maa ⁴ -Xaa ⁵ -Xaa ⁶ -Maa ⁷ -Xaa ⁸ -Xaa ⁹ -Xaa ¹⁰ -Xaa ¹¹ -Maa ¹² -Xaa ¹³ -Xaa ¹⁴ -Xaa ¹⁵	208
Лимфогуанилин	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Leu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	209
N129	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	210
N130	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	211
N131	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	212
N132	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	213
N133	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	214
N134	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	215
N135	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	216
N136	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	217
N137	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	218
N138	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	219
N139	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	220
N140	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	221
N141	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	222
N142	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	223
N143	C4:C12	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	224
N144	C4:C12	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Tyr ¹⁵	225
N145	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	226
N146	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	227
N147	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	228
N148	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	229

	C7:C15		
N149	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	230
N150	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	231
N151	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	232
N152	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	233
N153	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	234
N154	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	235
N155	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	236
N156	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	237
N157	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	238
N158	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Glu ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	239
N159	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Asp ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	240
N160	C4:C12, C7:C15	Gln ¹ -Glu ² -Asp ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Ile ⁶ -Cys ⁷ -Ile ⁸ -Asn ⁹ -Met ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Ser ¹⁶	241

Таблица VII

Пептиды ST и аналоги

Название	Положение дисульфидных связей	Структура	SEQ ID NO
Пептиды ST	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Ser ² -Ser ³ -Asn ⁴ -Ser ⁵ -Ser ⁶ -Asn ⁷ -Tyr ⁸ -Cys ⁹ -Cys ¹⁰ -Glu ¹¹ -Lys ¹² -Cys ¹³ -Cys ¹⁴ -Asn ¹⁵ -Pro ¹⁶ -Ala ¹⁷ -Cys ¹⁸ -Thr ¹⁹ -Gly ²⁰ -Cys ²¹ -Tyr ²²	242
N161	C3:C8, C4:C12, C7:15	ПЭГ3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -ПЭГ3	243
N162	C3:C8, C4:C12, C7:15	ПЭГ3-Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	244
N163	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶ -ПЭГ3	245
N164	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	246
N165	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	247
N166	C3:C8, C4:C12, C7:15	Asn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -dTyr ¹⁶	248
N167	C3:C8, C4:C12, C7:15	dAsn ¹ -Phe ² -Cys ³ -Cys ⁴ -Glu ⁵ -Tyr ⁶ -Cys ⁷ -Cys ⁸ -Asn ⁹ -Pro ¹⁰ -Ala ¹¹ -Cys ¹² -Thr ¹³ -Gly ¹⁴ -Cys ¹⁵ -Tyr ¹⁶	249

1.3. Способы применения.

Настоящим изобретением предоставляются способы лечения или предупреждения нарушений желудочно-кишечного тракта и способы увеличения сократительной способности желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения субъекту эффективного количества состава агониста GCC. Неограничивающие примеры нарушений желудочно-кишечного тракта, которые можно лечить или предупреждать в соответствии со способами настоящего изобретения, включают синдром раздраженной толстой кишки (IBS), незвенную диспепсию, хроническую псевдонепроходимость кишечника, функциональную диспепсию, псевдонепроходимость ободочной кишки, дуоденогастральный рефлюкс, желудочно-пищеводный рефлюкс (GERD), непроходимость кишечника (например, послеоперационную непроходимость кишечника), парез желудка, изжогу (высокую кислотность в желудочно-кишечном тракте), запор (например, запор, связанный с приемом лекарственных средств, таких как синтетические наркотические составы, лекарственные средства против остеоартрита или лекарственные средства против остеопороза); запор после хирургического вмешательства, запор, связанный с невропатическими нарушениями, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

В одном варианте осуществления настоящим изобретением обеспечиваются способы лечения или

предупреждения нарушений сократительной способности желудочно-кишечного тракта, синдрома раздраженной толстой кишки, функционального нарушения желудочно-кишечного тракта, желудочно-пищеводного рефлюкса, дуоденогастрального рефлюкса, функциональной изжоги, диспепсии, функциональной диспепсии, неязвенной диспепсии, пареза желудка, хронической псевдонепроходимости кишечника, псевдонепроходимости ободочной кишки, ожирения, застойной сердечной недостаточности или доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В одном варианте осуществления настоящим изобретением обеспечиваются способы лечения или предупреждения запора и/или увеличения сократительной способности желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения субъекту эффективного количества состава агониста GCC. Клинически принятые критерии, которые определяют запор, простираются от частоты дефекаций, консистенции фекалий и легкости дефекации. Одним распространенным определением запора является менее трех дефекаций в неделю. Другие определения включают аномально твердый стул или дефекацию, для которой требуется чрезмерное усилие (Schiller 2001 Aliment Pharmacol Ther 15: 749-763). Запор может быть идиопатическим (функциональный запор или гипокинетический запор) или на фоне других причин, включающих неврологические, метаболические или эндокринные нарушения. Эти нарушения включают сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз, гипокальциемию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, повреждения спинного мозга, нейрофиброматоз, автономную невропатию, болезнь Чагаса, болезнь Гиршпрунга и муковисцидоз. Запор может также быть результатом хирургического вмешательства или из-за применения лекарственных средств, таких как анальгетики (вроде синтетических наркотических составов), антигипертензивные средства, противосудорожные средства, антидепрессанты, антиспазматические средства и антипсихотические средства.

В различных вариантах осуществления запор связан с применением терапевтического средства; запор связан с невропатическим нарушением; запор является запором после хирургического вмешательства; запор связан с желудочно-кишечным нарушением; запор является идиопатическим (функциональный запор или гипокинетический запор); запор связан с невропатическим, метаболическим или эндокринным нарушением (например, сахарным диабетом, гипотиреозом, гипертиреозом, гипокальциемией, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, повреждениями спинного мозга, нейрофиброматозом, автономной невропатией, болезнью Чагаса, болезнью Гиршпрунга или муковисцидозом). Запор может также быть результатом хирургического вмешательства или из-за применения лекарственных средств, таких как анальгетики (например, синтетические наркотические составы), антигипертензивные средства, противосудорожные средства, антидепрессанты, антиспазматические средства и антипсихотические средства.

В одном варианте осуществления настоящим изобретением обеспечиваются способы лечения или предупреждения хронического идиопатического запора и увеличения сократительной способности желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения субъекту эффективного количества состава агониста GCC.

Используемый здесь термин "лечение" относится к уменьшению, частичному улучшению, уменьшению интенсивности или ослаблению по меньшей мере одного клинического симптома, связанного с нарушениями желудочно-кишечного тракта, поддаваемыми лечению. Термин "предупреждение" относится к подавлению или отсрочке начала или прогрессирования по меньшей мере одного клинического симптома, связанного с нарушениями желудочно-кишечного тракта, которые предотвращают. Используемый здесь термин "эффективное количество" относится к количеству, которое обеспечивает некоторое улучшение или приносит пользу субъекту. В некоторых вариантах осуществления эффективным количеством является количество, которое обеспечивает некоторое облегчение, ослабление и/или уменьшение по меньшей мере одного клинического симптома нарушения желудочно-кишечного тракта, поддаваемого лечению. В других вариантах осуществления эффективным количеством является количество, которое обеспечивает некоторое подавление или отсрочку начала или прогрессирования по меньшей мере одного клинического симптома, связанного с нарушением желудочно-кишечного тракта, которое предотвращают. Не требуется, чтобы терапевтические эффекты были полными или целебными при условии, что субъекту приносит некоторая польза. Термин "субъект" предпочтительно относится к человеку, но может также относиться к не являющемуся человеком примату или другому млекопитающему, предпочтительно выбираемому из числа мыши, крысы, собаки, кошки, коровы, лошади или свиньи.

Настоящим изобретением также обеспечиваются способы лечения рака желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения субъекту эффективного количества состава агониста GCC. Неограничивающие примеры раков желудочно-кишечного, которые можно лечить в соответствии со способами настоящего изобретения, включают рак желудка, рак пищевода, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак кишечника, рак анального канала, рак печени, рак желчного пузыря или рак ободочной кишки.

Настоящим изобретением также обеспечиваются способы лечения нарушений липидного метаболизма, заболеваний желчевыводящих путей, воспалительных заболеваний, заболеваний легкого, рака, сердечных нарушений, в том числе сердечно-сосудистых нарушений, заболеваний глаз, заболеваний ротовой полости, заболеваний крови, заболеваний печени, заболеваний кожи, заболеваний предстательной

железы, эндокринных нарушений и ожирения.

Нарушения липидного метаболизма включают, но без ограничения, дислипидемию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, ситостеролемию, наследственную гиперхолестеринемию, ксантому, комбинированную гиперлипидемию, дефицит лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, танжерскую болезнь, абеталипопротеинемию, эректильную дисфункцию, жировую дистрофию печени и гепатит.

Заболевания желчевыводящих путей включают заболевания желчного пузыря, такие как, например, желчные конкременты, рак желчного пузыря, холангит или первичный склерозирующий холангит; или заболевания желчных протоков, такие как, например, холецистит, рак желчных протоков или фасциолез.

Воспалительные заболеваний включают воспаление тканей и органов, такое как воспаление почки (например, нефрит), воспаление желудочно-кишечной системы (например, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит); некротизирующий энтероколит (NEC); воспаление поджелудочной железы (например, панкреатит), воспаление легкого (например, бронхит или астма) или воспаление кожи (например, псориаз, экзема).

Заболевания легких включают, например, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и фиброз.

Рак включает процесс образования злокачественной опухоли ткани или органа, в том числе метастазы, такой как, например, желудочно-кишечный рак (например, рак желудка, рак пищевода, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак кишечника, рак анального канала, рак печени, рак желчного пузыря или рак ободочной кишки); рак легкого; рак щитовидной железы; рак кожи (например, меланому); рак ротовой полости; рак мочевых путей (например, рак мочевого пузыря или рак мочеки); рак крови (например, миелому или лейкоз) или рак предстательной железы.

Сердечные нарушения включают, например, застойную сердечную недостаточность, гипертонию с тахикардией, высокий уровень холестерина или высокий уровень триглицеридов. Сердечно-сосудистые нарушения включают, например, аневризму, стенокардию, атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), нарушение мозгового кровообращения, застойную сердечную недостаточность, болезнь коронарных артерий, инфаркт миокарда (сердечный приступ) или болезнь периферических сосудов.

Заболевания печени включают, например, цирроз и фиброз. Кроме того, агонист GCS может также применяться для способствования регенерации печени у пациентов, подвергнутых трансплантации печени. Заболевания глаз включают, например, увеличенное внутриглазное давление, глаукому, сухость глаз, дегенеративные изменения сетчатки, нарушения слезных желез или воспаление глаза. Заболевания кожи включают, например, ксероз. Заболевания ротовой полости включают, например, сухость во рту (ксеростомия), синдром Гужеро-Шегрена, пародонтит (например, периодонтит) или закупоривание или нарушение функции протока слюнной железы. Заболевания предстательной железы включают, например, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН). Эндокринные нарушения включают, например, сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз и муковисцидоз.

1.3.1. Терапевтически эффективные дозы.

Нарушения подвергают лечению, предупреждают или облегчают посредством введения субъекту, например млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективной дозы пептида-агониста GCS. Настоящее изобретение основывается частично на неожиданных результатах клинических испытаний на людях, которые показали, что составы настоящего изобретения терапевтически эффективны в намного более низких дозах, чем предсказывалось на основе исследований на животных. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения терапевтически эффективная доза находится между 0,01 и 10 мг на стандартную дозу. Термин "стандартная доза" относится к одной структуре для доставки лекарственного средства, например таблетке, капсуле, раствору или ингаляционному составу. В одном варианте осуществления эффективная доза находится между 0,01 и 9 мг. В другом варианте осуществления эффективная доза находится между 0,01 и 5 мг. В другом варианте осуществления эффективная доза находится между 0,10 и 5 мг. В другом варианте осуществления эффективная доза находится между 0,1 и 3 мг. В одном варианте осуществления стандартная доза составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 5 или 10 мг. В одном варианте осуществления стандартная доза составляет 0,3, 1,0, 3,0, 9,0 или 9,5 мг.

Пептиды-агонисты GCS могут находиться в фармацевтической композиции в стандартной лекарственной форме, вместе с одним или более фармацевтически приемлемых наполнителей. Количество присутствующего пептида должно быть достаточным для вызова положительного терапевтического эффекта после введения пациенту. То, что является "положительным терапевтическим эффектом", будет зависеть от конкретного состояния, подвергаемого лечению, и будет включать любое значительное улучшение состояния, без труда распознаваемое квалифицированным в данной области техники специалистом.

Агонисты GCS для применения в способах, описанных выше, предпочтительно вводят перорально. Лекарственные формы включают растворы, суспензии, эмульсии, таблетки и капсулы.

Суммарная суточная доза может назначаться пациенту в однократном дозе или во множестве суб-

доз. Типично субдозы могут назначаться два-шесть раз в день, предпочтительно два-четыре раза в день и даже более предпочтительно два-три раза в день. Предпочтительно назначается однократная суточная доза.

Агонисты GCC могут вводиться или в виде единственного активного агента, или в комбинации с одним или более дополнительных активных агентов. Во всех случаях дополнительные активные агенты должны вводиться в дозе, которая является терапевтически эффективной, используя существующий уровень техники в качестве руководства. Агонисты GCC могут вводиться в одной композиции или последовательно с одним или более дополнительных активных агентов. В одном варианте осуществления агонист GCC вводят в комбинации с одним или более ингибиторов cGMP-зависимой фосфодиэстеразы, таких как сульдинакссульфон, запринаст, мотапизон, варденафил или силденафил. В другом варианте осуществления агонист GCC вводят в комбинации с одним или более химиотерапевтических средств. В другом варианте осуществления агонист GCC вводят в комбинации с одним или более противовоспалительных средств, таких как стероиды или нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDS), такие как аспирин.

Комбинированной терапии можно достичь посредством введения двух или более агентов, например пептида-агониста GCC, описываемого здесь, и другого соединения, каждое из которых входит в композицию отдельного состава и вводится по отдельности, или посредством введения двух или более агентов в одном составе. Другие комбинации также охватываются комбинированной терапией. Например, два агента могут входить вместе в один состав и вводиться вместе с отдельным составом, содержащим третий агент. Хотя два или более агента в комбинированной терапии могут вводиться, это не обязательно требуется для них. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может быть впереди введения второго агента (или комбинации агентов) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более агента могут вводиться с интервалом, составляющим минуты, друг от друга или с интервалом, составляющим 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 ч, друг от друга или с интервалом, составляющим 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней, друг от друга или с интервалом, составляющим 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель, друг от друга. В некоторых случаях возможны даже более длинные интервалы. Хотя во многих случаях желательным является присутствие двух или более агентов, используемых в комбинированной терапии, в организме пациента в одно и то же время, это может и не быть.

Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, могут быть объединены с ингибиторами фосфодиэстеразы, например сульдинакссульфоном, запринастом, силденафилом, варденафилом или тадалафилом, для дополнительного увеличения уровней cGMP в тканях- или органах-мишенях.

Комбинированная терапия может также включать два или более введения одного или более агентов, используемых в комбинации. Например, если агент X и агент Y используются в комбинации, они могли бы вводиться последовательно в любой комбинации один или более раз, например, в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т.д.

1.3.2. Приводимые в качестве примера агенты для комбинированной терапии.

Составы агонистов GCC настоящего изобретения могут вводиться отдельно или в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических средств в качестве части терапевтической схемы лечения или предупреждения заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах осуществления состав агониста GCC включает один или более дополнительных терапевтических средств. В других вариантах осуществления состав агониста GCC создают отдельно от одного или более дополнительных терапевтических средств. В соответствии с этим вариантом осуществления агонист GCC вводят или одновременно, последовательно или в отличие от времени введения одного или более дополнительных терапевтических средств время. В одном варианте осуществления состав агониста GCC вводят в комбинации с одним или более дополнительных терапевтических средств, выбираемых из группы, состоящей из ингибиторов фосфодиэстеразы, циклических нуклеотидов (таких как cGMP и cAMP), слабительного (такого как SENNA или METAMUCIL), размягчителя стула, направленной против фактора некроза опухолей-альфа терапии для IBD (такой как REMICADE, ENBREL или HUMAIRA) и противовоспалительных средств (таких как ингибиторы COX-2, сульфасалазин, производные 5-ASA и NSAIDS). В некоторых вариантах осуществления состав агониста GCC вводят в комбинации с эффективной дозой ингибитора cGMP-специфической фосфодиэстеразы (cGMP-PDE) или одновременно, или последовательно с указанным агонистом GCC. Ингибиторы cGMP-PDE включают, например, сульдинакссульфон, запринаст, мотапизон, варденафил и силденафил. В другом варианте осуществления состав агониста GCC вводят в комбинации с ингибиторами транспортеров циклических нуклеотидов. Дополнительные примеры терапевтических средств, которые могут вводиться в комбинации с составами агонистов GCC настоящего изобретения, приведены в следующих разделах.

1.3.2.1. Агенты для лечения рака желудочно-кишечного тракта.

Составы агонистов GCC, описываемые здесь, могут использоваться в комбинации с одним или более противоопухолевыми средствами, включающими, но без ограничения, алкилирующие агенты, эпиподофиллотоксины, нитрометачевины, антиметаболиты, алкалоиды барвинка, антрациклиновые антибиотики, соединения на основе азотистого иприта и т.п. Конкретные противоопухолевые средства включают тамоксифен, таксол, этопозид и 5-фторурацил. В одном варианте осуществления составы агонистов GCC ис-

пользуются в комбинации с противовирусным средством или моноклиальным антителом.

Неограничивающие примеры противоопухолевых средств, которые могут использоваться в комбинации с составами агонистов GСС настоящего изобретения для лечения рака ободочной кишки, включают антипролиферативные средства, агенты для модификации или репарации ДНК, ингибиторы синтеза ДНК, регуляторы транскрипции ДНК/РНК, ингибиторы процессирования РНК, агенты, оказывающие влияние на экспрессию белков, их синтез и стабильность, агенты, оказывающие влияние на локализацию белков или на их способность проявлять свое физиологическое действие, агенты, мешающие белок-белковым взаимодействиям или взаимодействиям белков с нуклеиновыми кислотами, агенты, которые действуют посредством РНК-интерференции, связывающиеся с рецепторами молекулы любой химической природы (в том числе небольшие молекулы и антитела), направленные токсины, активаторы ферментов, ингибиторы ферментов, регуляторы генов, ингибиторы HSP-90, молекулы, вносящие помехи в образование микротрубочек или функционирование других компонентов цитоскелета, или адгезию и подвижность клеток, агенты для фототерапии и вспомогательные средства для терапии.

Репрезентативные антипролиферативные средства включают N-ацетил-D-сфингозин (C₂ керамид), апигенин, бербериин хлорид, динатриевую соль дихлорметиленидифосфонокислоты, алоэ-эмодин, эмодин, НА 14-1, N-гексаноил-D-сфингозин (C₆ керамид), 7b-гидроксихолестерол, 25-гидроксихолестерол, гиперфорин, партенолид и рапамицин.

Репрезентативные агенты для модификации или репарации ДНК включают афидиколин, блеомицина сульфат, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, циклофосфамида моногидрат, циклофосфамида моногидрат ISOPAC.RTM., цис-дихлордиаминплатину(II) (цисплатин), эскулетин, мелфалан, метоксиамина гидрохлорид, митомицин С, митоксантрона дигидрохлорид, оксалиплатин и стрептозоцин.

Репрезентативные ингибиторы синтеза ДНК включают (±)аметоптерин (метотрексат), 3-амино-1,2,4-бензотриазина 1,4-диоксид, аминоптерин, цитозин-β-D-арабинофуранозид (Ага-С), цитозин-β-D-арабинофуранозид (Ага-С) гидрохлорид, 2-фтораденин-β-D-арабинофуранозид (флударабина фосфат; F-ага-А), 5-фтор-5'-дезоксидеоксиридин, 5-фторурацил, ганцикловир, гидроксимочевину, 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин.

Репрезентативные регуляторы транскрипции ДНК/РНК включают актиномицин D, даунорубицина гидрохлорид, 5,6-дихлорбензимидазол-1-β-D-рибофуранозид, доксорубицина гидрохлорид, гомогаррингтонин и идарубицина гидрохлорид.

Репрезентативные активаторы и ингибиторы ферментов включают форсколин, DL-аминоглутетимид, апицидин, ингибитор Баумана-Бирка, бутеин, (S)(+)-камптотecin, куркумин, (-)-дегуэлин, (-)-депудецин, доксициклин гиклат, этопозид, форместан, натриевую соль фострицина, гиспидин, 2-имино-1-имидазолидинуксусную кислоту (циклокреатин), оксамфлатин, 4-фенилмасляную кислоту, росковитин, натрия вальпроат, трихостатин А, тирфостин АG 34, тирфостин АG 879, фрагмент ингибитора трипсина из мочи, вальпроевую кислоту (2-пропилпентановую кислоту) и ХК469.

Репрезентативные регуляторы генов включают 5-аза-2'-дезоксидцитидин, 5-азацидин, холекальциферол (витамин D3), циглитизон, ципротерона ацетат, 15-дезоксид-^{12,14}-простагландин J₂, эпитестостерон, флутамид, аммониевую соль глицирризиновой кислоты (глицирризин), 4-гидрокси тамоксифен, мифепристон, прокаинамида гидрохлорид, ралоксифена гидрохлорид, полностью трансретиналь (альдегид витамина А), ретиноевую кислоту (витамин А в форме кислоты), 9-цис-ретиноевую кислоту, 13-цис-ретиноевую кислоту, ретиноевую кислоту п-гидроксианилид (витамин А), тамоксифен, тамоксифена цитрат, тетрадецилтиоуксусную кислоту и троглитазон.

Репрезентативные ингибиторы HSP-90 включают 17-(аллиламино)-17-деметоксигелданамицин и гелданамицин.

Репрезентативные ингибиторы образования микротрубочек включают колхицины, доластатин 15, нокодазол, таксаны и, в частности, паклитаксел, подофиллотоксин, ризоксин, винбластин сульфат, винкристана сульфат и виндесина сульфат и дитаратрат винорелбина (навелбин).

Репрезентативные агенты для выполнения фототерапии включают светочувствительные порфириновые кольца, гиперидин, 5-метоксипсорален, 8-метоксипсорален, псорален и урсодезоксиколевую кислоту.

Репрезентативные агенты, применимые в качестве вспомогательных средств для терапии, включают амифостин, 4-амино-1,8-нафталимид, брeфелдин А, циметидин, динатриевую соль фосфомидина, ацетат лейпролида (лейпрорелина), ацетат лютеинизирующий гормон-релизинг-гормона (LH-RH), лектин, папаверина гидрохлорид, пифитрин-а, (-)-скополамина гидробромид и тапсигаргин.

Агентами также могут быть агенты против VEGF (фактора роста сосудистого эндотелия), как таковые известные в данной области техники. Несколько антител и небольших молекул, которые функционируют посредством ингибирования VEGF, такие как Авастин (Бевацизумаб), SU 5416, SU 11248 и ВАУ 43-9006, находятся в настоящее время на стадии клинических испытаний или были одобрены. Агенты могут также быть направлены против рецепторов факторов роста, таких как рецепторы семейства EGF/Erb-B, такие как рецептор EGF (Иресса или Гефитиниб и Тарцева или Эрлотиниб), рецептор Erb-B2 (Герцептин или Транструзумаб), других рецепторов (таких как Ритуксимаб или Ритуксан/МаБТера), тиро-

зиновых киназ, нерецепторных тирозиновых киназ, клеточных серин/треониновых киназ (в том числе MAP-киназы) и различных других белков, дерегулирование которых вносит вклад в онкогенез (таких как малые G белки (семейство Ras) и большие/гетеротримерные G белки). Некоторые антитела и небольшие молекулы, мишенями которых являются эти молекулы, находятся в настоящее время на различных стадиях разработки (в том числе разрешены для лечения или в клинических испытаниях).

В предпочтительном варианте осуществления настоящим изобретением предоставляется способ лечения рака ободочной кишки у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения субъекту состава агониста GСC в комбинации с одним или более противоопухолевых средств, выбираемых из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела, тамоксифена, винорелбина, гемцитабина, цисплатина, этопозида, топотекана, иринотекана, анастрозола, ритуксимаба, трастузумаба, флударабина, циклофосамида, гентузумаба, карбоплатина, интерферонов и доксорубицина. В конкретном варианте осуществления противоопухолевым средством является паклитаксел. В дальнейшем варианте осуществления способ дополнительно включает противоопухолевое средство, выбираемое из группы, состоящей из 5-FU, доксорубицина, винорелбина, цитоксана и цисплатина.

1.3.2.2. Агенты для лечения болезни Крона.

В одном варианте осуществления состав агониста GСC настоящего изобретения вводят в качестве части комбинированной терапии с одним или более дополнительных терапевтических средств для лечения болезни Крона. Неограничивающие примеры одного или более дополнительных терапевтических средств включают сульфасалазин и другие месаламинсодержащие лекарственные средства, общеизвестные как агенты 5-ASA, такие как Асакол, Дипентум или Пентаза, или инфликсимаб (REMICADE). В некоторых вариантах осуществления одним или более дополнительных средств является кортикостероид или иммунодепрессант, такой как 6-меркаптопурин или азатиоприн. В другом варианте осуществления одним или более дополнительных средств является средство от поноса, такое как дифеноксилат, лоперамид или кодеин.

1.3.2.3. Агенты для лечения неспецифического язвенного колита.

В одном варианте осуществления состав агониста GСC настоящего изобретения вводят в качестве части комбинированной терапии с одним или более дополнительных терапевтических средств для лечения неспецифического язвенного колита. Средства, которые используются для лечения неспецифического язвенного колита, перекрываются с теми, которые используются для лечения болезни Крона. Неограничивающие примеры одного или более дополнительных терапевтических средств, которые могут использоваться в комбинации с составом агониста GСC настоящего изобретения, включают аminosалицилаты (лекарственные средства, содержащие 5-аминосалициловую кислоту (5-ASA)), такие как сульфасалазин, олсалазин, месаламин и балсалазид. Другие терапевтические средства, которые могут использоваться, включают кортикостероиды, такие как преднизон и гидрокортизон, иммуномодуляторы, такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин (6-MP), цитокины, интерлейкины и лимфокины, и агенты против ФНО-альфа, в том числе тиазолидиндионы или глитазоны, такие как росиглитазон и пиоглитазон. В одном варианте осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств включают и циклоспорин А, и 6-MP или азатиоприн для лечения активного тяжелого неспецифического язвенного колита.

1.3.2.4. Агенты для лечения запора/синдрома раздраженной толстой кишки.

В одном варианте осуществления состав агониста GСC настоящего изобретения вводят в качестве части комбинированной терапии с одним или более дополнительных терапевтических средств для лечения запора, такого как запор, связанный с синдромом раздраженной толстой кишки. Неограничивающие примеры одного или более дополнительных терапевтических средств включают слабительные, такие как SENNA, MIRALAX, LACTULOSE, PEG или кальция поликарбофил, размягчители стула (такие как минеральное масло или COLACE), наполнители (такие как METAMUCIL или отруби), такие агенты, как ZELNORM (также называемый тегасеродом), и антихолинергические средства, такие как BENTYL и LEVSIN.

1.3.2.5. Агенты для лечения послеоперационной непроходимости кишечника.

В одном варианте осуществления состав агониста GСC настоящего изобретения вводят в качестве части комбинированной терапии с одним или более дополнительных терапевтических средств для лечения послеоперационной непроходимости кишечника. Неограничивающие примеры одного или более дополнительных терапевтических средств включают ENTEREG (алвимопан; раньше называемый adolot/ADL 8-2698), кониваптан и родственные агенты, описанные в патенте США № 6645959.

1.3.2.6. Средства против ожирения.

В одном варианте осуществления состав агониста GСC настоящего изобретения вводят в качестве части комбинированной терапии с одним или более дополнительных терапевтических средств для лечения ожирения. Неограничивающие примеры одного или более дополнительных терапевтических средств включают ингибиторы 11 β HSD-I (11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1), такие как BVT 3498, BVT 2733, 3-(1-адамантил)-4-этил-5-(этилтио)-4Н-1,2,4-триазол, 3-(1-адамантил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол, 3-адамантил-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3а-декагидро-1,2,4-триазоло[4,3-а][11]аннулен, и соединения, описанные в WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092 и WO

02/072084; антагонисты 5HT, такие как соединения, описанные в WO 03/037871, WO 03/037887 и т.п.; модуляторы 5HT_{1A}, такие как карбидопа, бенсеразин, и соединения, описанные в патенте США 6207699, WO 03/031439 и т.п.; агонисты 5HT_{2c} (рецептора 2c серотонина), такие как BVT933, DPCA37215, IK264, PNU 22394, WAY161503, R-1065, SB 243213 (Glaxo Smith Kline) и YM 348, и соединения, описанные в патенте США 3914250, WO 00/77010, WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456 и WO 02/40457; модуляторы рецептора 5HT₆, такие как соединения, описанные в WO 03/030901, WO 03/035061, WO 03/039547 и т.п.; ацилэстрогены, такие как олеоилэстрон, описанный в del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9: 202-9 (2001) и заявке на патент Японии № JP 2000256190; анорексигенные бициклические соединения, такие как 1426 (Aventis) и 1954 (Aventis), и соединения, описанные в WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747 и WO 03/015769; антагонисты/обратные агонисты рецептора CB 1 (каннабиноидов 1), такие как римонабант (Acomplia; Sanofi), SR-147778 (Sanofi), SR-141716 (Sanofi), BAY 65-2520 (Bayer) и SLV 319 (Solvay) и описанные в патентных публикациях

US4973587, US5013837,
 US5081122, US5112820, US5292736, US5532237, US5624941,
 US6028084, US6509367, US6509367, W096/33159, W097/29079,
 W098/31227, W098/33765, W098/37061, W098/41519, W098/43635,
 W098/43636, W099/02499, W000/10967, W000/10968, W001/09120,
 W001/58869, W001/64632, W001/64633, W001/64634, W001/70700,
 W001/96330, W002/076949, W003/006007, W003/007887, W003/020217,
 W003/026647, W003/026648, W003/027069, W003/027076,
 W003/027114, W003/037332, W003/040107, W003/086940, W003/084943
 и EP658546;

агонисты ССК-А (холецистокинина-А), такие как AR-R 15849, GI 181771 (GSK), JMV-180, A-71378, A-71623 и SR146131 (Sanofi) и описанные в патенте США US 5739106; CNTF (цилиарные нейротрофические факторы), такие как GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SRI 46131 (Sanofi Synthelabo), бутабиндид, PD 170292 и PD 149164 (Pfizer); производные CNTF, такие как Axokine® (Regeneron) и описанные в WO 94/09134, WO 98/22128 и WO 99/43813; ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DP-IV), такие как изолейцинтазолидид, валинпирролидид, NVP-DPP728, LAF 237, P93/01, P3298, TSL 225 (триптофил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, описанная Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), TMC-2A/2B/2C, ингибиторы CD26, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, 2-цианопирролидины и 4-цианопирролидины, описанные Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 и 2745-2748 (1996), и соединения, описанные в патентных публикациях

W099/38501, W099/46272, W099/67279
 (Probiodrugs), W099/67278 (Probiodrugs), W099/61431 (Probiodrugs),
 W002/083128, W002/062764, W003/000180, W003/000181,
 W003/000250, W003/002530, W003/002531, W003/002553,
 W003/002593, W003/004498, W003/004496, W003/017936,
 W003/024942, W003/024965, W003/033524, W003/037327 и EP1258476;

агонисты/антагонисты усиливающих секрецию гормона роста рецепторов, такие как NN703, гексарелин, MK-0677 (Merck), SM-130686, CP-424391 (Pfizer), LY 44711 (Eli Lilly), L-692429 и L-163255, и, например, описанные в USSN 09/662448, предварительной заявке на патент США 60/203335, патентах США 6358951, US 2002049196, US 2002/022637, WO 01/56592 и WO 02/32888; антагонисты/обратные агонисты H₃ (гистамина H₃), такие как тиоперамид, 3-(1H-имидазол-4-ил)пропил-N-(4-пентенил)карбамат, клобенпропит, иодфенпропит, имопроксифан, GT2394 (Gliatech) и A331440, O-[3-(1H-имидазол-4-ил)пропанол]карбаматы (Kies-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55: 349-55 (2000)), пиперидинсодержащие антагонисты рецептора гистамина H₃ (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56: 927-32 (2001)), производные бензофенона и родственные соединения (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334: 45-52 (2001)), замещенные N-фенилкарбаматы (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55: 83-6 (2000)), и производные проксифана (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43: 3335-43 (2000)) и модуляторы рецептора гистамина H₃, такие как описанные в WO 02/15905, WO 03/024928 и WO 03/024929; производные лептина, такие как описанные в US 5552524, US 5552523, US 5552522, US 5521283, WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519 и WO 96/23520; лептин, в том числе рекомбинантный лептин человека (PEG-OB, Hoffman La Roche) и рекомбинантный метиониллептин человеческий (Amgen); ингибиторы липазы, такие как тетрагидролипостатин (Orlistat/Xenical®), тритон WR1339, RHC80267, липостатин, чайный сапонин, диэтилумбеллиферилфосфат, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, валилактон, эстерацин, эбелактон А, эбелактон В и RHC80267, и описанные в патентных публикациях WO 01/77094, US 4598089, US 4452813, US 5512565, US 5391571, US 5602151, US 4405644, US 4189438 и US 4242453; модуляторы липидного метаболизма, такие как масляная кислота, эритро-

диол, урсоловая кислота, уваол, бетулиновая кислота, бетулин и т.п., и соединения, описанные в WO 03/011267; агонисты Mc4r (рецептора меланокортина 4), такие как CHIR86036 (Chiron), ME-10142, ME-10145 и HS-131 (Melacure), и описанные в публикациях РСТ-заявок

WO99/64002, WO00/74679, WO01/991752,
WO01/25192, WO01/52880, WO01/74844, WO01/70708, WO01/70337,
WO01/91752, WO02/059095, WO02/059107, WO02/059108, WO02/059117,
WO02/06276, WO02/12166, WO02/11715, WO02/12178, WO02/15909,
WO02/38544, WO02/068387, WO02/068388, WO02/067869, WO02/081430,
WO03/06604, WO03/007949, WO03/009847, WO03/009850, WO03/013509
и WO03/031410;

модуляторы Mc5r (рецептора меланокортина 5), такие как описанные в WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041; антагонисты рецептора меланинконцентрирующего гормона 1 (MCHR), такие как T-226296 (Takeda), SB 568849, SNP-7941 (Synaptic) и описанные в патентных публикациях

WO01/21169,
WO01/82925, WO01/87834, WO02/051809, WO02/06245, WO02/076929,
WO02/076947, WO02/04433, WO02/51809, WO02/083134, WO02/094799,
WO03/004027, WO03/13574, WO03/15769, WO03/028641, WO03/035624,
WO03/033476, WO03/033480, JP13226269 и JP1437059;

Модуляторы mGluR5, такие как описанные в WO 03/029210, WO 03/047581, WO 03/048137, WO 03/051315, WO 03/051833, WO 03/053922, WO 03/059904 и т.п.; серотонинергические средства, такие как фенфлурамин (такой как Pondimin®) (Бензолэтанамин, N-этил-альфа-метил-3-(трифторметил)-, гидрохлорид), Robbins), дексфенфлурамин (такой как Redux®) (Бензолэтанамин, N-этил-альфа-метил-3-(трифторметил)-, гидрохлорид), Interneuron) и сибутрамин ((Meridia®, Knoll/Reductil™), в том числе рацемические смеси, как например, оптически чистые изомеры (+) и (-), и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, клатраты и пролекарства, в том числе его соль - сибутрамина гидрохлорида моногидрат, и соединения, описанные в US 4746680, US 4806570 и US 5436272, US 20020006964, WO 01/27068 и WO 01/62341; ингибиторы транспорта NE (норэпинефрина), такие как GW 320659, деспирамин, талсупрам и номифенсин; антагонисты NPY 1, такие как BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, и описанные в US 6001836, WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 и WO 01/89528; антагонисты NPY5 (нейропептида Y5), такие как 152804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR 235208, FR 226928, FR 240662, FR 252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY-366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104 и H409/22, и соединения, описанные в патентных публикациях

US6140354,
US6191160, US6218408, US6258837, US6313298, US6326375,
US6329395, US6335345, US6337332, US6329395, US6340683,
EP01010691, EP-01044970, WO97/19682, WO97/20820, WO97/20821,
WO97/20822, WO97/20823, WO98/27063, WO00/107409, WO00/185714,
WO00/185730, WO00/64880, WO00/68197, WO00/69849, WO/0113917,
WO01/09120, WO01/14376, WO01/85714, WO01/85730, WO01/07409,
WO01/02379, WO01/23388, WO01/23389, WO01/44201, WO01/62737,
WO01/62738, WO01/09120, WO02/20488, WO02/22592, WO02/48152,
WO02/49648, WO02/051806, WO02/094789, WO03/009845, WO03/014083,
WO03/022849, WO03/028726

и Norman et al., J. Med. Chem. 43: 4288-4312 (2000); антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налмефен (REVEX®), 3-метоксиналтрексон, метилналтрексон, налоксон и налтрексон (например, PT901; Pain Therapeutics, Inc.) и описанные в US 20050004155 и WO 00/21509; антагонисты орексина, такие как SB-334867-A, и соединения, описанные в патентных публикациях WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/44172, WO 02/51232, WO 02/51838, WO 02/089800, WO 02/090355, WO 03/023561, WO 03/032991 и WO 03/037847; ингибиторы PDE (например, соединения, которые замедляют деградацию циклического AMP (сAMP) и/или циклического GMP (сGMP) в результате ингибирования фосфодиэстераз, которое приводит к относительному увеличению внутриклеточной концентрации сAMP и сGMP; возможными ингибиторами PDE в основном являются те вещества, которые должны быть причислены к классу, состоящему из ингибиторов PDE3, классу, состоящему из ингибиторов PDE4, и/или классу, состоящему из ингибиторов PDE5, в частности, те вещества, которые можно назвать смешанными типами ингибиторов PDE3/4 или смешанными типами ингибиторов PDE3/4/5), такие как описанные в патентных публикациях

		DE1470341,	DE2108438,	DE2123328,
DE2305339,	DE2305575,	DE2315801,	DE2402908,	DE2413935,
DE2451417,	DE2459090,	DE2646469,	DE2727481,	DE2825048,
DE2837161,	DE2845220,	DE2847621,	DE2934747,	DE3021792,
DE3038166,	DE3044568,	EP000718,	EP0008408,	EP0010759,
EP0059948,	EP0075436,	EP0096517,	EP0112987,	EP0116948,
EP0150937,	EP0158380,	EP0161632,	EP0161918,	EP0167121,
EP0199127,	EP0220044,	EP0247725,	EP0258191,	EP0272910,
EP0272914,	EP0294647,	EP0300726,	EP0335386,	EP0357788,
EP0389282,	EP0406958,	EP0426180,	EP0428302,	EP0435811,
EP0470805,	EP0482208,	EP0490823,	EP0506194,	EP0511865,
EP0527117,	EP0626939,	EP0664289,	EP0671389,	EP0685474,
EP0685475,	EP0685479,	JP92234389,	JP94329652,	JP95010875,
US4963561,	US5141931,	W09117991,	W09200968,	W09212961,
W09307146,	W09315044,	W09315045,	W09318024,	W09319068,
W09319720,	W09319747,	W09319749,	W09319751,	W09325517,
W09402465,	W09406423,	W09412461,	W09420455,	W09422852,
W09425437,	W09427947,	W09500516,	W09501980,	W09503794,
W09504045,	W09504046,	W09505386,	W09508534,	W09509623,
W09509624,	W09509627,	W09509836,	W09514667,	W09514680,
W09514681,	W09517392,	W09517399,	W09519362,	W09522520,
W09524381,	W09527692,	W09528926,	W09535281,	W09535282,
W09600218,	W09601825,	W09602541,	W09611917,	DE3142982,
DE1116676,	DE2162096,	EP0293063,	EP0463756,	EP0482208,
EP0579496,	EP0667345	US6331543,	US20050004222	

(в том числе те, которые представлены в формулах I-XIII и параграфах 37-39, 85-0545 и 557-577), WO 9307124, EP 0163965, EP 0393500, EP 0510562, EP 0553174, WO 9501338 и WO 9603399, а также ингибиторы PDE5 (такие как RX-RA-69, SCH-51866, KT-734, веснаринон, запринаст, SKF-96231, ER-21355, BF/GP-385, NM-702 и силденафил (Viagra™), ингибиторы PDE4 (такие как этазолат, ICI63197, RP73401, имазолидинон (RO-20-1724), MEM 1414 (R1533/R1500; Pharmacia Roche), денбуфиллин, ролипрам, оксагрелат, нитраквазон, Y-590, DH-6471, SKF-94120, мотапизон, ликсазинон, индолидан, олпринон, атизорам, KS-506-G, дипамфиллин, BMY-43351, атизорам, арофиллин, филаминат, PDB-093, UCB-29646, CDP-840, SKF-107806, пикламиласт, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, TIBENELAST, SB-210667, SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179, GW-3600, CDP-840, мопидамол, анагрелид, ибудиласт, амринон, пимобендан, цилостазол, квазинон и N-(3,5-дихлорпирид-4-ил)-3-циклопропилметокси-4-дифторметоксибензамид, ингибиторы PDE3 (такие как ICI153, 100, беморандан (RWJ 22867), MCI-154, UD-CG 212, сульмазол, ампизон, цилостаамид, карбазеран, пироксимон, имазодан, CI-930, сигуазодан, адибендан, сатеринон, SKF-95654, SDZ-MKS-492, 349-U-85, эморадан, EMD-53998, EMD-57033, NSP-306, NSP-307, ревизинон, NM-702, WIN-62582 и WIN-63291, эноксимон и милринон, ингибиторы PDE3/4 (такие как бенафентрин, треквинсин, ORG-30029, зардаверин, L-686398, SDZ-ISQ-844, ORG-20241, EMD-54 622 и толафентрин) и другие ингибиторы PDE (такие как винпоцетин, параверин, энпрофиллин, циломиласт, феноксимон, пентоксифиллин, рофлумиласт, тадалафил (Cialis®), теофиллин и варденафил (Levitra®)); агонисты нейропептида Y2 (NPY2) включают, но без ограничения, полипептид YY и его фрагменты и варианты (например, YY3-36 (PYY3-36) (N. Engl. J. Med. 349: 941, 2003; IKPEAPGE DASPEELNRY YASLRHYLNL VTRQRY (SEQ ID NO: XXX)) и агонисты PYY, такие как описанные в WO 02/47712, WO 03/026591, WO 03/057235 и WO 03/027637; ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как пароксетин, флуоксетин (Prozac™), флувоксамин, сертралин, циталопрам и имипрамин, и описанные в US 6162805, US 6365633, WO 03/00663, WO 01/27060 и WO 01/162341; бета-агонисты гормонов щитовидной железы, такие как KB-2611 (KagoBioBMS) и описанные в WO 02/15845, WO 97/21993, WO 99/00353, GB 98/284425, предварительной заявке на патент США № 60/183223 и заявке на патент Японии № JP 2000256190; активаторы UCP-1 (разобщающего белка-1), -2 или -3, такие как фитановая кислота, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталинил)-1-пропенил]бензойная кислота (TTNPB), ретиноевая кислота и описанные в WO 99/00123; β3-агонисты (агонисты бета-адренергического рецептора 3), такие как AJ9677/ТАК677 (Dainippon/Takeda), L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer), CL-316243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, Трекадрин, Зенека D7114, N-5984 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly), SR 59119A и описанные в US 5541204, US 5770615, US 5491134, US 5776983, US 488064, US 5705515, US 5451677,

WO 94/18161, WO 95/29159, WO 97/46556, WO 98/04526, WO 98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953 и WO 03/037881; норадренергические составы, включающие, но без ограничения, диэтилпропион (такой как Tenuate® (1-пропанон, 2-(диэтиламино)-1-фенил-, гидрохлорид), Merrell), декстроамфетамин (также известный как декстроамфетамин сульфат, дексамфетамин, декседрин, дексампекс, ферндекс, оксидесс II, робез, спансап #1), мазиндол ((или 5-(парахлорфенил)-2,5-дигидро-3Н-имидазо[2,1-а]изоиндол-5-ол), такой как Sanorex®, Novartis или Mazanor®, Wyeth Ayerst), фенилпропаноламин (или бензолметанол, альфа-(1-аминоэтил)-, гидрохлорид), фентермин ((или фенол, 3-[4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)этил](4-метилфенил)амино], моногидрохлорид), такой как Adipex-P®, Lemmon, FASTIN®, Smith-Kline Beecham и Ionamin®, Medeva), фендиметразин ((или (2S,3S)-3,4-диметил-2-фенилморфолин-L-(+)-тарtrat (1:1)), такой как Metra® (Forest), Plegine® (Wyeth-Ayerst), Prelu-2® (Boehringer Ingelheim) и Statobex® (Lemmon), фендамина тарtrat (такой как Thephorin® (2,3,4,9-тетрагидро-2-метил-9-фенил-1Н-инденол[2,1-с]пиридин-L-(+)-тарtrat (1:1)), Hoffmann-LaRoche), метамфетамин (такой как Desoxy®, Abbot ((S)-N, (альфа)-диметилбензолэтанамин гидрохлорид)) и фендиметразина тарtrat (такой как капсулы с медленным высвобождением Bontril®, амарин (-3,4-диметил-2-фенилморфолина тарtrat); усилители/индукторы окисления жирных кислот, такие как Fatoxin® (Genset); ингибиторы моноаминоксидазы, включающие, но без ограничения, бифлоксатон, моклобемид, брофаромин, феноксатин, эсупрон, бифол, толлоксатон, пирлиндол, амифламин, серкloreмин, базинаприн, лазабемид, милацемид, кароксазон и некоторые другие соединения, описанные в WO 01/12176; и другие средства от ожирения, такие как агонисты 5HT-2, ингибиторы ACC (ацетил-КоА-карбоксилазы), такие как описанные в WO 03/072197, альфа-липовая кислота (альфа-LA), AOD9604, подавители аппетита, такие как описанные в WO 03/40107, ATL-962 (Alizyme PLC), бензокаин, бензфетамин гидрохлорид (дидрекс), ламинария (фокус пузырчатый), агонисты BRS3 (рецептора бомбезина подтипа 3), бупропион, кофеин, агонисты ССК, хитозан, хром, линолевая кислота с сопряженными двойными связями, агонисты кортикотропин-релизинг-гормона, дегидроэпиандростерон, ингибиторы DGAT1 (диацилглицерин-ацилтрансферазы 1), ингибиторы DGAT2 (диацилглицерин-ацилтрансферазы 2), ингибиторы транспортера дикарбоксилата, эфедра, эксендин-4 (ингибитор glp-1), ингибиторы FAS (синтазы жирных кислот) (такие как церуленин и С75), ингибиторы всасывания и утилизации жира (такие как описанные в WO 03/053451 и т.п.), ингибиторы транспортера жирных кислот, природные водорастворимые волокна (такие как псиллиум, подорожник, гуар, овес, пектин), антагонисты галанина, козлятник аптечный (козлятник лекарственный, French Lilac), гарциния камбоджийская, дубровник (Teucrium chamaedrys), антитела против грелина и антагонисты грелина (такие как описанные в WO 01/87335 и WO 02/08250), полипептиды-гормоны и их варианты, которые оказывают воздействие на секрецию инсулоцитами, такие как гормоны семейства генов секретина/желудочного ингибиторного полипептида (GIP)/высокоактивного кишечного полипептида (VIP)/гипофизарного активирующего аденилатциклазу полипептида (PACAP)/глюкагоноподобного полипептида II (GLP-II)/глицентина/глюкагона и/или гормоны семейства генов аденомедуллина/амилина/родственного гену кальцитонина полипептида (CGRP), в том числе агонисты GLP-1 (глюкагоноподобного полипептида 1) (например, (1) эксендин-4, (2) те молекулы GLP-I, которые описаны в US 20050130891, в том числе GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36) или GLP-1(7-37) в его карбоксилированной или амидированной на С-конце форме или в виде модифицированных полипептидов GLP-1, и используются его модификации, включающие те, которые описаны в параграфах 17-44 US 20050130891, и производные, происходящие из GLP-1-(7-34)COOH и соответствующего амида кислоты, которые имеют следующую общую формулу: R-NH-NAEGTFTSDVSYLEGQAAKEFIWLK-CONH₂, где R представляет собой H или органическое соединение, имеющее от 1 до 10 атомов углерода. Предпочтительно R представляет собой остаток карбоновой кислоты. Особенно предпочтительными являются следующие остатки карбоновых кислот: формил, ацетил, пропионил, изопропионил, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил) и glp-1 (глюкагоноподобный полипептид-1), антагонисты глюкостероидов, ингибиторы транспортера глюкозы, стимуляторы секреции гормонов роста (такие как те, которые раскрыты и в особенности описаны в US 5536716), интерлейкин-6 (IL-6) и его модуляторы (например, описанные в WO 03/057237 и т.п.), L-карнитин, агонисты Mc3r (рецептора меланокортина 3), агонисты/антагонисты MCH2R (рецептора меланинконцентрирующего гормона 2), антагонисты меланинконцентрирующего гормона, агонисты меланокортина (такие как Меланотан II или описанные в WO 99/64002 и WO 00/74679), трава Cassia nomame, ингибиторы транспортера фосфата, растительное лекарственное соединение 57 (CP 644673), пируват, ингибиторы SCD-I (стеарил-КоА-десатуразы-1), T71 (Tularik, Inc., Boulder CO), Топирамат (Topimax®, прописываемый как противосудорожное средство, которое, как было показано, увеличивает потерю веса), модуляторы факторов транскрипции (такие как описанные в WO 03/026576), ингибиторы β-гидроксистероид-дегидрогеназы-1 (β-HSD-I), β-гидрокси-β-метилбутират, p57 (Pfizer), Зонисамид (Zonegran™, прописываемый как антиэпилептическое средство, которое, как было показано, приводит к потере веса) и агенты, которые описаны в US 20030119428, параграфах 20-26.

1.3.2.7. Ингибиторы фосфодиэстеразы.

В некоторых вариантах осуществления схема комбинированной терапии включает введение одного

или более ингибиторов фосфодиэстеразы ("PDE"). Ингибиторы PDE замедляют деградацию циклического АМР (сАМР) и/или циклического GMP (сGMP) в результате ингибирования фосфодиэстераз, которое приводит к относительному увеличению внутриклеточной концентрации сАМР и/или сGMP. Неограничивающие примеры ингибиторов PDE, которые могут использоваться в комбинации с агонистами GCC настоящего изобретения, включают ингибиторы PDE3, ингибиторы PDE4 и/или ингибиторы PDE5, в частности, те вещества, которые можно назвать смешанными типами ингибиторов PDE3/4 или смешанными типами ингибиторов PDE3/4/5. Неограничивающие примеры таких ингибиторов PDE описаны в следующих заявках на патенты и патентах:

	DE1470341,	DE2108438,	DE2123328,	DE2305339,
DE2305575,	DE2315801,	DE2402908,	DE2413935,	DE2451417,
DE2459090,	DE2646469,	DE2727481,	DE2825048,	DE2837161,
DE2845220,	DE2847621,	DE2934747,	DE3021792,	DE3038166,
DE3044568,	EP000718,	EP0008408,	EP0010759,	EP0059948,
EP0075436,	EP0096517,	EP0112987,	EP0116948,	EP0150937,
EP0158380,	EP0161632,	EP0161918,	EP0167121,	EP0199127,
EP0220044,	EP0247725,	EP0258191,	EP0272910,	EP0272914,
EP0294647,	EP0300726,	EP0335386,	EP0357788,	EP0389282,
EP0406958,	EP0426180,	EP0428302,	EP0435811,	EP0470805,
EP0482208,	EP0490823,	EP0506194,	EP0511865,	EP0527117,
EP0626939,	EP0664289,	EP0671389,	EP0685474,	EP0685475,
EP0685479,	JP92234389,	JP94329652,	JP95010875,	патентах США №
4963561,	5141931,	W09117991,	W09200968,	W09212961,
W09307146,	W09315044,	W09315045,	W09318024,	W09319068,
W09319720,	W09319747,	W09319749,	W09319751,	W09325517,
W09402465,	W09406423,	W09412461,	W09420455,	W09422852,
W09425437,	W09427947,	W09500516,	W09501980,	W09503794,
W09504045,	W09504046,	W09505386,	W09508534,	W09509623,
W09509624,	W09509627,	W09509836,	W09514667,	W09514680,
W09514681,	W09517392,	W09517399,	W09519362,	W09522520,
W09524381,	W09527692,	W09528926,	W09535281,	W09535282,
W09600218,	W09601825,	W09602541,	W09611917,	DE3142982,
DEI 116676,	DE2162096,	EP0293063,	EP0463756,	EP0482208,
EP0579496,	EP0667345,			

патентах США 6331543, US 20050004222 (в том числе те, которые представлены в формулах I-XIII и параграфах 37-39, 85-0545 и 557-577) и WO 9307124, EP 0163965, EP 0393500, EP 0510562, EP 0553174, WO 9501338 и WO 9603399. Ингибиторами PDE5, которые можно упомянуть в качестве примера, являются RX-RA-69, SCH-51866, KT-734, веснарион, запринаст, SKF-96231, ER-21355, BF/GP-385, NM-702 и силденафил (Viagra®). Ингибиторами PDE4, которые можно упомянуть в качестве примера, являются RO-20-1724, MEM 1414 (R1533/R1500; Pharmacia Roche), денбуфиллин, ролипрам, оксагрелат, нитраквазон, Y-590, DH-6471, SKF-94120, мотапизон, ликсазион, индолидан, олпринон, атизорам, KS-50 6-G, дипамфиллин, ВМУ-43351, атизорам, арофиллин, филаминаст, PDB-093, UCB-29646, CDP-840, SKF-107806, пикламиласт, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, тибенеласт, SB-210667, SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179, GW-3600, CDP-840, мопидамол, анагрелид, ибудиласт, амринон, пимобендан, цилостазол, квазинон и N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-3-циклопропилметокси-4-диформетоксибензамид. Ингибиторами PDE3, которые можно упомянуть в качестве примера, являются сульмазол, ампинон, цилостамид, карбазеран, пироксимон, имазодан, CI-930, сигуазодан, адибендан, сатеринон, SKF-95654, SDZ-MKS-492, 349-U-85, эморадан, EMD-53998, EMD-57033, NSP-306, NSP-307, ревизинон, NM-702, WIN-62582 и WIN-63291, эноксимон и милринон. Ингибиторами PDE3/4, которые можно упомянуть в качестве примера, являются бенафентрин, треквинсин, ORG-30029, зардаверин, L-686398, SDZ-ISQ-844, ORG-20241, EMD-54622 и толафентрин. Другие ингибиторы PDE включают циломиласт, пентоксифиллин, рофлумиласт, тадалафил (Cialis®), теофиллин и варденафил (Levitra®), запринаст (PBE5-специфический).

1.3.2.8. Анальгетики.

В некоторых вариантах осуществления схема комбинированной терапии включает введение одного или более анальгетиков, например болеутоляющего соединения или болеутоляющего полипептида. В некоторых вариантах осуществления состав агониста GCC вводят одновременно или последовательно с одним или более анальгетиков. В других вариантах осуществления агонист GCC ковалентно связывают с

анальгетиком и присоединяют к нему для создания терапевтического конъюгата. Неограничивающие примеры анальгетиков, которые могут использоваться, включают блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов 5HT (например, антагонисты рецепторов 5HT₃, 5HT₄ и 5HT₁), агонисты опиоидных рецепторов (лоперамид, федотозин и фентанил), антагонисты NK₁-рецепторов, агонисты рецепторов ССК (например, локсиглумид), антагонисты NK₁-рецепторов, антагонисты NK₃-рецепторов, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина-серотонина (NSRI), агониста ванилоидных и каннабаноидных рецепторов и сиалорфин. Дополнительные примеры анальгетиков различных классов известны в данной области техники.

В одном варианте осуществления анальгетиком является болеутоляющий полипептид, выбираемый из группы, состоящей из родственных сиалорфину полипептидов, включая те, которые включают аминокислотную последовательность QHNPR (SEQ ID NO: 239), включая VQHNPR (SEQ ID NO: 240); VRQHNPR (SEQ ID NO: 241); VRGQHNPR (SEQ ID NO: 242); VRGPQHNPR (SEQ ID NO: 243); VRGPRQHNPR (SEQ ID NO: 244); VRGPRRQHNPR (SEQ ID NO: 245) и RQHNPR (SEQ ID NO: 246). Родственные сиалорфину полипептиды связываются с неприлизомом и ингибируют неприлизин-опосредованную деградацию вещества Р и Met-энкефалина. Таким образом, соединения или полипептиды, которые являются ингибиторами неприлизина, являются применимыми анальгетиками, которые можно вводить с агонистами GCC, описываемыми здесь, или ковалентно соединить с агонистом GCC для образования терапевтического конъюгата. Сиалорфин и родственные полипептиды описаны в патентах США № 6589750; US 20030078200 A1 и WO 02/051435 A2.

В другом варианте осуществления состав агониста GCC настоящего изобретения вводят в качестве части комбинированной терапии с антагонистом или агонистом опиоидных рецепторов. В одном варианте осуществления агонист GCC и антагонист или агонист опиоидных рецепторов связаны ковалентной связью. Неограничивающие примеры антагонистов опиоидных рецепторов включают налоксон, налтрексон, метилналозон, налмефен, ципридим, бета-фунилтрексамин, налоксоназин, налтриндол, норбиналторфимин, энкефалин-пентапептид (HOE825; Tуг-D-Lys-Gly-Phe-L-гомосерин), тримебутин, вазоактивный кишечный полипептид, гастрин, глюкагоны. Неограничивающие примеры агонистов опиоидных рецепторов включают федотозин, азимадолин и кетоциклозоцин, соединения, описанные в WO 03/097051 и WO 05/00762 6, морфин, дифенилосилат, фракефамид (H-Tуг-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂; WO 01/019849 A1) и лоперамид.

Дополнительные неограничивающие примеры анальгетиков, которые могут использоваться в схеме комбинированной терапии вместе с составами агонистов GCC настоящего изобретения, включают дипептид Tуг-Arg (киоторфин); происходящий из хромогранина полипептид (CgA 47-66; смотрите, например, Ghia et al., 2004 *Regulatory polypeptides* 119: 199); агонисты рецепторов ССК, такие как каерулеин; конотоксины-полипептиды; пептидные аналоги тимулина (заявка на патент Франции 2830451); антагонисты рецепторов ССК (ССКа или ССКb), включая локсиглумид и декслоксиглумид (R-изомер локсиглумида) (WO 88/05774); агонисты 5-HT₄, такие как тегасерод (Zelnorm®), мосаприд, метоклопрамид, закоприд, цизаприд, рензаприд, производные бензимидазола, такие как BIMU 1 и BIMU 8, и лирексаприд; блокаторы кальциевых каналов, такие как циклотид и родственные соединения, описанные, например, в EP 625162 B1, патентах США № 5364842, 5587454, 5824645, 5859186, 5994305, 6087091, 6136786, WO 93/13128 A1, EP 1336409 A1, EP 835126 A1, EP 835126 B1, патентах США №№ 5795864, 5891849, 6054429, WO 97/01351 A1; антагонисты NK₁-рецепторов, такие как апрепитант (Merck & Co Inc), вофопитант, элопитант (Pfizer, Inc.), R-673 (Hoffmann-La Roche Ltd), SR-48968 (Sanofi Synthelabo), CP-122721 (Pfizer, Inc.), GW679769 (Glaxo Smith Kline), TAK-637 (Takeda/Abbot), SR-14033 и родственные соединения, описанные, например, в EP 873753 A1, US 20010006972 A1, US 20030109417 A1, WO 01/52844 A1 (для обзора смотрите Giardina et al., 2003. *Drugs* 6: 758); антагонисты NK₂-рецепторов, такие как непадутант (Menarini Ricerche SpA), саредутант (Sanofi-Synthelabo), GW597599 (Glaxo Smith Kline), SR-144190 (Sanofi-Synthelabo) и UK-290795 (Pfizer Inc); антагонисты NK₃-рецепторов, такие как озанетант (SR-142801; Sanofi-Synthelabo), SSR-241586, талнетант и родственные соединения, описанные, например, в WO 02/094187 A2, EP 876347 A1, WO 97/21680 A1, патенте США № 6277862, WO 98/11090, WO 95/28418, WO 97/19927 и Boden et al. (*J Med Chem.* 39: 1664-75, 1996); ингибиторы обратного захвата норэпинефрина-серотонина (NSRI), такие как милнаципран и родственные соединения, описанные в WO 03/077897; и антагонисты ванилоидных рецепторов, такие как арванил и родственные соединения, описанные в WO 01/64212 A1.

Помимо родственных сиалорфину полипептидов, болеутоляющие полипептиды включают AspPhe, эндоморфин-1, эндоморфин-2, ноцистатин, даларгин, лупрон, циклотид и вещество Р.

1.3.2.9. Инсулин и модулирующие эффект/уровень инсулина средства.

Пептиды-агонисты GCC, описываемые здесь, могут использоваться в комбинированной терапии с инсулином и родственными соединениями, включая инсулин примата, грызуна или кролика, включая его биологически активные варианты, включая аллельные варианты, более предпочтительно инсулин человека, доступный в рекомбинантной форме. Источники инсулина человека включают фармацевтически приемлемые и стерильные составы, такие как те, которые доступны от Eli Lilly (Indianapolis, Ind. 46285)

как Humulin™ (инсулин человека с происхождением с рекомбинантной ДНК). Смотрите THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 55.sup.th Ed. (2001) Medical Economics, Thomson Healthcare (описывающую другие подходящие инсулины человека).

Пептиды-агонисты GСС, описываемые здесь, могут также использоваться в комбинированной терапии с агентами, которые могут повысить эффекты или уровни инсулина у субъекта после введения, например глипизидом и/или росиглитазоном. Полипептиды и агонисты, описываемые здесь, могут использоваться в комбинированной терапии с SYMLIN® (прамлинтита ацетатом) и Exenatide® (синтетическим эксендином-4; 39-аминокислотным полипептидом).

1.3.2.10. Антигипертензивные средства.

Пептиды-агонисты GСС, описываемые здесь, могут также использоваться в комбинированной терапии с антигипертензивным средством, включающим, но без ограничения: (1) диуретики, такие как тиазиды, включая хлорталидон, хлортиазид, дихлорфенамид, гидрофлуметиазид, индапамид, политиазид и гидрохлортиазид; петлевые диуретики, такие как буметанид, этакриновая кислота, фуросемид и торасемид; калийсберегающие средства, такие как амилорид и триамтерен; ингибиторы карбоангидраты, осмотические диуретики (такие как глицерин) и антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон, эпиренон и т.п.; (2) блокаторы бета-адренергических рецепторов, такие как ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бевантолол, биспролол, бопиндоллол, картеолол, карведилол, целипролол, эсмолол, инденолол, метапролол, надолол, небиволол, пенбутолол, пиндоллол, пропранолол, соталола, терталола, тилисола, тимолол и т.п.; (3) блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, бепридил, циналдипин, клеvidипин, дилтиазем, эфонидипин, фелодипин, галлопамил, исрадипин, лацидипин, лемилдипин, лерканидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, номодепин, нисолдипин, нитрендипин, манидипин, пранидипин, верапамил и т.п.; (4) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), такие как беназеприл, каптоприл; церапраприл; цилазаприл; делаприл; эналаприл; эналаприл; фозиноприл; имидаприл; лизиноприл; лозиноприл; моэксиприл; хинаприл; хинаприлат; рамиприл; периндоприл; периндроприл; кваниприл; спираприл; тенокаприл; трандолаприл, зофеноприл и т.п.; (5) ингибиторы нейтральной эндопептидазы, такие как омапатрилат, кадоксатрил и экадотрил, фосидотрил, сампатрилат, AVE7688, ER4030 и т.п.; (6) антагонисты эндотелина, такие как тезосентан, A308165, YM62899 и т.п.; (7) вазодилаторы, такие как гидралазин, клонидин, миноксидил, никотиниловый спирт и т.п.; (8) антагонисты рецептора ангиотензина II, такие как апросартан, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, пратосартан, тазосартан, телмисартан, валсартан, EXP-3137, F16828K, RNH6270 и т.п.; (9) блокаторы α/β адренергических рецепторов, такие как нипрадиллол, аротинолол, амосулолол и т.п.; (10) альфа 1-блокаторы, такие как теразозин, урапидил, празозин, тамсулозин, буназозин, тримазозин, доксазозин, нафтопидил, индорамин, WHIP 164, XEN010 и т.п.; (11) альфа 2-агонисты, такие как лофексидин, тиаменидин, моксонидин, рилменидин, гуанобенз и т.п.; (12) ингибиторы альдостерона и т.п. и (13) связывающиеся с ангиопоэтином-2 агенты, такие как описанные в WO 03/030833. Конкретные антигипертензивные средства, которые могут использоваться в комбинации с полипептидами и агонистами, описываемыми здесь, включают, но без ограничения, диуретики, такие как тиазиды (например, хлорталидон, циклотиазид (CAS RN 2259-96-3), хлортиазид (CAS RN 72956-09-3, который может быть приготовлен, как описано в US 2809194), дихлорфенамид, гидрофлуметиазид, индапамид, метолазон, хинетазон, алтиазид (CAS RN 5588-16-9, который может быть приготовлен, как описано в патенте Великобритании № 902658), бензтиазид (CAS RN 91-33-8, который может быть приготовлен, как описано в US 3108097), бутиазид (который может быть приготовлен, как описано в патенте Великобритании № 861367), и гидрохлортиазид, петлевые диуретики (например, буметанид, этакриновая кислота, фуросемид и торасемид), калийсберегающие средства (например, амилорид и триамтерен (CAS № 396-01-0)) и антагонисты альдостерона (например, спиронолактон (CAS № 52-01-7), эпиренон и т.п.); блокаторы β -адренергических рецепторов, такие как Амидарон (Кордарон, Pacerone), бутанола гидрохлорид (CAS RN 31969-05-8, Parke-Davis), ацебутолол (\pm N-[3-ацетил-4-[2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]фенил]бутанамид или (\pm)-3'-ацетил-4'-[2-гидрокси-3-(изопропиламино)пропокси]бутиранилид), ацебутолола гидрохлорид (например Sactal®, Wyeth-Ayerst), альпренола гидрохлорид (CAS RN 13707-88-5, смотрите заявку на патент Нидерландов № 6605692), атенолол (например, Tenormin®, Astra-Zeneca), картеолола гидрохлорид (например, Cartrol® Filmtab®), Abbott), целипролола гидрохлорид (CAS RN 57470-78-7, смотрите также в US 4034009), цетамолола гидрохлорид (CAS RN 77590-95-5, смотрите также US 4059622), лабетанола гидрохлорид (например, Normodyne®, Schering), эсмолола гидрохлорид (например, Brevibloc®, Baxter), левобетаксоллола гидрохлорид (например, офтальмологическая суспензия Betaxon™, Alcon), левобунолола гидрохлорид (например, Betagan® Liquifilm® с CCAP® Compliance Cap, Allergan), надолол (например, Nadolol, Mylan), практолол (CAS RN 6673-35-4, смотрите также US 3408387), пропранолола гидрохлорид (CAS RN 318-98-9), соталола гидрохлорид (например, Betarase AF™, Verlex), тимолол (2-пропанол, 1-[(1,1-диметилэтил)амино]-3-[[4-(4-морфолинил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси]-, гемигидрат, (S)-, CAS RN 91524-16-2), тимолола малеат (S)-1-[(1,1-диметилэтил)амино]-3-[[4-(4-морфолинил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси]-2-пропанол-(Z)-2-бутендиоат (1:1)

(соль), CAS RN 26921-17-5), биспролол (2-пропанол, 1-[4-[[2-(1-метилэтокси)этокси]-метил]феноксил]-3-[(1-метилэтил)амино]-, (±), CAS RN 66722-44-9), биспролола фумарат (такой как (±)-1-[4-[[2-(1-метилэтокси)этокси]метил]феноксил]-3-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол (E)-2-бутендиоат (2:1) (соль), например, Zebeta™, Lederle Consumer), небивалол (2H-1-бензопиран-2-метанол, α,α'-[иминобис-(метилен)]бис-[6-фтор-3,4-дигидро-, CAS RN 99200-09-6 смотрите также патент США № 4654362), циклопролола гидрохлорид, такой как 2-пропанол, 1-[4-[2-(циклопропилметокси)этокси]феноксил]-3-[1-метилэтил)амино]-, гидрохлорид, A.A.S. RN 63686-79-3), декспропролола гидрохлорид (2-пропанол, 1-[1-метилэтил)-амино]-3-(1-нафталиноксигидрохлорид (CAS RN 13071-11-9), диацетолола гидрохлорид (ацетамид, N-[3-ацетил-4-[2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси][фенил]-, моногидрохлорид CAS RN 69796-04-9), дилевалола гидрохлорид (бензамид, 2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-метил-3-фенилпропил)амино]этил]-, моногидрохлорид, CAS RN 75659-08-4), эксапролола гидрохлорид (2-пропанол, 1-(2-циклогексилфеноксил)-3-[(1-метилэтил)амино]-, гидрохлорид CAS RN 59333-90-3), флестолола сульфат (бензойная кислота, 2-фтор-, 3-[[2-[аминокарбонил)амино]-диметилэтил]амино]-2-гидроксипропиловый эфир, (+)-сульфат (1:1) (соль), CAS RN 88844-73-9; металола гидрохлорид (метансульфонамид, N-[4-[1-гидрокси-2-(метиламино)пропил]фенил]-, моногидрохлорид CAS RN 7701-65-7), метопролол (2-пропанол, 1-[4-(2-метоксиэтил)феноксил]-3-[1-метилэтил)амино]-; CAS RN 37350-58-6), метопролола тартрат (такой как 2-пропанол, 1-[4-(2-метоксиэтил)феноксил]-3-[(1-метилэтил)амино]-, например, Lopressor®, Novartis), паматолола сульфат (карбамовая кислота, [2-[4-[2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси][фенил]этил]-, метиловый эфир, (±) сульфат (соль) (2:1), CAS RN 59954-01-7), пенбутолола сульфат (2-пропанол, 1-(2-циклопентилфеноксил)-3-[1,1-диметилэтил)амино]-, (S)-, сульфат (2:1) (соль), CAS RN 38363-32-5), практолол (ацетамид, N-[4-[2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]-пропокси]фенил]-, CAS RN 6673-35-4); типренолола гидрохлорид (пропанол, 1-[(1-метилэтил)амино]-3-[2-(метилтио)феноксил]-, гидрохлорид, (±), CAS RN 39832-43-4), толамол (бензамид, 4-[2-[[2-гидрокси-3-(2-метилфеноксил)-пропил]амино]этоксил]-, CAS RN 38103-61-6), бопиндол, инденолол, пиндол, пропанолол, тертатолол, тилизол и т.п.; блокаторы кальциевых каналов, такие как безилат амлодипина (такой как 3-этил-5-метил-2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоксилат бензолсульфонат, например, Norvasc®, Pfizer), клентиазема малеат (1,5-бензотиазепин-4(5H)-он, 3-(ацетилокси)-8-хлор-5-[2-(диметиламино)этил]-2,3-дигидро-2-(4-метоксифенил)-(2S-цис)-, (Z)-2-бутендиоат (1:1), смотрите также US 4567195), исрадипин (3,5-пиридиндикарбоновая кислота, 4-(4-бензофуразанил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-, метил-1-метилэтиловый эфир, (±)-4(4-бензофуразанил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоксилат, смотрите также US 4466972); нимодипин (такой как изопропил(2-метоксиэтил)1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилат, например, Nimotop®, Bayer), фелодипин (такой как этилметил-4-(2,3-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоксилат, например, Plendil® с длительным высвобождением, AstraZeneca LP), нилвадипин (3,5-пиридиндикарбоновая кислота, 2-циано-1,4-дигидро-6-метил-4-(3-нитрофенил)-, 3-метил-5-(1-метилэтиловый) эфир, также смотрите US 3799934), нифедипин (такой как 3,5-пиридиндикарбоновая кислота, 1, 4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-, диметиловый эфир, например, таблетки с длительным высвобождением Procardia XL®, Pfizer), дилтиазема гидрохлорид (такой как 1,5-бензотиазепин-4(5H)-он, 3-(ацетилокси)-5[2-(диметиламино)этил]-2,3-дигидро-2(4-метоксифенил)-, моногидрохлорид, (+)-цис, например, Tiazac®, Forest), верапамила гидрохлорид (такой как бензолацетонитрил, (альфа)-[[3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси-(альфа)-(1-метилэтил)гидрохлорид, например, Isoptin® SR, Knoll Labs), телудипина гидрохлорид (3,5-пиридиндикарбоновая кислота, 2-[[диметиламино)метил]4-[2-[(1E)-3-(1,1-диметилэтокси-3-оксо-1-пропенил]фенил]-1,4-дигидро-6-метил-, диэтиловый эфир, моногидрохлорид) CAS RN 108700-03-4), белфосдил (фосфоноксид, [2-(2-феноксипропил)-1,3-пропан-диил]бис-, тетрабутиловый эфир CAS RN 103486-79-9), фостедил (фосфоноксид, [[4-(2-бензотиазолил)фенил]метил]-, диэтиловый эфир CAS RN 75889-62-2), аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, бепридил, циналдипин, клеvidипин, эфонидипин, галлопамил, лацидипин, лемилдипин, лерканидипин, монатевила малеат (1-пиперазинбутанамид, N-(6,11-дигидродибензо(b,e)тиепин-11-ил)4-(4-фторфенил)-, (+)-, (Z)-2-бутендиоат (1:1) (+)-N-(6,11-дигидродибензо(b,e)тиепин-11-ил)-4-(п-фторфенил)-1-пиперазинбутирамид малеат (1:1) CAS RN 132046-06-1), никардипин, нисолдипин, нитрендипин, манидипин, пранидипин и т.п.; антагонисты кальциевых каналов T-типа, такие как мибефрадил; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), такие как беназеприл, беназеприла гидрохлорид (такой как 3-[[1-(этоксикарбонил)-3-фенил-(1S)-пропил]амино]-2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1H-1-(3S)-бензазепин-1-ускусной кислоты моногидрохлорид, например, Lotrel®, Novartis), каптоприл (такой как 1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин, например, Каптоприл, Mylan, CAS RN 62571-86-2 и другие, описанные в US 4046889), церапраил (и другие, описанные в US 4452790), цетаприл (алацеприл, Dainippon, описанный в Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986)), цилазаприл (Hoffman-LaRoche), описанный в J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987), индалаприл (делаприла гидрохлорид (2H-1,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид, 3-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил-6-хлор-3,4-дигидро-, 1,1-диоксид CAS RN 2259-96-3), описанный в US 4385051), эналаприл (и другие, описанные в патенте США № 4374829), эналаприл, эналаприлат, фозиноприл ((такой как L-

пролин, 4-циклогексил-1-[[[2-метил-1-(1-оксопропокси)пропокси](4-фенилбутил)фосфинил]ацетил]-, натриевая соль, например, моноприл, Bristol-Myers Squibb и другие, описанные в патенте США № 4168267), натрий-фозиноприл (L-пролин, 4-циклогексил-1-[[[R)-[(1S)-2-метил-1-(1-оксопропокси)пропокс), имидаприл, индолаприл (Schering, описанный в J. Cardiovasc. Pharmacol. 5: 643, 655 (1983)), лизиноприл (Merck), лозиноприл, мозексиприл, мозексиприла гидрохлорид (3-изохинолинкарбоновая кислота, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]-1-оксопропил]-1-2,3,4-тетрагидро-6,7-диметокси-, моногидрохлорид, (3S)- CAS RN 82586-52-5), хинаприл, хинаприлат, рамиприл (Hoechst), описанный в EP 79022 и Curr. Ther. Res. 40: 74 (1986), периндоприла эрбумин (такой как 2S,3aS,7aS-1-[(S)-N-[(S)-1-карбоксивбутил)аланил]гексагидро]индолинкарбоновая кислота, 1-этиловый эфир, соединение с трет-бутиламином (1:1), например, Aceon®, Solvay), периндоприл (Servier, описанный в Eur. J. clin. Pharmacol. 31: 519 (1987)), кваниприл (описанный в патенте США № 4344949), спираприл (Schering, описанный в Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5): 173 (1986)), тенокаприл; трандолаприл, зофеноприл и другие, описанные в патенте США № 4316906), рентиаприл (фентиаприл, описанный в Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10: 131 (1983)), пивоприл, YS980, тепротид (потенцирующее брадикинин вещество BPP9a CAS RN 35115-60-7), BRL 36378 (Smith Kline Beecham, смотрите EP 80822 и EP 60668), MC-838 (Chugai, смотрите CA. 102:72588v и Jap. J. Pharmacol. 40: 373 (1986), CGS 14824 (Ciba-Geigy, 3-[(1-этоксикарбонил)-3-фенил-(1S)-пропил]амино)-2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1H-1-бензазепин-1-уксусной кислоты HCl, смотрите патент Великобритании № 2103614), CGS 16617 (Ciba-Geigy, 3(S)-[[[(1S)-5-амино-1-карбоксивентил]амино]-2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1H-1-бензазепин-1-уксусная кислота, смотрите патент США № 4473575), Ru 44570 (Hoechst, смотрите Arzneimittelforschung 34: 1254 1985)), R 31-2201 (Hoffman-LaRoche смотрите FEBS Lett. 165:2 01 (1984)), CI925 (Pharmacologist 26: 243, 266 (1984)), WY-44221 (Wyeth, смотрите J. Med. Chem. 26:394 (1983)), и описанные в US 2003006922 (параграфе 28), US 4337201, US 4432971 (фосфонамидаты); ингибиторы нейтральной эндопептидазы, такие как омапатрилат (Vanlev®), CGS 30440, кадоксатрил и экадотрил, фосидотрил (также известный как аладотрил или алатриоприл), смпатрилат, миксанприл и гемопатрилат, AVE7688, ER4030 и описанные в US 5362727, US 5366973, US 5225401, US 4722810, US 5223516, US 4749688, US 5552397, US 5504080, US 5612359, US 5525723, EP 0599444, EP 0481522, EP 0599444, EP 0595610, EP 0534363, EP 534396, EP 534492, EP 0629627; антагонисты эндотелина, такие как тезосентган, A308165, YM62899 и т.п.; вазодилаторы, такие как гидралазин (апрезолин), клонидин (клонидина гидрохлорид (1H-имидазол-2-амин, N-(2,6-дихлорфенил)4,5-дигидро-, моногидрохлорид CAS RN 4205-91-8), катапрез, миноксидил (лонитен), никотиниловый спирт (рониакол), дилтеазема гидрохлорид (такой как 1,5-бензотиазепин-4(5H)-он, 3-(ацетилокси)-5-[2-(диметиламино)этил]-2,3-дигидро-2(4-метоксифенил)-, моногидрохлорид, (+)-цис, например, Tiazac®, Forest), изосорбида динитрат (такой как 1, 4:3,6-диангидро-D-глюцитол-2,5-динитрат, например, Isordil® Titradose®, Wyeth-Ayerst), сосорбида моонитрат (такой как 1,4:3,6-диангидро-D-глюцитол-1,5-нитрат, органический нитрат, например, Ismo®, Wyeth-Ayerst), нитроглицерин (такой как 2,3-пропантриолтринитрат, например, Nitrostat® Parke-Davis), верапамила гидрохлорид (такой как бензолацетонитрил, (+)-(альфа) [3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси-(альфа)-(1-метилэтил)гидрохлорид, например, Covera HS® с длительным высвобождением, Searle), хромонар (который может быть приготовлен, как описано в US 3282938), клонитат (Annalen 1870 155), дропрениламин (который может быть приготовлен, как описано в DE 2521113), лидофлазин (который может быть приготовлен, как описано в патенте США 3267104); прениламин (который может быть приготовлен, как описано в патенте США 3152173), пропатилнитрат (который может быть приготовлен, как описано в патенте Франции № 1103113), миофлазина гидрохлорид (1-пиперазинацетамид, 3-(аминокарбонил)4-[4,4-бис-(4-фторфенил)бутил]-N-(2,6-дихлорфенил)-, дигидрохлорид CAS RN 83898-67-3), миксидин (бензолэтанамин, 3,4-диметокси-N-(1-метил-2-пирролидинилиден)пирролидин, 2-[[3,4-диметоксифенэтил]имино]-1-метил-1-метил-2-[[3,4-диметоксифенэтил]имино]пирролидин CAS RN 27737-38-8), молсидомин (1,2,3-оксадиазолий, 5-[[этоксикарбонил]амино]-3-(4-морфолинил)-, инертная соль CAS RN 25717-80-0), изосорбита моонитрат (D-глюцитол, 1,4:3,6-диангидро-, 5-нитрат CAS RN 16051-77-7), эритритилтетранитрат (1,2,3,4-бутантетрол, тетранитрат, (2R,3S)-rel-CAS RN 7297-25-8), клонитрат (1,2-пропандиол, 3-хлор-, динитрат (7CI, 8CI, 9CI) CAS RN 2612-33-1), дипиридамом (этанол, 2,2',2"2"''-[(4,8-ди-1-пиперидинилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил)динитрило]тетракис- CAS RN 58-32-2), никорандил (CAS RN 65141-46-03-), пиридинкарбоксамид (N-[2-(нитроокси)этил]нисолдипин (3,5-пиридиндикарбоновая кислота, 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-, метил-2-метилпропиловый эфир CAS RN 63675-72-9), нифедипин (3,5-пиридиндикарбоновая кислота, 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-, диметиловый эфир CAS RN 21829-25-4), пергекселина малеат (пиперидин, 2-(2,2-дициклогексилэтил)-, (2Z)-2-бутендиоат (1:1) CAS RN 6724-53-4), окспренолола гидрохлорид (2-пропанол, 1-[(1-метилэтил)амино]-3-[2-(2-пропенилокси)фенокс]-, гидрохлорид CAS RN 6452-73-9), пентринитрол (1,3-пропандиол, 2,2-бис-[(нитроокси)метил]-, моонитрат (сложный эфир) CAS RN 1607-17-6), верапамил (бензолацетонитрил, α-[3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси-α-(1-метилэтил)- CAS RN 52-53-9) и т.п.; антагонисты рецептора ангиотензина II, такие как

апросартан, золасартан, олмесартан, пратосартан, F16828K, RNH6270, кандесартан (1H-бензимидазол-7-карбоновая кислота, 2-этокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]4-ил]метил]-CAS RN 139481-59-7), кандесартан цилексетил ((±)-1-(циклогексилкарбонилокси)этил-2-этокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]-1H-бензимидазолкарбоксилат, CAS RN 145040-37-5, US 5703110 и US 5196444), эпросартан (3-[1-4-карбоксифенилметил]-2-н-бутилимидазол-5-ил)-(2-тиенилметил)пропеновая кислота, US 5185351 и US 5650650), ирбесартан (2-н-бутил-3-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-1,3-дiazоспиро[4,4]нон-1-ен-4-он, US 5270317 и US 5352788), лосартан (2-N-бутил-4-хлор-5-гидрокси-метил-1-[(2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил)метил]имидазол, калиевая соль, US 5138069, US 5153197 и US 5128355), тасосартан (5,8-дигидро-2,4-диметил-8-[(2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил)метил]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(6H)-он, US 5149699), телмесартан (4'-[(1,4-диметил-2'-пропил-(2,6'-би-1H-бензимидазол)-г-ил)]-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота, CAS RN 144701-48-4, US 5591762), милфасартан, абитесартан, валсартан (Diovan® (Novartis), (S)-N-валерил-N-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]валин, US 5399578), EXP-3137 (2-N-бутил-4-хлор-1-[(2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил)-метил]имидазол-5-карбоновая кислота, US 5138069, US 5153197 и US 5128355), 3-(2'-(тетразол-5-ил)-1,1'-бифен-4-ил)метил-5,7-диметил-2-этил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин, 4'-[2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазол[1,2-a]пиридин-2-ил)бензимидазол-1-ил]метил]-1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота, 2-бутил-6-(1-метокси-1-метилэтил)-2-[2'-]-1H-тиотразол-5-ил)бифенил-4-илметил]хиназолин-4(3H)-он, 3-[2'-карбоксібифенил-4-ил)метил]-2-циклопропил-7-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин, 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил)метил]имидазол-карбоновая кислота, 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-карбоновая кислота-1-(этоксикарбонилокси)этилового эфира калиевая соль, дикалия 2-бутил-4-(метилтио)-1-[[2-[[[(пропиламино)карбонил]амино]сульфонил](1,1'-бифенил)-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-карбоксилат, метил-2-[[4-бутил-2-метил-6-оксо-5-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-1-(6H)-пиримидинил]метил]-3-тио-фенкарбоксилат, 5-[(3,5-дибутил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-2-[2-(1H-тетразол-5-ил)фенил]пиридин, 6-бутил-2-(2-фенилэтил)-5[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-метил]пиримидин-4-(3H)-он D,L-лизин (соль), 5-метил-7-н-пропил-8-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-2(3H)-он, 2,7-диэтил-5-[[2'-(5-тетразолил)бифенил-4-ил]метил]-5H-пиразоло[1,5-b][1,2,4]триазола калиевая соль, 2-[2-бутил-4,5-дигидро-4-оксо-3-[2'-(1H-тетразол-5-ил)-4-бифенилметил]-3H-имидазол[4,5-c]пиридин-5-илметил]бензойная кислота, этиловый эфир, калиевая соль, 3-метокси-2,6-диметил-4-[[2'(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]метокси]пиридин, 2-этокси-1-[[2'-(5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бифенил-4-ил]метил]-1H-бензимидазол-7-карбоновая кислота, 1-[N-(2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил-метил)-N-валероиламинометил]циклопентан-1-карбоновая кислота, 7-метил-2н-пропил-3-[[2'(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-3H-имидазо[4,5-6]пиридин, 2-[5-[[2-этил-5,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)метил]-2-хинолинил]натрий бензоат, 2-бутил-6-хлор-4-гидрокси-метил-5-метил-3-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]пиридин, 2-[[[2-бутил-1-[(4-карбоксофенил)метил]-1H-имидазол-5-ил]метил]амино]бензойная кислота тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]пиримидин-6-он, 4(S)-[4-(карбоксиметил)феноксид]-N-[2(R)-[4-(2-сульфобензамидо)имидазол-1-ил]октаноил]-L-пролин, 1-(2,6-диметилфенил)-4-бутил-1,3-дигидро-3-[[6-[2-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-3-пиридинил]метил]-2H-имидазол-2-он, 5,8-этан-5,8-диметил-2-н-пропил-5,6,7,8-тетрагидро-1-[[2'(1H-тетразол-5-ил)бифен-4-ил]метил]-1H,4H-1,3,4a,8a-тетрациклопентанфтаден-9-он, 4-[1-[2'-(1,2,3,4-тетразол-5-ил)бифен-4-ил]метиламино]-5,6,7,8-тетрагидро-2-трифилханазолин, 2-(2-хлорбензоил)имино-5-этил-3-[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил-1,3,4-тиадиазолин, 2-[5-этил-3-[2-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-1,3,4-тиазолин-2илиден]аминокарбонил-1-циклопентенкарбоновой кислоты дикалиевая соль и 2-бутил-4-[N-метил-N-(3-метилкротоноил)амино]-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир, те, которые описаны в патентных публикациях

EP475206, EP497150, EP539086, EP539713,
 EP535463, EP535465, EP542059, EP497121, EP535420, EP407342,
 EP415886, EP424317, EP435827, EP433983, EP475898, EP490820,
 EP528762, EP324377, EP323841, EP420237, EP500297, EP426021,
 EP480204, EP429257, EP430709, EP434249, EP446062, EP505954,
 EP524217, EP514197, EP514198, EP514193, EP514192, EP450566,
 EP468372, EP485929, EP503162, EP533058, EP467207 EP399731,
 EP399732, EP412848, EP453210, EP456442, EP470794, EP470795,
 EP495626, EP495627, EP499414, EP499416, EP499415, EP511791,
 EP516392, EP520723, EP520724, EP539066, EP438869, EP505893,
 EP530702, EP400835, EP400974, EP401030, EP407102, EP411766,
 EP409332, EP412594, EP419048, EP480659, EP481614, EP490587,

EP467715, EP479479, EP502725, EP503838, EP505098, EP505111
 EP513,979 EP507594, EP510812, EP511767, EP512675, EP512676,
 EP512870, EP517357, EP537937, EP534706, EP527534, EP540356,
 EP461040, EP540039, EP465368, EP498723, EP498722, EP498721,
 EP515265, EP503785, EP501892, EP519831, EP532410, EP498361,
 EP432737, EP504888, EP508393, EP508445, EP403159, EP403158,
 EP425211, EP427463, EP437103, EP481448, EP488532, EP501269,
 EP500409, EP540400, EP005528, EP028834, EP028833, EP411507,
 EP425921, EP430300, EP434038, EP442473, EP443568, EP445811,
 EP459136, EP483683, EP518033, EP520423, EP531876, EP531874,
 EP392317, EP468470, EP470543, EP502314, EP529253, EP543263,
 EP540209, EP449699, EP465323, EP521768, EP415594, WO92/14468,
 WO93/08171, WO93/08169, WO91/00277, WO91/00281, WO91/14367,
 WO92/00067, WO92/00977, WO92/20342, WO93/04045, WO93/04046,
 WO91/15206, WO92/14714, WO92/09600, WO92/16552, WO93/05025,
 WO93/03018, WO91/07404, WO92/02508, WO92/13853, WO91/19697,
 WO91/11909, WO91/12001, WO91/11999, WO91/15209, WO91/15479,
 WO92/20687, WO92/20662, WO92/20661, WO93/01177, WO91/14679,
 WO91/13063, WO92/13564, WO91/17148, WO91/18888, WO91/19715,
 WO92/02257, WO92/04335, WO92/05161, WO92/07852, WO92/15577,
 WO93/03033, WO91/16313, WO92/00068, WO92/02510, WO92/09278,
 WO9210179, WO92/10180, WO92/10186, WO92/10181, WO92/10097,
 WO92/10183, WO92/10182, WO92/10187, WO92/10184, WO92/10188,
 WO92/10180, WO92/10185, WO92/20651, WO93/03722, WO93/06828,
 WO93/03040, WO92/19211, WO92/22533, WO92/06081, WO92/05784,
 WO93/00341, WO92/04343, WO92/04059, US5104877, US5187168,
 US5149699, US5185340, US4880804, US5138069, US4916129,
 US5153197, US5173494, US5137906, US5155126, US5140037,
 US5137902, US5157026, US5053329, US5132216, US5057522,
 US5066586, US5089626, US5049565, US5087702, US5124335,
 US5102880, US5128327, US5151435, US5202322, US5187159,
 US5198438, US5182288, US5036048, US5140036, US5087634,
 US5196537, US5153347, US5191086, US5190942, US5177097,
 US5212177, US5208234, US5208235, US5212195, US5130439,
 US5045540, US5041152 и US5210204,

и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; блокаторы α/β адренергических рецепторов, такие как нипрадилол, арготинолол, амосулолол, бретилия тозилат (CAS RN: 61-75-6), дигидроэргтамина мезилат (такой как эрготамин-3',6',18-трион, 9,-10-дигидро-12'-гидрокси-2'-метил-5'-(фенилметил)-, (5'(α))-, монометансульфонат, например, состав для инъекции DHE 45®, Novartis), карведилол (такой как (\pm)-1-(карбазол-4-илокси)-3-[[2-(о-метоксифенокс)этил]амино]-2-пропанол, например, Coreg®, SmithKline Beecham), лабетанол (такой как 5-[1-гидрокси-2-[(1-метил-3-фенилпропил)амино]этил]салициламида моногидрохлорид, например, Normodyne®, Schering), бретилия тозилат (бензолметанаминий, 2-бром-N-этил-n,N-диметил-, соль с 4-метилбензолсульфокислотой (1:1) CAS RN 61-75-6), фентоламина мезилат (фенол, 3-[[4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)метил] (4-метилфенил)амино]-, монометансульфонат (соль) CAS RN 65-28-1), солипертина тартрат (5H-1,3-диоксоло[4,5-f]индол, 7-[2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]этил]-, (2R,3R)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:1) CAS RN 5591-43-5), золертина гидрохлорид (пиперазин, 1-фенил-4-[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]-, моногидрохлорид (8C1, 9C1) CAS RN 7241-94-3) и т.п.; блокаторы α -адренергических рецепторов, такие как альфузозин (CAS RN: 81403-68-1), теразозин, урапидил, празозин (Minipress®), тамсулозин, бутазозин, тримазозин, доксазозин, нафтопидил, индорамин, WHP 164, XENOIO, фенспирида гидрохлорид (который может быть приготовлен, как описано в патенте США № 3399192), пророксан (CAS RN 33743-96-3) и лабетанола гидрохлорид и их комбинации; α_2 -агонисты, такие как метилдопа, метилдопы HCl, лофексидин, тиаменидин, моксонидин, рилменидин, гуанобенз и т.п.; ингибиторы альдостерона и т.п., ингибиторы ренина, в том числе алискирен (SPPIOO; Novartis/Speedel); связывающиеся с ангиопоэтином-2 агенты, такие как описанные в WO 03/030833; средства от стенокардии, такие как

ранолазин (гидрохлорид 1-пиперазинацетамид, N-(2,6-диметилфенил)-4-[2-гидрокси-3-(2-метоксифеноксипропил)-, дигидрохлорид CAS RN 95635-56-6), бетаксолола гидрохлорид (2-пропанол, 1-[4-[2-(циклопропилметокси)этил]феноксипропил]-3-[(1-метилэтил)амино]-, гидрохлорид CAS RN 63659-19-8), бупроприона гидрохлорид (метанол, [4-[3-(дибутиламино)пропокси]фенил](2-этил-3-индолизинил)-, моногидрохлорид CAS RN 62134-34-3), цинепазета малеат (1-пиперазинуксусная кислота, 4-[1-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)-2-пропенил]-, этиловый эфир, (2Z)-2-бутендиоат (1:1) CAS RN 50679-07-7), тосифен (бензолсульфонамид, 4-метил-N-[[[(1S)-1-метил-2-фенилэтил]амино]карбонил]- CAS RN 32295-184), верапамила гидрохлорид (бензолацетонитрил, α -[3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]метил-амино]пропил]-3,4-диметокси- α -(1-метилэтил)-, моногидрохлорид CAS RN 152-114), молсидомин (1,2,3-оксадиазолий, 5-[[этоксикарбонил]амино]-3-(4-морфолинил)-, внутренняя соль CAS RN 25717-80-0) и ранолазина гидрохлорид (1-пиперазинацетамид, N-(2,6-диметилфенил)-4-[2-гидрокси-3-(2-метоксифеноксипропил)-, дигидрохлорид CAS RN 95635-56-6); тосифен (бензолсульфонамид, 4-метил-N-[[[(1S)-1-метил-2-фенилэтил]амино]карбонил]- CAS RN 32295-184); стимуляторы адренергических рецепторов, такие как гуанфацина гидрохлорид (такой как N-амидино-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамида гидрохлорид, например, таблетки Тепех®, доступные от Robins); метилдопа-гидрохлортиазид (такой как лево-3-(3,4-дигидроксифенил)-2-метилаланин) в комбинации с гидрохлортиазидом (таким как 6-хлор-3,4-дигидро-2H-1,2,4-бензотиадазин-7-сульфонамидом 1,1-диоксидом, например, комбинация, такая как, например, таблетки Aldoril®, доступные от Merck), метилдопа-хлортиазид (такая как 6-хлор-2H-1,2,4-бензотиадазин-7-сульфонамид 1,1-диоксид и метилдопа, описанная выше, например, Aldoclor®, Merck), клонидина гидрохлорид (такой как 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид и хлорталидон (такой как 2-хлор-5-(1-гидрокси-3-оксо-1-изоиндолинил)бензолсульфонамид), например, Combipres®, Boehringer Ingelheim), клонидина гидрохлорид (такой как 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид, например, Catapres®, Boehringer Ingelheim), клонидин (1H-имидазол-2-амин, N-(2,6-дихлорфенил)4,5-дигидро- CAS RN 4205-90-7), Гизаар (Merck; комбинация лосартана и гидрохлортиазида), Ко-Диован (Novartis; комбинация валсартана и гидрохлортиазида), Лотрел (Novartis; комбинация беназеприла и амлодипина) и Кадуэт (Pfizer; комбинация амлодипина и аторвастатина), и те агенты, которые описаны в US 20030069221.

1.3.2.11. Агенты для лечения респираторных нарушений.

Пептиды-агонисты GСС, описываемые здесь, могут использоваться в комбинированной терапии с одним или более из следующих агентов, применимых для лечения респираторных и других нарушений, включающих, но без ограничения, (1) β -агонисты, включая, но без ограничения, альбутерол (PROVENTIL®, SALBUTAMOL®, VENTOLIN®, бамбутерол, битотерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, изоэтарин (BRONKOSOL®, BRONKOMETER®), метапротеренол (ALUPENT®, METAPREL®), пирбутерол (MAXAIR®), репротерол, римитерол, сальметерол, тербуталин (BRETHAIRE®, BRETLINE®, BRICANYL®), адреналин, изопротеренол (ISUPREL®), эпинефрина битартрат (PRIMATENE®), эфедрин, орципренлин, фенотерол и изоэтарин; (2) стероиды, включая, но без ограничения, беклометазон, беклометазона дипропионат, бетаметазон, будесонид, бунедосид, бутиксокорт, дексаметазон, флунизолин, флуокортин, флутиказон, гидрокортизон, метилпреднизон, мометазон, преднизолон, предонизол, типредан, тиксокортал, триамцинолон и триамцинолона ацетонид; (3) комбинации β 2-агонист-кортикостероид [например, сальметерол-флутиказон (ADVAIR®), формотерол-будесонид (SYMBICORT®)]; (4) антагонисты рецепторов лейкотриена D4/антагонисты лейкотриенов/антагонисты LTD4 (т.е. любое соединение, способное блокировать, ингибировать, уменьшать или иначе мешать взаимодействию(ю) между лейкотриенами и Cys LTI-рецептором), включая, но без ограничения, зафгукаст, монтелукаст, монтелукаст натрий (SINGULAIR®), пранлукаст, иралукаст, побилукаст, SKB-106203 и соединения, описанные как обладающие антагонистической в отношении LTD4 активностью, описанные в патенте США № 5565473; (5) ингибиторы 5-липоксигеназы и/или ингибиторы биосинтеза лейкотриенов [например, zileuton и BAY1005 (CA регистрационный № 128253-31-6)]; (6) антагонисты рецептора гистамина H1/антигистамины (т.е. любое соединение, способное блокировать, ингибировать, уменьшать или иначе мешать взаимодействию(ю) между гистамином и его рецептором), включая, но без ограничения, астемизол, акривастин, антазолин, азатадин, азеластин, астамизол, бромфенирамин, бромфенирамина малеат, карбиноксамин, каребастин цетиризин, хлорфенирамин, хлорфенирамина малеат, циметидин клемастин, циклизин, ципрогептадин, дескарбоэтоксилоратадин, дексхлорфенирамин, диметинден, дифенгидрамин, дифенилпиралин, доксиламина сукцинат, доксиларнин, эбастин, эфлетиризин, эпинастин, фамотидин, фексофенадин, гидроксизин, кетотифен, левокабастин, левоцетиризин, лоратадин, меклизин, мепирамин, мехитазин, метилазин, миансерин, мизоластин, ноберастин, норастернизол, норазтемизол, фениндамин, фенирамин, пикумаст, прометагин, пинламин, пириламин, ранитидин, темеластин, терфенадин, тримепразин, трипеленамин и трипролидин; (7) антихолинергический состав, включая, но без ограничения, атропин, бензтропин, бипериден, флутропий, гиосциамин (например Levsin®, Levbid®, Levsin/SL®, Anaspaz®, Levsinex timescaps®, NuLev®), илутропий, ипратропий, ипратропия бромид, метскополамин, оксibuтинин, респензепин, скополамин и тиотропий; (8) антигистаминное вещество, включая,

но без ограничения, декстрометорфан, кодеин и гидроморфон; (9) противозастойное средство, включая но без ограничения, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин; (10) отхаркивающее средство, включая, но без ограничения, гуайфенезин, гуайколсульфат, терпин, аммония хлорид, глицеролгуайколат и йодированный глицерин; (11) бронходилататоры, включая, но без ограничения, теофиллин и аминофиллин; (12) противовоспалительное средство, включая, но без ограничения, флурибипрофен, диклофенак, индометацин, кетопрофен, S-кетопрофен, теноксикам; (13) ингибитор PDE (фосфодиэстеразы), включая, но без ограничения, те, которые здесь описаны; (14) рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело [например, ксолаир (также называемый омализумабом, rhuMab, и тализумабом)]; (15) гуманизованный легочный поверхностно-активный белок, включая рекомбинантные формы поверхностно-активных белков SP-B, SP-C или SP-D [например, SURFAXIN®, раньше называемый dsc-04 (Discovery Laboratories)]; (16) агенты, которые ингибируют натриевые каналы в эпителиальных клетках (ENaC), такие как амилорид и родственные соединения; (17) противомикробные средства, используемые для лечения легочных инфекций, такие как ацикловир, амикацин, амоксициллин, доксициклин, триметоприн сульфаметоксазол, амфотерицин В, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, цефалоспорины (цефзокситин, цефметазол и т.д.), ципрофлоксацин, этамбутол, гентимицин, ганцикловир, имипенем, изо니아зид, итраконазол, пенициллин, рибавирин, рифампин, рифабутин, амантадин, римантидин, стрептомицин, тобрамицин и ванкомицин; (18) агенты, которые активируют секрецию хлорида через Ca⁺⁺-зависимые хлоридные каналы (такие как агонисты пуринергических рецепторов (P2Y(2))); (19) агенты, уменьшающие вязкость мокроты, такие как рекомбинантная ДНКазы 1 человека (Pulmozyme®); (20) нестероидные противовоспалительные средства (ацетематаин, ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота, алклофенак, алминопрофен, апазон, аспирин, беноксапрофен, безпиперилон, буклоксовая кислота, карпрофен, клиданак, диклофенак, дифлунизал, дифлузинал, этодолак, фенбуфен, фенклофенак, фенклозоявая кислота, фенопрофен, фентиазак, фепразон, флуфенамовая кислота, флуфенизал, флупрофен, флурбипрофен, фуорофенак, ибуфенак, ибупрофен, индометацин, индопрофен, изоксепак, изоксикам, кетопрофен, кеторолак, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, миропрофен, мофебутазон, набуметон оксапрозин, напроксен, нифлуминовая кислота, оксапрозин, окспинак, оксифенбутазон, фенацетин, фенилбутазон, пироксикам, пирпрофен, пранопррофен, судоксикам, теноксикам, сульфасалазин, сулиндак, супрофен, тиапрофеновая кислота, тиопинак, тиоксапрофен, толфенамовая кислота, толметин, цидометацин и зомепирак) и (21) аэрозольные антиоксидантные терапевтические средства, такие как S-нитрозоглутатион.

1.3.2.12. Противодиабетические средства.

Пептиды-агонисты GСС, описываемые здесь, могут использоваться в терапевтической комбинации с одним или более противодиабетических средств, включающих, но без ограничения, агонисты PPAR γ , такие как глитазоны (например, WAY-120744, AD 5075, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон (CP-86325, Pfizer), энглитазон (CP-68722, Pfizer), изаглитазон (MIT/J&J), MCC-555 (Mitsubishi, описанный в патенте США № 5594016), пиоглитазон (такой как пиоглитазон ActosTM; Takeda), розиглитазон (AvandiaTM; Smith Kline Beecham), розиглитазона малеат, троглитазон (Rezulin®, описанный в патенте США № 4572912), ривоглитазон (CS-O1 1, Sankyo), GL-262570 (Glaxo Wellcome), BRL49653 (описанный в WO 98/05331), CLX-0921, 5-BTZD, GW-0207, LG-100641, JJT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/Pfizer), N-2344 (Dr. Reddy/NN), YM-440 (Yamanouchi), LY-300512, LY-519818, R483 (Roche), T131 (Tularik) и т.п., и соединения, описанные в

US4687777, US5002953, US5741803,
 US5965584, US6150383, US6150384, US6166042, US6166043,
 US6172090, US6211205, US6271243, US6288095, US6303640,
 US6329404, US5994554, W097/10813, W097/27857, W097/28115,
 W097/28137, W097/27847, W000/76488, W003/000685, W003/027112,
 W003/035602, W003/048130, W003/055867

и их фармацевтически приемлемые соли; бигуаниды, такие как метформина гидрохлорид (N,N-диметилимидодикарбонимиддиамина гидрохлорид, такой как GlucophageTM, Bristol-Myers Squibb); метформина гидрохлорид с глибуридом, такой как GlucovanceTM, Bristol-Myers Squibb); буформин (имидодикарбонимиддиамид, N-бутил-); этоформин (1-бутил-2-этилбигуанид, Schering A.G.); другие формы солей мелформина (в том числе, когда соль выбирают из группы ацетата, бензоата, цитрата, fumarата, эмбоната, хлорфеноксиацетата, гликолята, пальмоата, аспартата, метансульфоната, малеата, параклорфеноксиизобутирата, формата, лактата, сукцината, сульфата, тартрата, циклогексанкарбоксилата, гексаноата, октаноата, деканоата, гексадеканоата, октодеканоата, бензолсульфоната, триметоксибензоата, паратолуолсульфоната, адамантанкарбоксилата, гликоксилата, глютарната, пирролидонкарбоксилата, нафталинсульфоната, 1-глюкозофосфата, нитрата, сульфита, дитионата и фосфата) и фенформин; ингибиторы белка тирозинфосфатазы-IB (PTP-IB), такие как A-401674, KR 61639, OC-060062, OC-83839, OC-297962, MC52445, MC52453, ISIS 113715 и описанные в WO 99/585521, WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/61435, WO 03/032916, WO 03/032982, WO 03/041729, WO 03/055883, WO 02/26707, WO 02/26743, JP

2002114768, их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; сульфонилмочевины, такие как ацетогексамид (например, Dymelor, Eli Lilly), карбутамид, хлорпропамид (например, Diabinese®, Pfizer), глиамилид (Pfizer), гликлазид (например, Diamcron, Servier Canada Inc), глимепирид (например, описанный в патенте США № 4379785, такой как Amaryl, Aventis), глипентид, глипизид (например, Glucotrol или Glucotrol XL с длительным высвобождением, Pfizer), глихидон, глизоламид, глибурид/глибенкламид (например, Micronase или Glynase Prestab, Pharmacia & Upjohn и Diabeta, Aventis), толазамид (например, Tolinase) и толбутамид (например, Orinase) и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; меглитиниды, такие как репаглинид (например, Prandin®, Novo Nordisk), KADI 229 (PF/Kissei) и натеглинид (например, Starlix®, Novartis) и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; ингибиторы α -глюкозидазы (или глюкозидные ингибиторы), такие как акарбоза (например, Precose™, Bayer, описанный в патенте США № 4904769), миглитол (такой как GLYSET™, Pharmacia & Upjohn, описанный в патенте США № 4639436), камиглибоза (метил-6-дезоксиглюкопиранозид, Marion Merrell Dow), воглибоза (Takeda), адипозин, эмиглитат, прадицицин-Q, сальбостатин, СКD-711, MDL-25637, MDL-73945 и MOR 14, и соединения, описанные в патентах США №№ 4062950, 4174439, 4254256, 4701559, 4639436, 5192772, 4634765, 5157116, 5504078, 5091418, 5217877, 51091 и в WO 01/47528 (полиамины); ингибиторы α -амилазы, такие как тендамистат, трестатин и A1-3688, и соединения, описанные в патентах США №№ 4451455, 4623714 и 4273765; ингибиторы SGLT2, включающие те, которые описаны в патентах США №№ 6414126 и 6515117; ингибитор α P2, например, описанный в патенте США № 6548529; усиливающие секрецию инсулина вещества, такие как линоглирид, A-4166, форскилин, дибутирил cAMP, изобутилметилксантин (IBMX), и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, ингибиторы окисления жирных кислот, такие как кломоксир и этомоксир, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; антагонисты A2, такие как мидаглизол, изаглидол, дериглидол, идазоксан, эароксан и флупароксан, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; инсулин и родственные соединения (например, миметики инсулина), такие как биота, LP-100, новарапид, инсулин детемир, инсулин лиспро, инсулин гларгин, суспензия инсулин-цинк (ленте и ультраленте), Lys-Pro-инсулин, GLP-I (1-36) амид, GLP-I (73-7) (инсулинтропин, описанный в патенте США № 5614492), LY-315902 (Lilly), GLP-I (7-36)-NH₂, AL-401 (Autoimmune), некоторые композиции, описанные в US 4579730, US 4849405, US 4963526, US 5642868, US 5763396, US 5824638, US 5843866, US 6153632, US 6191105 и WO 85/05029, и инсулин примата, грызуна или кролика, включая его биологически активные варианты, включая аллельные варианты, более предпочтительно инсулин человека, доступный в рекомбинантной форме (источники инсулина человека включают фармацевтически приемлемые и стерильные составы, такие как те, которые доступны от Eli Lilly (Indianapolis, Ind. 46285) как Humulin™ (инсулин человека с происхождением с рекомбинантной ДНК), также смотрите THE PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 55.sup.th Ed. (2001) Medical Economics, Thomson Healthcare (описывающую другие подходящие инсулины человека); не являющиеся тиазолидиндионом агенты, такие как JT-501 и фарглитазар (GW-2570/GI-262579), и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; двойные агонисты PPAR α/γ , такие как AR-H039242 (Astrazeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), BVT-142, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297 (Kyorin Merck; 5-[(2,4-диоксотиазолидинил)метил]метокси-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]бензамид), L-796449, LR-90, МК-0767 (Merck/Kyorin/Banyu), SB 219994, мураглитазар (BMS), тезаглитазар (Astrazeneca), реглитазар (JTT-501) и описанные в WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/004458, WO 03/016265, WO 03/018010, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453, WO 03/043985, WO 031053976, заявке на патент США с серийным № 09/664598, поданной 18 сентября 2000 г., Murakami et al. Diabetes 47, 1841-1847 (1998), и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; другие инсулинсенсibiliзирующие лекарственные средства; агонисты рецепторов VPAC2; модуляторы GLK, такие как описанные в WO 03/015774; являющиеся ретиноидами модуляторы, такие как описанные в WO 03/000249; ингибиторы GSK 3 β /GSK 3, такие как 4-[2-(2-бромфенил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил]пиридин, и соединения, описанные в WO 03/024447, WO 03/037869, WO 03/037877, WO 03/037891, WO 03/068773, EP 1295884, EP 1295885 и т.п.; ингибиторы гликогенфосфорилазы (HGLPa), такие как CP-368296, CP-316819, BAYR3401, и соединения, которые описаны в WO 01/94300, WO 02/20530, WO 03/037864, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; активаторы потребления АТФ, такие как описанные в WO 03/007990; ингибиторы TRB3; лиганды ванилоидных рецепторов, такие как описанные в WO 03/049702; гипогликемические средства, такие как описанные в WO 03/015781 и WO 03/04 0114; ингибиторы киназы гликогенсинтазы 3, такие как описанные в WO 03/035663, такие агенты, как те, которые описаны в WO 99/51225, US 20030134890, WO 01/24786 и WO 03/059870; инсулинзависимый ДНК-связывающий белок-1 (IRDBP-1), описанный в WO 03/057827, и т.п.; антагонисты аденозина A2, такие как описанные в WO 03/035639, WO 03/035640, и т.п.; агонисты PPAR5, такие как GW 501516, GW 590735, и соединения, описанные в JP 10237049 и WO 02/14291; ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DP-IV), такие как изолейцинтиазолидин, NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-циано-пиридин-2-ил)амино]этил]амино]ацетил]-2-циано-(S)-пирролидин, описанный в Hughes et al., Bio-

chemistry, 38(36), 11597-11603, 1999), P32/98, NVP-LAF-237, P3298, TSL225 (триптофил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, описанная в Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), валинпирролидин, ТМС-2А/2В/2С, ингибиторы CD-26, FE999011, P9310/К364, VIP 0177, DPP4, SDZ 274-444, 2-цианопирролидины и 4-цианопирролидины, описанные в Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 и 2745-2748 (1996), и соединения, описанные в патентах США № 6395767, 6573287, 6395767 (описанные соединения включают BMS-477118, BMS-471211 и BMS-538305), WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279, WO 99/67278, WO 99/61431, WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1258476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 и WO 03/000181; агонисты GLP-I, такие как эксендин-3 и эксендин-4 (в том числе представляющий собой 39-аминокислотный полипептид синтетический эксендин-4, называемый Exenatide®), и соединения, описанные в US 2003087821 и NZ 504256, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры; пептиды, включающие амлинтид и Symlin® (прамлинтида ацетат); и активаторы гликокиназы, такие как описанные в US 2002103199 (конденсированные гетероароматические соединения) и WO 02/48106 (изоиндолин-1-он-замещенные пропионамидные соединения).

Примеры

Пример 1. Клиническое исследование безопасности и эффективности у людей в случае лечения хронического идиопатического запора.

Рандомизированное, двойное-слепое, плацебоконтролируемое, 14-дневное исследование с использованием диапазона многократных пероральных доз проводилось на пациентах с хроническим идиопатическим запором (СIC). Основной целью этого исследования была оценка безопасности SP-304 (1, 3, 9 и 0,3 мг) в течение 14 дней для пациентов с CIC. Одной дополнительной целью была оценка фармакокинетического профиля SP-304 в плазме. Другие дополнительные цели включали оценки фармакодинамических эффектов (эффективности) на такие параметры, как время до первой дефекации после ежедневного введения дозы SP-304, ритм дефекаций в динамике по времени, например самопроизвольных дефекаций (SBM), полных самопроизвольных дефекаций (CSBM), и консистенцию стула [используя Бристольскую шкалу стула/формы кала (BSFS)] и другие сообщаемые пациентами последствия, такие как желудочно-кишечный дискомфорт.

Исследование включало пять групп с назначаемыми вмешательствами, указанными в представленной ниже таблице

Группы	Вмешательства
SP-304 1,0 мг: Экспериментальная	Субъекты, получающие 1,0 мг SP-304 в течение 14 календарных дней
SP-304 3,0 мг: Экспериментальная	Субъекты, получающие 3,0 мг SP-304 в течение 14 календарных дней
SP-304 9,0 мг: Экспериментальная	Субъекты, получающие 9,0 мг SP-304 в течение 14 календарных дней
Плацебо: состав сравнения - плацебо	Субъекты, получающие плацебо в течение 14 календарных дней
SP-304 0,3 мг: Экспериментальная	Субъекты, получающие 0,3 мг SP-304 в течение 14 календарных дней

Субъектов, у которых был диагностирован CIC, отбирали в ожидаемые 4 группы для получения в результате 80 рандомизированных субъектов для включения в исследование. Было четыре группы доз (1, 3, 9 и 0,3 мг) с 20 субъектами в каждой группе [коэффициент рандомизации 3:1 (15 получателей SP-304:5 получателей плацебо)]. Субъекты, которые продолжали удовлетворять всем критериям включения в исследование и заполнять дневник для записей, касающихся дефекаций (BM) до лечения, получали двойным-слепым рандомизированным образом, SP-304 или соответствующее плацебо. Критерии включения в исследование включали (1) удовлетворение критериям с изменениями ROME III для хронического запора (CC); (2) отсутствие значимого обнаружения при колоноскопии в пределах последних 5 лет; (3) хорошее здоровье, определяемое с помощью объективного обследования, истории болезни, основных показателей состояния организма, ЭКГ, клинического химического исследования, гематологии, анализа мочи, тестирования на запрещенные составы и серологических оценок; и (4) во время 14-дневного периода до лечения, сообщение субъектами меньше 6 SBM и меньше 3 CSBM в каждую неделю до лечения. Все субъекты, получающие по меньшей мере одну дозу SP-304 или соответствующее плацебо, считались подлежащими оценке в отношении конечного результата, относящегося к безопасности (всего 78). Если субъект не отклонялся от основного протокола, получал лечение исследования в течение по меньшей мере 5 дней каждую неделю и имел соответствующие записи, касающиеся ритма дефекаций, он считался подлежащим оценке в отношении параметров эффективности (всего 54-55).

Демографические данные субъектов в исследовании суммированы в представленной ниже таблице

	Плацебо	0,3 мг	1,0 мг	3,0 мг	9,0 мг
Возраст					
	47,7 (14,6)	51,1 (12,0)	50,5 (10,6)	48,5 (16,1)	47,3 (12,7)
Пол					
Женский	18 (90,0%)	12 (85,7%)	14 (100%)	13 (86,7%)	12 (80%)
Мужской	2 (10,0%)	2 (14,3%)	0	2 (13,3%)	3 (20%)
Раса					
Европейская	17 (85,0%)	13 (92,9%)	12 (85,7%)	14 (93,3%)	12 (80,0%)
Афроамериканская	1 (5,0%)	0	1 (7,1%)	0	2 (13,3%)
Монголоидная	1 (5,0%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	0	1 (6,7%)
Американоидная	1 (5,0%)	0	0	0	0
Другие	0	0	0	1 (6,7%)	0

Значения для возраста представляют собой средние значения (среднеквадратическое отклонение); значения для пола и возраста представляют собой числа (процент от экспериментальной группы).

Результаты.

Фармакокинетика и безопасность.

Не было выявляемого системного всасывания плеканатида (чувствительность анализа больше или равна 10 нг/мл). Не были зарегистрированы серьезные неблагоприятные явления (SAE) у субъектов, получающих плеканатид, и в этом исследовании не было зарегистрированных смертей. 10% (2/20) субъектов, которые получали плацебо, и 17,2% (10/58) субъектов, которые получали SP-304, сообщили о неблагоприятных явлениях, считающихся связанными с лечением. Большая часть неблагоприятных явлений была явлениями легкой/средней степени тяжести и кратковременными по природе. 10% (2/20) субъектов, которые получали плацебо, и 5,2% (3/58) субъектов, которые получали SP-304, сообщили о связанных с желудочно-кишечным трактом неблагоприятных явлениях, считающихся связанными с лечением. Не сообщалось о диарее у какого-либо субъекта, получающего SP-304. Представленная ниже таблица представляет собой сводку связанных с желудочно-кишечным трактом неблагоприятных явлений (AE)

	Плацебо n=20	0,3 мг n=14	1,0 мг n=14	3,0 мг n=15	9,0 мг n=15
Спазмы в животе	1 (5,0%)	0	0	0	0
Боль в животе	1 (5,0%)	0	0	0	0
Вздутие	0	0	0	0	1 (6,7%)
Диарея	1 (5,0%)	0	0	0	0
Метеоризм	2 (10,0%)	0	0	0	0
Тошнота	0	1 (7,1%)	0	0	0
Диспепсия	0	0	0	1 (6,7%)	0

Значения представляют собой числа (процент от экспериментальной группы).

Эффективность.

Лечение SP-304 (плеканатидом) уменьшало время до первой дефекации, увеличивало частоту стула (SBM и CSBM), улучшало консистенцию стула и уменьшало усилие и желудочно-кишечный дискомфорт. Смотрите фиг. 1-6.

Пример 2. Композиция партии 10005 влажной грануляции

№ элемента	Ингредиент	Применение	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304		0,23
2	Mannogem EZ, USP/EP (маннит)	Разбавитель	79,77
3	PROSOLV SMCC 90 LM (силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза)	Связующее вещество	15,0
4	Очищенная вода (охлажденная до 5°C), USP	Носитель	Не применимо
5	Очищенная вода (охлажденная до 5°C), USP		Не применимо
6	Explotab (Натрия гликолят крахмала)	Агент, вызывающий дезинтеграцию	4,0
7	Pruv (Натрия стеарилфумарат)	Смазывающее вещество	1,0
	Всего		100

Пример 3. Композиция партии 10007 влажной грануляции

№ элемента	Ингредиент	Применение	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304		0,3
3	PROSOLV SMCC 90 LM (силифицированная микрокристаллическая целлюлоза)	Связующее вещество	95,7
4	Очищенная вода (охлажденная до 5°C), USP	Носитель	Не применимо
5	Очищенная вода (охлажденная до 5°C), USP		Не применимо
6	Explotab (Натрия гликолят крахмала)	Агент, вызывающий дезинтеграцию	4,0
	Всего		100

Пример 4. Совместимость наполнителей.

Двухкомпонентные смеси SP-304 готовили и хранили в стеклянных пузырьках. В случае твердых наполнителей двухкомпонентные смеси состояли из 9,1 или 50% наполнителя. Стеклянные пузырьки хранили при 40°C/75% относительной влажности открытыми или закрытыми. Степень чистоты в процентах (определяемая с помощью ВЭЖХ) пептида-агониста GCC (SP-304) после хранения в течение периода времени, указанного в каждом столбце, (т.е. 1, 2 или 3 месяца в случае закрытых пузырьков и 0,5, 1, 2 или 3 месяца в случае открытых пузырьков) указана с использованием численных значений

Назначение	Наполнитель	Закрытые			Открытые				
		1М	2М	3М	0,5М	1М	2М	3М	
Ни одной	Ни одного	91,4	88,2	84,1	93,7	91,2	88,2	84,8	
Разбавитель	Сорбит	92,4	90,1	87,2	92,2	90,8	87,1	80,9	
	Маннит	91,9	88,4	85,1	92,6	90,5	87,9	80,9	
	Prosolv	92,2	89,6	86,3	93	90,5	87,8	83,7	
	Крахмал	91,4	88,7	85,4	92,5	90,5	87,9	83,7	
Связующее вещество	Emdex	91,3	88,7	85,2	91,8	90,7	87,9	81,7	
	Plasdone	92,8	90,6	85,6	93,1	90,4	87,3	83	
Агент, вызывающий дезинтеграцию	Explotab	91,9	89,4	87,1	92,2	90,3	84,7	78,3	
	Polyplasdone	92	89	85,6	93,5	90,3	87,4	83,1	
Смазывающее вещество	Cabosil	92,1	88,3	85,6	92,6	90,5	87,3	84	
	Вещество, способствующее скольжению	Стеарат Mg	91,5	87,7	84,6	92,6	90,6	87,6	83,8
	PRUV	92	88,3	85,7	92,2	90,5	87,5	83,8	
	компритол	90,8	87,1	84,4	92	90,5	86,7	84,1	
Наполнитель	ПЭГ 3350	90,9	87	83,3	91,5	89,4	84,4	77,5	
Антиоксидант	Аскорбиновая кислота	91,3	86,9	83	92,8	90	85,7	83,8	
	ВНА	91,9	88,9	85,9	93,5	90,8	87,4	85,8	
	ВНТ	90,8	87,2	84,6	92,4	90,3	86,6	83,6	
	EDTA	90,9	87,5	84,1	92,3	90,4	86,7	84,6	
Капсула	HPMC капсула	92,2	89	85,2	92,3	90,2	86,4	83,5	
	Желатиновая капсула	91,5	88,3	84,3	84,3	90,5	86,7	83,6	
Жидкость для заполненной жидкостью капсулы	Среднецепочечный триглицерид		90,4						
	Пропиленгликоль дикаприлокапрат		89,3						
	Витамин Е		90						
	Соевое масло		89,6						
	Cremaphor		79,7						
	Пропиленгликоль		3,4						
	Пропиленгликоль 400		0,7						

Пример 5. Геометрическая сухая смесь для содержащей 0,3 мг пептида капсулы.

Добавляли 12 г маннита в ступку. Добавляли 4 г SP-304 и осторожно смешивали до получения визуально однородного порошка. Переносили в смеситель Turbula. Подвергали ступку смывке с использованием маннита и переносили смывку в смеситель Turbula и смешивали при высокой скорости в течение 10 мин. Добавляли приблизительно 150 г маннита в смеситель с V-образным корпусом емкостью в 4 кварты (3,8 л). Переносили содержимое смесителя Turbula в V-образный корпус и добавляли 150 г смеси маннита. Выгружали содержимое V-образного корпуса и пропускали через сито в 40 меш и засыпали обратно в смеситель. Добавляли 586 г маннита в смеситель и смешивали в течение 20 мин.

Пример 6. Процесс влажной грануляции.

Партию 017-10005, состоящую из маннита и PROSOLV LM90 (0,33 г/мл) с низкой влажностью

(2,4%), подвергали разбрызгиванию раствора SP-304 и сушке в псевдооживленном слое, приводившей к содержанию воды в грануле, составляющему 0,35%. Конечная смесь содержала 1% воды, обладала достаточной сыпучестью и хорошо заполняла капсулы. Второй прототип 017-1006, состоявший из тех же компонентов, корректировали для получения целевой массы наполнения 100-мг капсулы на основе результатов первой партии. Воду разбрызгивали на порошковую смесь с SP-304. Температура на входе составляла 50°C, гранулу подвергали сушке в течение 1,5 ч и процесс прекращали, когда температура продукта достигала 36°C. В третьем (партии 017-10006) и четвертом (партии 017-10007) прототипах капсул использовали PROSOLV HD90, который является материалом с большей плотностью, с лучшими свойствами сыпучести и большим содержанием влаги, составляющим 5,5%, чем PROSOLV LM90. Содержание влаги в PROSOLV HD90 легко удалялось с помощью сушки в псевдооживленном слое. Плотность PROSOLV HD90 составляла приблизительно 0,55 г/мл. Смазывающее вещество PRUV исключали для этих партий.

Пример 7. Стабильность влажной грануляции.

SP-304 экстрагировали из капсул посредством обработки ультразвуком или при комнатной температуре (КТ), или при низкой температуре, и количество пептида определяли с помощью ВЭЖХ. Первоначальные процентные содержания основывали на количествах, указанных на этикетке.

Партия	% пептида (первоначальный)	% пептида (1 месяц при комнатной температуре)
017-10006	101,1 (с обработкой ультразвуком при комнатной температуре)	97,6 (с обработкой ультразвуком при низкой температуре)
017-10008	97,5 (с обработкой ультразвуком при комнатной температуре)	108,2 (с обработкой ультразвуком при низкой температуре)

Пример 8. Стабильность в течение 1 месяца капсул во флаконах из HDPE.

Капсулы содержали 0,3 мг SP-304, при этом остальную часть массы наполнения (вплоть до 5 мг) составлял маннит (Perlitol 300 DC). Каждая капсула содержала 1,5 вес.% SP-304 и 98,5 вес.% маннита. Оболочка капсулы состояла из НРМС. Количества представляют собой количества по отношению к количеству, указанному на этикетке (т.е. 0,30 мг пептида). Указанное количество капсул помещали во флакон из полиэтилена с высокой плотностью с индукционным запаиванием и десикантом цеолитом на 1 месяц или при 2-8°C (первые два столбца), или 25°C и 60% относительной влажности (последние два столбца). Первоначальное количество присутствующего пептида составляло 101% от содержания, заявленного на этикетке. В последнем ряду представлено количество пептида, остающееся после хранения в течение 1 месяца при указанной температуре, как определено с помощью ВЭЖХ.

2-8°C	2-8°C	25°C/60% относительная влажность	25°C/60% относительная влажность
1 капсула на флакон	6 капсул на флакон	1 капсула на флакон	6 капсул на флакон
100%	92%	92%	98%

Пример 9. Композиция партии 1528-2855-RD (капсул) и процесс нанесения покрытия методом распыления и сушки.

№ элемента	Ингредиент	Количество на единицу (мг)	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	0,3246	0,3246
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Selphere SPC-100)	99,10	99,10
3	Дигидрат хлорида кальция	0,2622	0,2622
4	Лейцин USP	0,1171	0,1171
5	Гипромеллоза (Methocel E5 PremLV)	0,2000	0,2000
6	Очищенная вода, USP	7,2 мл*	Не применимо
	Всего	100	100

* - количество воды рассчитано на основе использования 119,0 мл очищенной воды на всю партию, содержащую 5,356 г SP-304.

Процесс распылительной сушки производства партии 2855-RD описан ниже.

Приготовление дисперсии для покрытия.

Очищенную воду добавляли в стеклянный сосуд и перешивали так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Затем в воду медленно добавляли дигидрат хлорида кальция. Смесь перемешивали до растворения соли или ее достаточного диспергирования. Затем медленно добавляли лейцин, и результирующую смесь перемешивали до растворения аминокислоты или ее достаточного диспергирования. Потом медленно добавляли метоцел и смесь перешивали до полного растворения

метоцела. Раствор можно было бы нагреть для растворения метоцела, в необходимых случаях. Допускали охлаждение результирующего раствора наполнителей до комнатной температуры, и раствор пропускали через сито в 80 меш. Затем 127,9 г пропущенного через сито раствора наполнителей добавляли в стеклянный сосуд и помещали в ледяную баню на 0,5-1 ч до достижения раствором 0°C. Затем в холодный раствор наполнителей добавляли SP-304. Смесь энергично перемешивали, чтобы сделать возможным растворение пептида в холодном растворе. Результирующий раствор пептида сохраняли на холоде - в ледяной бане в качестве раствора для распыления/нанесения покрытия.

Наслаивание лекарственного средства.

Сушилку с псевдооживленным слоем Glatt GPCG-2 (с колонной с верхними брызгалами) с перегородкой Вурстера настраивали на наслаивание лекарственного средства на гранулы Celphere SCP-100. После загрузки колонны Вурстера гранулами Celphere SCP-100 температуру псевдооживленного слоя повышали до 35°C и сохраняли в течение 30 мин с минимальным псевдооживлением гранул. Температуру псевдооживленного слоя понижали до достижения температуры выпуска 35°C. Рукав используемого перистальтического насоса наполняли посредством движения по замкнутой цепи раствора для распыления, упомянутого выше. После настраивания устройства для распыления для получения удовлетворительной формы распыла раствор для покрытия распыляли на гранулы Celphere SCP-100 до тех пор, пока не распыляли весь раствор для покрытия. Записывали рабочие параметры. Температуру псевдооживленного слоя и псевдооживление сохраняли до тех пор, пока гранулы не становились достаточно сухими. Затем псевдооживление уменьшали при сохранении температуры псевдооживленного слоя, равной 35°C, в течение 10 мин. Отбирали образец гранул весом 2 г для анализа влаги, когда температуру псевдооживленного слоя сохраняли равной 35°C. Когда влажность отбираемых в качестве образцов гранул достигала меньше 5%, гранулы с покрытием выгружали и загружали в сухой контейнер. LOD (потери при сушке)=2,399%.

Пример 10. Композиция партии 1528-2851-RD (таблеток) и процесс нанесения покрытия методом распыления и сушки

№ элемента	Ингредиент	Количество на единицу (мг)	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	0,3246	0,3607
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	88,88	98,75
3	Дигидрат хлорида кальция	0,2622	0,2913
4	Лейцин USP	0,1171	0,1301
5	Гипромеллоза (Methocel E5 PremLV)	0,2000	0,2222
6	Стеарат магния	0,225	0,2500
7	Очищенная вода, USP	7,2 мл*	Не применимо
	Всего	90,0	100

* - количество воды рассчитано на основе использования 119,0 мл очищенной воды на всю партию, содержащую 5,356 г SP-304.

Процесс нанесения покрытия методом распыления и сушки производства партии 2851-RD описан ниже.

Приготовление дисперсии для покрытия.

Очищенную воду добавляли в стеклянный сосуд и перешивали так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Затем в воду медленно добавляли дигидрат хлорида кальция. Смесь перемешивали до растворения соли или ее достаточного диспергирования. Затем медленно добавляли лейцин, и результирующую смесь перемешивали до растворения аминокислоты или ее достаточного диспергирования. Потом медленно добавляли метоцел, и смесь перешивали до полного растворения метоцела. Раствор можно было бы нагреть для растворения метоцела, в необходимых случаях. Допускали охлаждение результирующего раствора наполнителей до комнатной температуры, и раствор пропускали через сито в 80 меш. Затем 127,9 г пропущенного через сито раствора наполнителей добавляли в стеклянный сосуд и помещали в ледяную баню на 0,5-1 ч до достижения раствором 0°C. Затем в холодный раствор наполнителей добавляли SP-304. Смесь энергично перемешивали, чтобы сделать возможным растворение пептида в холодном растворе. Результирующий раствор пептида сохраняли на холоде - в ледяной бане в качестве раствора для распыления/нанесения покрытия.

Наслаивание лекарственного средства.

Сушилку с псевдооживленным слоем Glatt GPCG-2 (с колонной с верхними брызгалами) с перегородкой Вурстера настраивали на наслаивание лекарственного средства на гранулы Avicel PH 102. После загрузки колонны Вурстера гранулами Avicel PH 102 температуру повышали до 35°C и сохраняли в течение 30 мин с минимальным псевдооживлением гранул. Температуру псевдооживленного слоя понижали до достижения температуры выпуска 35°C. Рукав используемого перистальтического насоса наполняли посредством движения по замкнутой цепи раствора для распыления, упомянутого выше. После настраи-

вания устройства для распыления для получения удовлетворительной формы распыла раствор для покрытия распыляли на гранулы Avicel PH 102 до тех пор, пока не распыляли весь раствор для покрытия. Записывали рабочие параметры. Температуру псевдооживленного слоя и псевдооживление сохраняли до тех пор, пока гранулы не становились достаточно сухими. Затем псевдооживление уменьшали при сохранении температуры псевдооживленного слоя, равной 35°C, в течение 10 мин. Отбирали образец гранул весом 2 г для анализа влаги, когда температуру псевдооживленного слоя сохраняли равной 35°C. Когда влажность отбираемых в качестве образцов гранул достигала меньше 5%, гранулы с покрытием выгружали и загружали в сухой контейнер. LOD (потери при сушке) меньше 5%.

Чистый вес покрытой смеси определяли для расчета количества стеарата магния, необходимого для пластификации смеси. Затем стеарат магния добавляли в покрытую смесь, и смесь перешивали в течение 1 мин.

Прессование.

Настраивали таблеточный пресс Fette. Затем смесь загружали в бункер для пресс-порошка и устанавливали инструментальную оснастку. Вес каждой таблетки задавали на значении 90 мг±5%, а твердость должна была составлять 4-6 единиц твердости по Кнупу. Вес, твердость и толщину таблеток определяли и записывали каждые 5-10 мин. Также выполняли измерения ломкости для обеспечения удовлетворительного продукта.

Пример 11. Композиция партии 1528-2850-RD (капсул) и процесс

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	0,3246
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	99,43
3	Стеарат магния	0,2500
4	Капсульные оболочки из НРМС	Не применимо
	Всего	100

Процесс сухого смешения производства партии 2850-RD описан ниже.

Смешивание.

Avicel PH 102 пропускали через сито в 60 меш. V-образные смесители (емкостью в 1 кварту (1Qt), 4 и 16-Qt (0,9, 3,8 и 15,1 л)) затем запыляли пропущенной через сито Avicel PH 102. SP-304 пропускали через сито в 200 меш и загружали в 1-Qt (0,9-л) V-образный смеситель. Затем приблизительно 80 г Avicel PH 102 добавляли в 1-Qt (0,9-л) смеситель и смесь перемешивали в течение 10 мин со скоростью, составляющей 25 об/мин. Затем смесь переносили в 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель, который был предварительно запылен пропущенной через сито Avicel PH 102. Смеситель емкостью в 1-Qt (0,9-л) подвергали смывке с использованием Avicel и смывку переносили в 4-Qt (3,8-л) смеситель. Смывку повторяли до переноса всего SP-304 в 4-Qt (3,8-л) смеситель. Приблизительно 200 г Avicel добавляли в 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель и смесь перешивали в течение 10 мин. Результирующую смесь затем пропускали через сито в 60 меш, а затем переносили в предварительно запыленный 16-Qt (15,1-л) смеситель (запыленный 1500 г Avicel). Смеситель емкостью в 4 Qt (3,8-л) подвергали смывке с использованием Avicel и материал смывки переносили в 16-Qt (15,1-л) смеситель. Остаточный Avicel добавляли в 16-Qt (15,1-л) смеситель и смесь перешивали в течение 10 мин. Результирующую смесь затем пропускали через Comil, а затем возвращали в 16-Qt (15,1-л) смеситель, и осуществляли дополнительное перемешивание в течение 5 мин. Соответствующее количество стеарата магния отвешивали, пропускали через сито в 60 меш и добавляли в 16-Qt (15,1-л) смеситель. Результирующую смесь перешивали в течение 2 мин.

Инкапсуляция.

Настраивали устройство для наполнения капсул MG2 Planeta. Определяли средний вес пустых капсульных оболочек и рассчитывали целевую массу наполнения капсул (±5%). Смесь из вышеуказанного процесса добавляли в бункер устройства для наполнения капсул и начинали инкапсуляцию. Выполняемые параметры массы настраивали вручную. Результирующие капсулы затем отсортировали в соответствии с целевой массой наполнения.

Пример 12: Композиция партии 1528-2850B-RD (таблеток) и процесс

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	0,3246
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	99,43
3	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Процесс сухого смешения производства партии 2850B-RD описан ниже.

Смешивание.

Avicel PH 102 пропускали через сито в 60 меш. V-образные смесители (емкостью в 1-, 4- и 16-Qt (0,9, 3,8 и 7,1 л)) затем запыляли пропущенной через сито Avicel PH 102. SP-304 пропускали через сито в 200 меш и загружали в 1-Qt (0,9-л) V-образный смеситель. Затем приблизительно 80 г Avicel PH 102 до-

бавляли в 1-Qt (0,9-л) смеситель и смесь перемешивали в течение 10 мин со скоростью, составляющей 25 об/мин. Затем смесь переносили в 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель, который был предварительно запылен пропущенной через сито Avicel PH 102. Смеситель емкостью в 1-Qt (0,9 л) подвергали смывке с использованием Avicel, и смывку переносили в 4-Qt (3,8-л) смеситель. Смывку повторяли до переноса всего SP-304 в 4-Qt (3,8-л) смеситель. Приблизительно 200 г Avicel добавляли в 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель и смесь перемешивали в течение 10 мин. Результирующую смесь затем пропускали через сито в 60 меш, а затем переносили в предварительно запыленный 16-Qt (7,1-л) смеситель (запыленный 1500 г Avicel). Смеситель емкостью в 4-Qt (3,8 л) подвергали смывке с использованием Avicel и смывку переносили в 16-Qt (7,1-л) смеситель. Остающийся Avicel добавляли в 16-Qt (7,1-л) смеситель и смесь перемешивали в течение 10 мин. Результирующую смесь затем пропускали через Comil, а затем возвращали в 16-Qt (7,1-л) смеситель и осуществляли дополнительное перемешивание в течение 5 мин. Соответствующее количество стеарата магния отвешивали, пропускали через сито в 60 меш и добавляли в 16-Qt (7,1-л) смеситель. Результирующую смесь перемешивали в течение 2 мин.

Прессование.

Настраивали таблеточный пресс Fette. Затем смесь загружали в бункер для пресс-порошка и устанавливали инструментальную оснастку. Вес каждой таблетки задавали на значении $90 \text{ мг} \pm 5\%$, а твердость должна была составлять 4-6 единиц твердости по Кнупу. Вес, твердость и толщину таблеток определяли и записывали каждые 5-10 мин. Также выполняли измерения ломкости для обеспечения удовлетворительного продукта.

Пример 13. Композиция таблетированного состава 1528-3161-RD, изготовляемого из сухой смеси, 1 мг для вакуумной сушки

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	1,176
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	98,57
3	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Пример 14. Композиция таблетированного состава 1528-3162-RD, изготовляемого из сухой смеси, 1 мг с целлюлозой с низким содержанием влаги

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	1,176
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 112)	97,09
3	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Пример 15. Композиция таблетированного состава 1528-3170-RD, изготовляемого с использованием гранул трегалозы, покрытых методом распыления, 1 мг

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	1,176
2	Гранулы трегалозы	70,48
3	Methocel E5 Premium LV	0,50
4	Гистидин (в растворе для покрытия)	0,9225
5	Аскорбат кальция	0,100
6	Очищенная вода	Не применимо
7	Порошковая трегалоза (в растворе для покрытия)	1,0176
8	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200)	25,00
9	Гистидин	0,5535
10	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Процесс производства таблетированного препарата 1528-3170-RD, изготовляемого с использованием гранул трегалозы, покрытых методом распыления, описан ниже.

Приготовление дисперсии для покрытия.

Добавляли очищенную воду в маркированный сосуд и начинали перемешивание. Перемешивали так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Медленно добавляли в раствор метоцел. Перемешивали до полного растворения метоцела. Нагревали раствор, если это необходимо для растворения метоцела ($\leq 50^\circ\text{C}$). Раствор при необходимости охлаждали до добавления других материалов. Добавляли в раствор трегалозу. Перемешивали до растворения материалов. Добавляли в раствор аскорбат натрия. Перемешивали до растворения материалов. Доводили pH до 7,0 с помощью 1 н. раство-

ра NaOH, если $pH > 7,0$. Записывали pH после доведения. Помещали раствор для покрытия в ледяную баню и оставляли в ледяной бане в течение 0,5-1 ч до достижения им температуры образования льда. Проверяли с помощью термометра для гарантии температуры образования льда. Отвешивали порции требуемого количества API в лодочке для взвешивания и добавляли каждую порцию осторожно в холодный раствор наполнителей. Осуществляли энергичное перемешивание, чтобы сделать возможным смачивание и растворение пептида в холодном растворе. Общее количество пептида было равно 14,107 г. Продолжали перемешивание раствора так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Перемешивали до полного растворения плеканатида. Сохраняли раствор пептида все время на холоде - в ледяной бане. Добавляли в раствор гистидин. Перемешивали не более 10 мин для растворения материалов. Измеряли конечный pH раствора для покрытия. Измеряли чистый вес раствора для покрытия. Раствор для покрытия использовался в пределах 30 мин во избежание окрашивания.

Наслаивание лекарственного средства.

Настраивали Glatt GPCG-2 с перегородкой Вурстера в соответствии с SOP EQP-ОСМ-064 для наслаивания лекарственного средства на гранулы трегалозы с использованием дисперсии для покрытия. Использовали технологическую форму Glatt GPCG2, "EQP-ОСМ-064-F1", для записи информации в ходе процесса. Включали устройство и предварительно нагревали колонну. Сушилка с псевдооживленным слоем: Glatt GPCG-2. Фильтр: 200-мкм сито. Контейнер для продукта: 4" перегородка Вурстера, нержавеющая сталь. Высота перегородки от дна: 1". Направление распыления: верхние брызгала. Размер сопла для жидкости/тип: 1 мм. Насос: перистальтический, Master Flex LS. Рукав: Nalge #14 силикон. Температура псевдооживленного слоя: $\leq 40^{\circ}\text{C}$. Температура воздуха на входе: регулировали для достижения цели температуры псевдооживленного слоя. Температура воздуха на выходе: контролировали и записывали. Скорость распыления: первоначальная скорость 4-6 г/мин, регулировали при необходимости. Давление распыляемого воздуха: 20 фунтов на кв. дюйм (138 кПа). Скорость воздуха: 60 см/ч и регулировали для псевдооживления. Приготавливали двойные полиэтиленовые мешки, достаточно большие для хранения гранул с наслаиванием лекарственного средства. Загружали колонну трегалозой. Повышали температуру псевдооживленного слоя до 35°C и сохраняли в течение 30 мин с минимальным псевдооживлением гранул. Понижали температуру псевдооживленного слоя до достижения температуры выпуска 35°C . Наполняли рукав насоса посредством движения по замкнутой цепи раствора для распыления; не использовали более 40 г для заполнения рукава. Настраивали устройство для распыления для получения удовлетворительной формы распыла. Вес раствора для покрытия после наполнения был больше 317 г. Регистрировали первоначальный вес всюду в дальнейшем до распыления на трегалозу. Начинали распыление раствора для покрытия на гранулы трегалозы. Записывали рабочие параметры в технологической форме для псевдооживленного слоя. Останавливали распыление после распыления 297,2 г раствора для покрытия. Сохраняли температуру псевдооживленного слоя и продолжали псевдооживление до тех пор, пока гранулы не становились достаточно сухими. Уменьшали псевдооживление и сохраняли температуру псевдооживленного слоя равной 35°C в течение 10 мин. Не охлаждайте гранулы. Отбирайте образец, равный 2 г, для анализа влаги до тех пор, пока влажность не становилась ниже 1%. Выгружали покрытые гранулы в предварительно приготовленный и маркированный контейнер (с весом тары), выложенный изнутри двойными полиэтиленовыми мешками. Рассчитывали чистый вес гранул с наслаиванием лекарственного средства. Настраивали лиофилизатор в соответствии с SOP EQP-ОСМ-00002. Загружали гранулы с наслаиванием лекарственного средства в лоток Lyoguard (сохраняли мешки). Использовали способ 3 для высушивания смеси в течение ночи. Разгружали высушенную смесь в сохраненные полиэтиленовые мешки. Регистрировали конечное значение влажности (меньше 5%). Рассчитывали чистый вес высушенных гранул.

Смешивание.

Отбирали необходимую Avicel и пропускали через сито в 60 меш. Настраивали 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель в соответствии с SOP EQP-ОСМ-00056. Отвешивали необходимое количество гистина и смешивали с небольшим количеством отвешенной Avicel. Загружали в 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель. Переносили высушенные гранулы с плеканатидом в V-образный смеситель. 2-3 смывали с лотка Lyoguard со стадии 24 с использованием соответствующего количества отвешенной Avicel. Переносили смывки в 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель. Переносили всю остающуюся предварительно отвешенную/отобранную Avicel в V-образный смеситель. Перемешивали в течение 15 мин. Отвешивали стеарат магния и пропускали его через сито в 60 меш. Загружали стеарат магния в 4-Qt (3,8-л) V-образный смеситель. Обеспечивали, чтобы крышка была надежно надета без возможной утечки порошка во время перемешивания. Перемешивали в течение 2 мин.

Прессование.

Настраивали таблеточный пресс Korsch в соответствии с SOP EQP-ОСМ-00087. Устанавливали инструментальную оснастку для 0,250" (6,35 мм) стандартной двояковыпуклой круглой таблетки. Получали результаты анализа смеси и рассчитывали целевой вес таблетки. Приемлемый размах колебаний веса таблеток составляет $\pm 5\%$. Загружали конечную смесь в бункер для пресс-порошка. Дозагружали при необходимости. Регулировали массу наполнения для получения таблеток в диапазоне 95,0-105,0 мг и твер-

дости в диапазоне 4-6 единиц твердости по Кнупу. Проверляли, чтобы ломкость составляла не более 1,0%. Периодически, каждые 5-10 мин, проверяли веса 5 таблеток для гарантии того, чтобы вес таблетки находился в пределах диапазона, и записывали его в форме QRA-DOC-00011-F6. После записи веса таблеток измеряли и записывали твердость и толщину 3 таблеток во время периодической проверки веса. Продолжали прессование подходящих таблеток до исчерпания смеси. Когда прессование проходило должным образом с достижением спецификаций, отмеченных выше, выполняли конечный тест на ломкость и записывали результаты (спецификация: не более 1,0%).

Пример 16. Композиция таблетированного состава 1528-3171-RD, изготавливаемого с использованием гранул трегалозы, покрытых методом распыления, 1 мг

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	1,167
2	Гранулы трегалозы	70,31
3	Methocel E5 Premium LV	0,50
4	Аргинин	1,657
5	Аскорбат кальция	0,100
6	Очищенная вода	Не применимо
7	Порошковая трегалоза (в растворе для покрытия)	1,0176
8	Микрокристаллическая целлюлоза (Avice1 PH 200)	25,00
9	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Процесс производства таблетированного состава 1528-3171-RD, изготавливаемого с использованием гранул трегалозы, покрытых методом распыления, описан ниже.

Приготовление раствора для покрытия.

Добавляли очищенную воду (элемент 6) в маркированный сосуд и начинали перемешивание. Перемешивали так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Медленно добавляли в раствор метоцел. Перемешивали до полного растворения метоцела. Нагревали раствор, если это необходимо для растворения метоцела (меньше или равно 50°C). Записывали вид раствора. Раствор при необходимости охлаждали до добавления других материалов. Добавляли в раствор трегалозу. Перемешивали до растворения материалов. Записывали вид раствора. Добавляли в раствор аргинин. Перемешивали до растворения материалов. Записывали вид раствора. Добавляли в раствор аскорбат кальция. Перемешивали до растворения материалов. Записывали вид раствора. Доводили pH раствора до 8,5-8,6 с помощью концентрированной HCl с последующим доведением pH до 8,3-8,4 с помощью 10 н. HCl. Записывали конечный pH после доведения. Помещали раствор для покрытия в ледяную баню и оставляли в ледяной бане в течение 0,5-1 ч до достижения им температуры образования льда. Проверляли с помощью термометра для гарантии температуры образования льда. Отвешивали порции требуемого количества API в лодочке для взвешивания и осторожно добавляли каждую порцию в холодный раствор наполнителей. Энергично перемешивали, чтобы сделать возможным смачивание и растворение пептида в холодном растворе. Общее количество пептида было равно 14,006 г. Продолжали перемешивание раствора так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Перемешивали до полного растворения плеканатида. Сохраняли раствор пептида все время на холоде - в ледяной бане. Отвешивали 5 г WFI для смывания с контейнера для API. Осторожно смывали со стенки сосуда для раствора для покрытия и полностью перенесли смывку обратно в сосуд для раствора для покрытия. Измеряли конечный pH раствора для покрытия. Измеряли чистый вес раствора для покрытия (приблизительно 360,3 г). Раствор для покрытия использовался в возможно короткие сроки.

Наслаивание лекарственного средства.

Настраивали Glatt GPCG-2 с перегородкой Вурстера в соответствии с SOP EQP-OCM-064 для наслаивания лекарственного средства на гранулы трегалозы с использованием дисперсии для покрытия. Использовали технологическую форму Glatt GPCG2, "EQP-OCM-064-F1", для записи информации в ходе процесса. Включали устройство и предварительно нагревали колонну.

Сушилка с псевдооживленным слоем: Glatt GPCG-2. Фильтр: 200-мкм сито. Контейнер для продукта: 4" (10,16-см) перегородка Вурстера, нержавеющая сталь. Высота перегородки от дна: 1" (2,54 см). Направление распыления: верхние брызгала. Размер сопла для жидкости/тип: 1 мм. Насос: перистальтический, Master Flex LS. Рукав: Nalge #14 силикон. Температура псевдооживленного слоя: меньше или равна 40°C. Температура воздуха на входе: регулировали для достижения цели температуры псевдооживленного слоя. Температура воздуха на выходе: контролировали и записывали. Скорость распыления: первоначальная скорость 4-6 г/мин, регулировали в необходимых случаях. Давление распыляемого воздуха: 20 фунтов на кв. дюйм (138 кПа). Скорость воздуха: 60 см/ч и регулировали для псевдооживления. Загружали колонну трегалозой G. Повышали температуру псевдооживленного слоя до 35°C и сохраняли в течение 30 мин с минимальным псевдооживлением гранул. Понижали температуру псевдооживленного слоя до достижения температуры выпуска 35°C. Наполняли рукав насоса раствором для покрытия. Ис-

пользовали не более 40 г для заполнения рукава. Настраивали устройство для распыления для получения удовлетворительной формы распыла. Регистрировали первоначальный вес всюду в дальнейшем до распыления на трегалозу. Начинали распыление раствора для покрытия на гранулы трегалозы. Записывали рабочие параметры в технологической форме для псевдооживленного слоя. Останавливали распыление после распыления 300,3 г раствора для покрытия. Сохраняли температуру псевдооживленного слоя и продолжали псевдооживление до тех пор, пока гранулы не становились достаточно сухими. Уменьшали псевдооживление и сохраняли температуру псевдооживленного слоя, равной 35°C, в течение 10 мин. Гранулы не охлаждали. Отбирали образец, равный 2 г, для анализа влаги до тех пор, пока влажность не становилась ниже 1%. Выгружали покрытые гранулы в предварительно приготовленный и маркированный контейнер (с весом тары), выложенный изнутри двойными полиэтиленовыми мешками. Рассчитывали чистый вес гранул с наслаиванием лекарственного средства. Если влажность была больше 1%, смесь подвергали вакуумной сушке, как указано ниже: Настраивали лиофилизатор в соответствии с SOP EQP-ОСМ-00002. Загружали гранулы с наслаиванием лекарственного средства в лоток Lyoguard. Использовали способ 3 для высушивания смеси в течение ночи. Разгружали высушенную смесь в сохраненные полиэтиленовые мешки. Измеряли конечное значение влажности высушенных гранул. Рассчитывали чистый вес высушенных гранул.

Смешивание.

Отбирали необходимую Avicel и пропускали через сито в 60 меш. Настраивали 4- Qt (3,8-л) V-образный смеситель. Переносили высушенные гранулы с плеканатидом в V-образный смеситель. Сохраняли мешок для выгрузки конечной смеси. 2-3 раза смывали с лотка Lyoguard и мешка с использованием соответствующего количества отвешенной Avicel. Переносили смывки в 4- Qt (3,8-л) V-образный смеситель. Переносили всю остающуюся предварительно отвешенную/отобранную Avicel в V-образный смеситель. Перемешивали в течение 20 мин. Отвешивали стеарат магния и пропускали его через сито в 60 меш. Загружали стеарат магния в 4- Qt (3,8-л) V-образный смеситель. Обеспечивали, чтобы крышка была надежно надета без возможной утечки порошка во время перемешивания. Перемешивали в течение 2 мин. Отбирали образцы 3×350 мг смеси в трех местах. Определяли точный вес каждого образца, который был перенесен во флакон для образца.

Прессование.

Настраивали таблеточный пресс Korsch в соответствии с SOP EQP-ОСМ-00087. Устанавливали инструментальную оснастку для 0,250" (6,35 мм) стандартной двояковыпуклой круглой таблетки. Получали результаты анализа смеси и рассчитывали целевой вес таблетки. Приемлемый размах колебаний веса таблеток составлял $\pm 5\%$. Загружали конечную смесь в бункер для пресс-порошка. Дозагружали при необходимости. Регулировали массу наполнения для получения таблеток в диапазоне 95,0-105,0 мг и твердости в диапазоне 4-6 единиц твердости по Кнупу. Проверяли, чтобы ломкость составляла не более 1,0%. Периодически, каждые 5-10 мин, проверяли веса 5 таблеток для гарантии того, что вес таблетки находился в пределах диапазона. После записи веса таблеток измеряли и записывали твердость и толщину 3 таблеток во время периодической проверки веса. Продолжали прессование подходящих таблеток до исчерпания смеси. Когда прессование проходило должным образом с достижением спецификаций, отмеченных выше, выполняли конечный тест на ломкость и записывали результаты (спецификация: не более 1,0%).

Пример 17. Композиция таблетированного состава 1528-3172, изготавливаемого с использованием гранул трегалозы, покрытых методом распыления, 1 мг

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	1,167
2	Гранулы трегалозы	70,881
3	Methocel E5 Premium LV	0,50
4	TRIS	1,1524
5	Аскорбат кальция	0,100
6	Очищенная вода	Не применимо
7	Порошковая трегалоза (в растворе для покрытия)	1,0176
8	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200)	25,00
9	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Процесс производства таблетированного состава 1528-3172, изготавливаемого с использованием гранул трегалозы, покрытых методом распыления, описан ниже.

Приготовление раствора для покрытия.

Добавляли очищенную воду в маркированный сосуд и начинали перемешивание. Перемешивали так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Медленно добавляли в раствор метоцел. Перемешивали до полного растворения метоцела. Нагревали раствор, если это необходимо для растворения метоцела (меньше или равно 50°C). Записывали вид раствора.

Раствор при необходимости охлаждали до добавления других материалов. Добавляли в раствор трегалозу. Перемешивали до растворения материалов. Записывали вид раствора. Добавляли в раствор TRIS. Перемешивали до растворения материалов. Записывали вид раствора. Добавляли в раствор аскорбат кальция. Перемешивали до растворения материалов. Записывали вид раствора. Достигали pH раствора: доводили pH раствора до 7,8-7,9 с помощью концентрированной HCl с последующим доведением pH до 7,7-7,6 с помощью 10 н. HCl. Записывали конечный pH после доведения. Помещали раствор для покрытия в ледяную баню и оставляли в ледяной бане в течение 0,5-1 ч до достижения им температуры образования льда. Проверляли с помощью термометра для гарантии температуры образования льда. Отвешивали порции требуемого количества API в лодочке для взвешивания и осторожно добавляли каждую порцию в холодный раствор наполнителей. Энергично перемешивали, чтобы сделать возможным смачивание и растворение пептида в холодном растворе. Общее количество пептида было равно 14,006 г. Продолжали перемешивание раствора так, чтобы создавалось вихревое движение жидкости без введения воздуха. Перемешивали до полного растворения плеканатида. Сохраняли раствор пептида все время на холоде - в ледяной бане. Отвешивали 5,0 г WFI для смывания с контейнера для API. Осторожно смывали со стенки сосуда для раствора для покрытия и полностью переносили смывку обратно в сосуд для раствора для покрытия. Измеряли конечный pH раствора для покрытия. Измеряли чистый вес раствора для покрытия (приблизительно 354,2 г). Раствор для покрытия использовался в возможно короткие сроки.

Процессы смешивания и прессования для партии 1528-3172-RD схожи с указанными, которые описаны выше для партии 1528-3171-RD.

Пример 18. Композиция содержащего 1 мг пептида таблетированного состава 1528-2925-RD, изготовляемого из сухой смеси

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	1,106
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	98,64
3	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Пример 19: Композиция содержащего 3 мг пептида таблетированного состава 1528-2926, изготовляемого из сухой смеси

№ элемента	Ингредиент	Концентрация, % в весовом отношении
1	SP304	3,318
2	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	96,43
3	Стеарат магния	0,2500
	Всего	100

Другие партии были приготовлены способами, схожими с теми, которые были описаны в примерах 9-12. Их композиции перечислены ниже.

Партия 500-55: 0,33% плеканатида, 95,17% микрокристаллической целлюлозы, 4,0% натрия гликолята крахмала и 0,5% стеарата магния.

Партии 1528-2907-RD и 2010F 100A: 3,318% плеканатида, 96,43% Avicel и 0,25% стеарата Mg.

Партии 1528-2906-RD и 2010F099A: 1,106% плеканатида, 98,65% Avicel и 0,25% стеарата Mg.

Партии 1528-2890-RD и 2010F101A: 0,3246% плеканатида, 99,43% Avicel и 0,25% стеарата Mg.

Формульные композиции партий 11N141, 11N152 и 11N140 в представленной ниже таблице (не описываемых ранее) являются одинаковыми с формульными композициями партий 2010F101A, 2010F099A и 2010F100A соответственно для проверки стабильности в соответствии с надлежащей производственной практикой.

Пример 20. Стабильность содержащих плеканатид таблеток и капсул.

Капсулы и таблетки различных партий были проверены в отношении их стабильности, и были предоставлены результаты. Кроме особо оговоренных случаев, 1М, 2М, 3М или 4М в представленных ниже таблицах означает, что измерения проводились в конце 1, 2, 3 или 4 месяцев периода хранения.

Сводка активностей.

Эти проверки проводили посредством взятия составного образца из приблизительно 5 единиц для определения средней активности образца. В представленной ниже таблице приведена стабильность капсул или таблеток по показателю активности (% от количества, указанного на этикетке)

Партия (описание)	Активность (% от количества, указанного на этикетке)																						
	Масса*	Упаковка	Первоначальная	Условия хранения																			
				40°C/75% относительная влажность			30°C/65% относительная влажность			25°C/60% относительная влажность					5°C								
1М	2М	3М	1М	2М	3М	1М	2М	3М	7М	10М	1М	2М	3М	4М	7М	8.5М							
1528-2850-RD (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	88	Флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE)		89		87			89					91		80				89.3		89	
		Флакон Oxyguard		91		91			92					91		79					88.9		90
		Блистерный стрип	90	90		85			88					91		79							90
1528-2855-RD (0,3 мг, содержащая покрытые гранулы капсула)	94	Флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE)		101		100			96					102		88							98
		Флакон Oxyguard		101		96			99					104		87							100
		Блистерный стрип		97		103			99					98		87							97
500-55 (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	97	Флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE)		97		94			95					96		84							98
		Флакон Oxyguard		98		96			96					102		83							97
		Блистерный стрип	93	97		93			95					106		83							96
1528-2850B-RD (0,3 мг, изготовленная из сухой смеси таблетка)	76	Флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE)		85		88			94					83		67							70
		Флакон Oxyguard		84		84			88					74		74							80
1528-2851-RD (0,3 мг, изготовленная с использованием покрытых частиц таблетка)	96	Флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE)		115		72			90					99		99							78
		Флакон Oxyguard		81		88			83					111		85							96
2010F100A (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	101	Блистерный стрип	97	95	94	91	95	95	92	97	95	93				97	94	94					
2010F101A (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	97	Блистерный стрип	92	91	91	86	94	92	85	95	93	88				95	95	92					
2010F099A (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)	98	Блистерный стрип	94	92	91	89	93	94	89	94	94	91				95	94	92					
11Н141 (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	103	Блистерный стрип	101	95	92	87	98	93	92	96	92	95				100	97	97					
11Н152 (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)	102	Blister strip	97	91	91	93	94	95	96	96	95	96				97	95	97					
11Н140 (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	105	Blister strip	99	94	95	94	95	94	97	99	95	97				99	97	97					
1528-2925-RD (1 мг, изготовленная из сухой смеси таблетка)	99	Oxyguard 40 см ³ с PharnaKeep												99									103
1528-2926-RD (3 мг, изготовленная из сухой смеси таблетка)	100	Oxyguard 40 см ³ с PharnaKeep												94									93
1528-2907-RD (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	98																						
1528-2907-RD (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)	98																						
1528-2890-RD (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	93																						

* - смесь.

Как доказываемая представленной выше таблицей, не было или было незначительное поддающееся оценке уменьшение активности после хранения в условиях ускоренной деградации (40°C/75% относительной влажности или 30°C/65% относительной влажности), что позволяет предположить, что эти капсулы или таблетки могут быть стабильными при комнатной температуре в течение 18 месяцев или в течение более длительных периодов времени при хранении в холодильнике или при 25°C.

Сводка содержания воды.

В представленной ниже таблице показано, что содержание воды было неизменным в течение периода проверки в упаковках, оцененных для различных составов в форме капсул/таблеток. Это дополнительно свидетельствовало о том, что продукты были стабильными.

Партия	Вода (в ходе процесса)	Упаковка	Первоначальное	Содержание воды в упакованном продукте																
				40C/75% относительная влажность			30C/65% относительная влажность			25C/60% относительная влажность				5C						
				1М	2М	3М	1М	2М	3М	1М	2М	3М	7М	10М	1М	2М	3М	4М	7М	8.5М
1528-2850-RD (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		32-номер; флакон из HDPE, 60 см ³ , N ₂ , 2 г цеолита		5.03		5.64			3.00			2.22		2.39				5.48		1.8
		32-номер; флакон OxyGuard, 40 см ³ , PharmaKeep KD-20		5.07		5.24			4.28			5.33		4.08				5.31		3.7
		Блистер, N2	4.21	4.87		5.80			4.76			4.31		4.09						2.8
1528-2855-RD (0,3 мг, содержащая покрытые гранулы капсула)	2.40	32-номер; флакон из HDPE, 60 см ³ , N ₂ , 2 г цеолита		0.57		0.47			1.63			0.68		0.42						0.2
		32-номер; флакон OxyGuard, 40 см ³ , PharmaKeep KD-20		2.10		1.05			1.29			2.07		0.30						0.8
		Блистерный стрип		0.73		2.11			0.54			0.58		0.32						0.3
500-55 (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Флакон из HDPE		5.63		4.19			5.51			5.79		2.98						2.7
		Флакон OxyGuard		5.78		4.69			5.90			5.66		2.99						2.8
		Блистерный стрип	4.09	5.78		4.17			5.53			6.16		3.12						2.9
1528-2850-B-RD (0,3 мг, изготовленная из сухой смеси таблетка)		32-номер; флакон из HDPE, 60 см ³ , N ₂ , 2 г цеолита		4.09		4.03			6.28			6.10		2.86						2.1
		32-номер; флакон OxyGuard, 40 см ³ , PharmaKeep KD-20		4.81		4.91			6.15			6.30		4.05						3.4
		Блистерный стрип		4.33		4.50			5.09			5.90		2.55						1.5
1528-2851-RD (0,3 мг, изготовленная с использованием покрытых частиц таблетка)	3.32	32-номер; флакон из HDPE, 60 см ³ , N ₂ , 2 г цеолита		5.15		4.88			5.82			6.02		4.34						3.0
2010F100A (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Блистерный стрип	4.7	4.5	4.6	4.4	4.5	4.7	4.4	4.5	4.8	4.4			4.5	4.8	4.5			
2010F101A (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Блистерный стрип	4.5	4.8	4.7	4.7	4.5	4.7	4.3	4.4	4.7	4.3			4.5	4.7	4.2			
2010F099A (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Блистерный стрип	4.6	4.4	4.6	4.4	4.5	4.5	4.3	4.4	4.6	4.4			4.2	4.7	4.3			
11H141 (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Блистерный стрип	5	4.8	4.9	4.9	5.1	4.9	4.8	5.0	5.0	4.9			5.0	4.9	4.9			
11H152 (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Блистерный стрип	5.2	4.8	4.9	4.8	4.8	4.8	4.9	4.8	4.8	4.9			5.0	4.9	4.8			
11H140 (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Блистерный стрип	5.2	5.0	5.0	5.0	4.9	5.0	5.0	4.9	5.0	4.9			4.9	4.9	4.8			
1528-2828-RD (1 мг, изготовленная из сухой смеси таблетка)		Oxyguard 40 см ³ с PharmaKeep										4.9							4.0	
1528-2828-RD (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Oxyguard 40 см ³ с PharmaKeep										4.0							4.0	
1528-2807-RD (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Капсула без упаковки	4.78																	
1528-2808-RD (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)		Капсула без упаковки	4.84																	
1528-2890- RD		Капсула без упаковки	4.8																	

Сводка примесей.

В представленной ниже таблице приведена стабильность продукта по показателю определяемого с помощью ВЭЖХ или UPLC общего содержания примесей в зависимости от времени и условий хранения. Представленные в таблице данные говорят о том, что увеличение общего содержания примесей в проверенных партиях, за исключением партии 500-55, не превышает 7% при комнатной температуре через 18 месяцев. Они также говорят о том, что увеличение общего содержания примесей во всех проверенных партиях 1528-2855-RD в различных упаковках не превышает 7% при 30°C через 18 месяцев. Также было отмечено, что увеличение примесей в партии 1528-2855-RD было меньше, чем в партии 1528-2850-RD, или партия 1528-2855-RD была более стабильной, чем партия 1528-2850-RD.

Партия	Упаковка	Общее содержание примесей, относительная площадь, %																	
		Первоначальное	40С/75 относительная влажность			30С/65 относительная влажность			25С/60 относительная влажность					5С					
			1М	2М	3М	1М	2М	3М	1М	2М	3М	7М	10М	1М	2М	3М	4М	7М	8.5М
1528-2850-RD	Флакон из HDPE	3.2	5.1		5.9			4.4			3.8		4.8				3.1		3.7
	Флакон OxyGuard		5.7		7.4			5.3			4.3		5.3				3.1		3.5
	Блистерный стрип		5.5		7.0			5.0			4.3		5.5						
1528-2855-RD	Флакон из HDPE	3.5	3.6		5.1			3.8			3.4		4.4						3.4
	Флакон OxyGuard		3.9		4.4			4.1			3.7		4.0						3.7
	Блистерный стрип		4.0		5.2			4.0			3.6		4.2						3.8
500-55	Флакон из HDPE	3.2	5.7		8.4			5.4			4.4		6.0						3.5
	Флакон OxyGuard		5.6		7.0			5.1			4.3		5.6						3.5
	Блистерный стрип		6.5		8.0			5.7			4.8		6.5						3.6
1528-2850B-RD	Флакон из HDPE	3.6	5.0		6.5			4.5			3.9		4.7						3.7
	Флакон OxyGuard		5.6		7.3			4.7			4.1		4.9						3.6
1528-2851-RD	Флакон из HDPE	3.7	4.2		5.1			4.0			3.8		3.9						3.7
	Флакон OxyGuard		4.9		6.8			4.7			4.4		4.3						3.9
2010F101A (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	Блистерный стрип	2.1	4.4	3.9	4.7	2.9	3.2	3.4	3.1	2.7	3.2			2.0	1.3	2.0			
2010F089A (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)	Блистерный стрип	2.9	3.7	3.8	4.3	3.1	3.1	3.6	2.7	2.9	3.2			2.4	2.4	2.4			
2010F100A (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	Блистерный стрип	2.4	3.2	3.6	4.2	2.8	2.8	3.0	2.6	2.7	2.9			2.4	2.5	2.7			
11Н141 (0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	Блистерный стрип	1.3	3.3	4.2	4.5	2.5	3.6	3.3	2.0	2.8	2.9			1.4	1.5	1.8			
11Н152 (1 мг, содержащая сухую смесь капсула)	Блистерный стрип	2.4	3.6	4.2	4.1	2.6	3.2	3.1	2.6	3.1	2.9			2.3	2.3	2.1			
11Н140 (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	Блистерный стрип	2.1	3.5	3.7	4.5	2.6	2.7	3.3	2.5	2.7	2.9			2.3	2.2	1.8			
1528-2825-RD (1 мг, изготовленная из сухой смеси таблетки)	Oxyguard 40 см ³ с PharmaKeep											2.7							1.7
1528-2826-RD (3 мг, содержащая сухую смесь капсула)	Oxyguard 40 см ³ с PharmaKeep											2.6							
1528-2906-RD	Флакон из HDPE	1.83		5.18															
1528-2907-RD	Флакон из HDPE	1.85		4.58															
1528-2890-RD	Масса	1.9																	

Постоянство содержания.

Эту проверку проводили посредством помещения 10 отдельных единиц капсул/таблеток в 10 отдельных флаконов, обладают ли отдельные капсулы или таблетки одинаковой активностью (% (% от количества, указанного на этикетке)).

Образец	0,3 мг, изготовленная из сухой смеси таблетка 1528-2850-B-RD	
	% от количества, указанного на этикетке	
	1528-2850-B-RD (сухие таблетки)	
1	78,62	
2	91,43	
3	86,52	
4	90,9	
5	84,83	
6	95,29	
7	75,69	
8	76,87	
9	84,92	
10	86,9	
Среднее значение	85,2	
Среднеквадратическое отклонение	6,51	
% относительного среднеквадратического отклонения	7,64	

0,3 мг, изготовленная с использованием покрытых частиц таблетка 1528-2851-RD		
Образец	Вес (мг)	% от количества, указанного на этикетке
1	88,86	69,5
2	89	94,41
3	88,89	94,34
4	88,6	72,18
5	88,37	142,52
6	88,6	149,44
7	89,42	78,8
8	88,56	131,08
9	89,08	102,55
10	88,78	99,13
Среднее значение		103,4
Среднеквадратическое отклонение		28,53
% относительного среднеквадратического отклонения		27,59

0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула 1528-2890		3 мг, содержащая сухую смесь капсула 1528-2907-RD		1 мг, содержащая сухую смесь капсула 1528-2906-RD	
Образец	% от количества, указанного на этикетке	Образец	% от количества, указанного на этикетке	Образец	% от количества, указанного на этикетке
1	87,2	1	94,5	1	98,1
2	94,6	2	101,2	2	101,8
3	92,6	3	97,9	3	93,1
4	94,2	4	94,5	4	97,5
5	93,5	5	95,9	5	97,9
6	91,7	6	95,2	6	97,1
7	91,6	7	96,1	7	94,5
8	99	8	99	8	100,1
9	91,8	9	93,8	9	98,1
10	92,1	10	93,4	10	97,9
Среднее значение		Среднее значение		Среднее значение	
Относительное среднеквадратическое отклонение		Относительное среднеквадратическое отклонение		Относительное среднеквадратическое отклонение	
AV(10)***		AV(10)		AV(10)	

***AV - допустимое значение, используемое для постоянства содержания в Фармакопее США <905>. В идеале AV не должно быть меньше 15, чтобы превзойти значение для постоянства содержания в Фармакопее США <905>.

0,3 мг, содержащая сухую смесь капсула 1528-2850-RD		
Образец	Первоначальное приготовление, % от количества, указанного на этикетке	Повторное приготовление, % от количества, указанного на этикетке
1	82,73	85,87
2	84,57	89,45
3	80,29	91,39
4	84,88	88,45
5	85,2	86,96
6	82,9	84,84
7	84,75	86,21
8	86,58	91,37
9	84,34	88,79
10	88,82	84,75
Среднее значение		87,81
Среднеквадратическое отклонение		2,467121
% относительного среднеквадратического отклонения		2,8

Образец Conte1528-2855-RD	% от количества, указанного на этикетке	Образец 1528-2850B-RD	% от количества, указанного на этикетке
1	88,82	1	78,62
2	93,73	2	91,43
3	89,06	3	86,52
4	84,94	4	90,9
5	89,93	5	84,83
6	88,7	6	95,29
7	88,71	7	75,69
8	86,85	8	76,87
9	86,92	9	84,92
10	91,33	10	86,9
Среднее значение	88,9	Среднее значение	85,2
Среднеквадратическое отклонение	2,45	Среднеквадратическое отклонение	6,51
% относительного среднеквадратического отклонения	2,76	% относительного среднеквадратического отклонения	7,64

500-55	
Образец	% от количества, указанного на этикетке
1	96,90%
2	99,40%
3	103,20%
4	96,90%
5	100,00%
6	99,60%
7	96,90%
8	102,80%
9	96,80%
10	93,90%
Среднее значение	98,60%
Среднеквадратическое отклонение	2,91
Относительное среднеквадратическое отклонение	3,00%
AV	7,1 (превышающее значение)

Представленные в таблицах данные показывают, что партии достигают очень хорошего постоянного содержания, приемлемого для промышленного продукта.

Сводка растворения при 50 об/мин.

В представленных ниже таблицах приведена сводка растворения лекарственного средства из капсул или таблеток в необычном устройстве небольшого объема, необходимом для определения небольшого количества лекарственного средства в единицах, используя медленное перемешивание, для поиска изменений растворения в динамике во времени. Проверка проводилась посредством помещения одной единицы в очень маленький объем воды при 37°C с использованием лопастной мешалки со скоростью 50 об/мин (которая является медленной) и данные получали через 15, 30, 45 и 60 мин для выявления скорости высвобождения лекарственного средства в динамике во времени. Эти проверенные продукты являются твердыми лекарственными формами с "немедленным высвобождением" для перорального применения, и общепринятым требованием является высвобождение приблизительно 75% через приблизительно 45 мин. В таблицах суммированы результаты, полученные через 45 мин, и они указывают на то, что растворение было постоянным в динамике по времени.

		Растворение (% от количества, указанного на этикетке через 45 минут)						
		Первоначальное	40/75	относительная влажность		30/60	относительная влажность	
Партия (описание)		Масса	0M	1M	2M	3M	25C	5C
Сосуд 2	87		73	90	82	84	85	
Сосуд 3	88		79	85	79	91	87	
Сосуд 4	84		86	87	78	83	85	
Сосуд 5	89		72	89	80	79	90	
Сосуд 6	88		81	85	82	88	83	
Среднее значение	87		78	87	80	85	85	
Относительное среднее квадратическое отклонение	2		6.4	2.7	2.1	5.0	2.9	
1528-2850-RD (содержащая сухую смесь капсула V-сар, флакон OxyGuard)	Сосуд 1	85		69	89	79	88	82
	Сосуд 2	87		75	89	87	81	85
	Сосуд 3	88		77	87	86	84	86
	Сосуд 4	84		80	87	83	83	80
	Сосуд 5	89		71	88	89	84	84
	Сосуд 6	88		76	88	79	86	89
	Среднее значение	87		75	88	84	84	84
	Относительное среднее квадратическое отклонение	2		5.3	1.2	5.2	3.1	3.6
1528-2850-RD (содержащая сухую смесь капсула V-сар, блистерный стрип)	Сосуд 1	85	75	59	86	73	83	
	Сосуд 2	87	89	77	79	81	81	
	Сосуд 3	88	88	83	87	74	84	
	Сосуд 4	84	89	67	93	85	83	
	Сосуд 5	89	93	75	82	82	84	
	Сосуд 6	88	90	82	90	67	87	
	Среднее значение	87	87	74	86	77	84	
	Относительное среднее квадратическое отклонение	2	7	12.5	6.3	8.6	2.4	

		Растворение (% от количества, указанного на этикетке через 45 минут)					
		Первоначальное	40/75	относительная влажность		25C	
Партия (описание)		Масса	1M	2M	3M	3M	
							1528-2855-RD (содержащая покрытые гранулы капсула V-сар, флакон из HDPE)
Сосуд 2	89	90	97	83	88		
Сосуд 3	91	84	71	91	50		
Среднее значение	93	80	75	86	83		
	Относительное среднее квадратическое отклонение	6	12	29	9.7	20	
	1528-2855RD (содержащая покрытые гранулы капсула V-сар, флакон OxyGuard)	Сосуд 4	88	64	73	94	88
		Сосуд 5	94	75	72	75	92
		Сосуд 6	93	80	39	96	94
		Среднее значение	93	79	85	86	86
		Относительное среднее квадратическое отклонение	6	23	16	5.3	12.1
		1528-2855-RD (содержащая покрытые гранулы капсула V-сар, блистерный стрип)	Сосуд 1	104	85	98	100
Сосуд 2			89	84	94	63	80
Сосуд 3	91		97	96	82	87	
Сосуд 4	88		94	96	55	74	
Сосуд 5	94		64	75	95	66	
Сосуд 6	93		96	102	89	82	
Среднее значение	93		87	93	81	78	
Относительное среднее квадратическое отклонение	6	14	10	22.4	9.2		

Партия (описание)	Растворение (% от количества, указанного на этикетке через 45 минут)				
	Первоначальное	40°C/75% относительной влажности		30°C/65% относительной влажности	
		Масса	1М	2М	3М
1528-1850B-RD (изготовленная с использованием покрытых частиц таблетка, флакон из HDPE)	Сосуд 1	90%	88	96	92
	Сосуд 2	69%	79	82	92
	Сосуд 3	83%	76	100	85
	Сосуд 4	94%	96	86	94
	Сосуд 5	88%	89	89	83
	Сосуд 6	92%	83	97	83
	Среднее значение	86%	85	92	88
Относительное среднеквадратическое отклонение	11%	8,2	8	5,6	
1528-2850B-RD (изготовленная с использованием покрытых частиц таблетка, флакон OxyGuard)	Сосуд 1	90%	74	80	91
	Сосуд 2	69%	97	87	95
	Сосуд 3	83%	91	86	90
	Сосуд 4	94%	94	91	90
	Сосуд 5	88%	83	91	89
	Сосуд 6	92%	91	76	84
	Среднее значение	86%	88	85	90
Относительное среднеквадратическое отклонение	11%	9,6	7	4,0	

Партия (описание)	Растворение (% от количества, указанного на этикетке через 45 минут)						
	Первоначальное	40°C/75% относительная влажность		30°C/65% относительная влажность		25°C	
		Масса	0М	1М	2М	3М	3М
500-55 (содержащая сухую смесь капсула V-cap Plus, флакон из HDPE)	Сосуд 1	95		90	92	91	89
	Сосуд 2	98		85	98	97	98
	Сосуд 3	69		85	96	94	76
	Сосуд 4	94		89	95	100	97
	Сосуд 5	99		89	97	98	86
	Сосуд 6	104		100	99	94	92
	Среднее значение	93		89	96	96	90
Относительное среднеквадратическое отклонение	13.1		6.2	2.4	3.6	9.1	
500-55 (содержащая сухую смесь капсула V-cap Plus, флакон OxyGuard)	Сосуд 1	95		84	103	99	94
	Сосуд 2	98		97	101	95	103
	Сосуд 3	69		97	99	98	97
	Сосуд 4	94		92	97	92	96
	Сосуд 5	99		91	100	95	101
	Сосуд 6	104		96	95	93	91
	Среднее значение	93		93	99	95	97
Относительное среднеквадратическое отклонение	13.1		5.3	2.7	2.7	4.3	
500-55 (содержащая сухую смесь капсула V-cap Plus, блистерный стрип)	Сосуд 1	95	98	99		89	98
	Сосуд 2	98	101	88		94	87
	Сосуд 3	69	107	90		89	96
	Сосуд 4	94	96	90		86	87
	Сосуд 5	99	99	68		89	94
	Сосуд 6	104	99	90		82	89
	Среднее значение	93	100	87		88	92
Относительное среднеквадратическое отклонение	13.1	3.8	11.8		4.3	5.5	

Сухая смесь 3 мг, партия 1528-2907-RD 500 мл				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Сосуд 1	91	96	97	96
Сосуд 2	96	95	97	96
Сосуд 3	96	97	97	97
Сосуд 4	95	102	100	100
Сосуд 5	97	96	96	97
Сосуд 6	92	99	98	98
Среднее значение	94	97	98	97
Относительное среднеквадратическое отклонение	2,7	2,5	1,1	1,4

Сухая смесь 1 мг, партия 1528-2906-RD 150 мл				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Сосуд 1	65	92	96	99
Сосуд 2	49	91	95	96
Сосуд 3	46	88	96	97
Сосуд 4	44	96	101	102
Сосуд 5	39	78	93	99
Сосуд 6	57	90	95	96
Среднее значение	50	89	96	98
Относительное среднеквадратическое отклонение	18,8	7	2,8	2,4

Сухая смесь 0,3 мг, партия 1528-2890-RD 50 мл				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Сосуд 1	57	94	100	105
Сосуд 2	60	96	100	105
Сосуд 3	86	93	94	95
Сосуд 4	76	90	91	101
Сосуд 5	69	90	97	106
Сосуд 6	68	95	97	97
Среднее значение	69	93	97	102
Относительное среднеквадратическое отклонение	15,6	2,8	3,4	4,5

Партия (эффективность)	Растворение капсулы через 45 минут												
	Состояние при поступлении	5С			25С			30С			40С		
		1М	2М	3М	1М	2М	3М	1М	2М	3М	1М	2М	3М
2011F101A (0,3 мг)	98%	99%	95%	95%	95%	92%	95%	94%	93%	97%	93%	90%	92%
2011F099A (1 мг)	96%	95%	95%	95%	91%	93%	94%	93%	90%	95%	95%	92%	93%
2011F100A (3 мг)	99%	101%	97%	97%	100%	95%	95%	98%	95%	95%	96%	93%	95%
1Н141 (0,3 мг)	101%	102%	101%	101%	105%	96%	106%	102%	97%	103%	99%	96%	98%
1Н152 (1 мг)	96%	96%	99%	97%	96%	99%	97%	96%	96%	98%	96%	96%	98%
1Н140 (3 мг)	102%	102%	101%	105%	100%	97%	102%	99%	102%	101%	99%	96%	

Растворение при 75 об/мин.

В представленных ниже таблицах приведено несколько примеров, в которых скорость перемешивания была слегка увеличена до 75 об/мин для предоставления более непротиворечивых результатов, и они указывают на постоянное растворение после хранения в условиях ускоренной деградации в течение 1 или 2 месяцев при 40°C и 75% относительной влажности.

Сухая смесь 0,3 мг, партия 1528-2850-RD 1 месяц, 40°C/75% относительной влажности, 75 об./мин, 50 мл				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Сосуд 1	75	80	80	81
Сосуд 2	61	75	80	82
Сосуд 3	65	81	83	84
Сосуд 4	78	86	84	85
Сосуд 5	66	79	83	84
Сосуд 6	62	79	84	86
Среднее значение	68	80	82	84
Относительное среднеквадратическое отклонение	10,3	4,5	2,3	2,2

Сухая смесь 1 мг, партия 1528-2906A-RD 2 месяца, 40°C/75% относительной влажности, 75 об./мин, 50 мл				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Сосуд 1	69	84	88	88
Сосуд 2	62	82	84	85
Сосуд 3	65	82	85	85
Сосуд 4	58	70	80	79
Сосуд 5	59	77	82	81
Сосуд 6	68	80	83	84
Среднее значение	64	79	84	84
Относительное среднеквадратическое отклонение	7,2	6,4	3,3	3,8

Растворение 2855-RD.

Все представленные ниже таблицы являются профилями растворения партии 1528-2850-RD, и они указывают на постоянное высвобождение лекарственного средства в динамике по времени.

Сосуд	Процент растворенного лекарственного средства			
	15	30	45	60
1	84%	99%	104%	104%
2	28%	80%	89%	92%
3	68%	83%	91%	95%
4	56%	79%	88%	98%
5	29%	83%	94%	98%
6	74%	85%	93%	96%
Среднее значение	57%	85%	93%	97%
Относительное среднеквадратическое отклонение	41,20%	8,50%	6,00%	4,20%

1М 40С/75относительная влажность Упаковка OxyGuard					2М 30С/65относительная влажность OxyGuard				3М 30С/65относительная влажность OxyGuard				3М 25С/60относительная влажность OxyGuard			
Сосуд	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	35	74	88	93	47	67	80	90	76	83	87	88	44	62	78	85
2	46	74	79	85	57	80	91	95	65	79	86	91	70	89	94	97
3	39	78	84	88	43	55	63	71	64	84	92	97	48	62	74	79
4	59	82	92	94	753	92	98	101	71	85	90	94	65	92	98	103
5	22	82	89	92	38	64	81	92	60	75	81	87	72	86	93	96
6	4	20	44	61	54	94	99	101	55	74	81	87	53	74	78	84
Среднее значение	34	68	79	86	52	75	85	92	65	80	86	91	59	78	86	91
Относительное среднеквадратическое отклонение	57	35	23	14	25	21	16	12	11.7	5.7	5.3	4.6	20.1	17.4	12.1	10.4

1М 40С/75относительная влажность Флакон из HDPE					2М 30С/65относительная влажность HDPE				3М 30С/65относительная влажность HDPE				3М 25С/60относительная влажность HDPE			
Сосуд	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	61	78	85	89	78	97	100	103	58	72	79	85	54	70	83	92
2	63	83	90	92	77	93	97	98	51	72	83	90	66	81	88	92
3	66	79	84	91	41	59	71	78	53	84	91	94	10	29	50	66
4	25	44	64	77	50	65	73	78	66	89	94	95	69	81	88	92
5	47	67	75	80	37	59	72	83	48	66	75	81	68	83	92	97
6	57	71	80	85	6	21	39	52	85	94	96	99	82	91	94	97
Среднее значение	53	70	80	86	48	66	75	82	60	80	86	91	58	73	83	89
Относительное среднеквадратическое отклонение	28	20	12	7	56	42	29	22	22.6	14	9.7	7.3	43	30.6	19.6	13.3

1М 40С/75относительная влажность Блистерная упаковка					2М 30С/65относительная влажность Блистерная упаковка				3М 30С/65относительная влажность Блистерная упаковка				3М 25С/60относительная влажность Блистерная упаковка			
Сосуд	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	36	69	85	90	61	91	98	100	82	95	100	102	53	71	81	90
2	41	69	84	88	57	82	94	100	31	48	63	74	27	57	80	87
3	67	96	97	98	63	87	96	100	69	77	82	85	70	78	87	92
4	54	83	94	104	36	80	96	100	29	41	55	69	52	66	74	87
5	10	46	64	79	45	61	75	83	84	94	95	97	25	48	66	80
6	70	91	96	100	87	100	102	104	74	84	89	82	50	74	82	84
Среднее значение	47	76	87	93	58	83	93	98	62	73	81	85	46	66	78	87
Относительное среднеквадратическое отклонение	48	25	14	10	30	16	10	8	40.5	32.1	22.4	14.9	37.0	17.0	9.2	5.3

Партии 2850-RD, 2850B-RD, 2851-RD и 500-55 были также проверены схожим образом, и все они продемонстрировали постоянное высвобождение лекарственного средства в динамике времени.

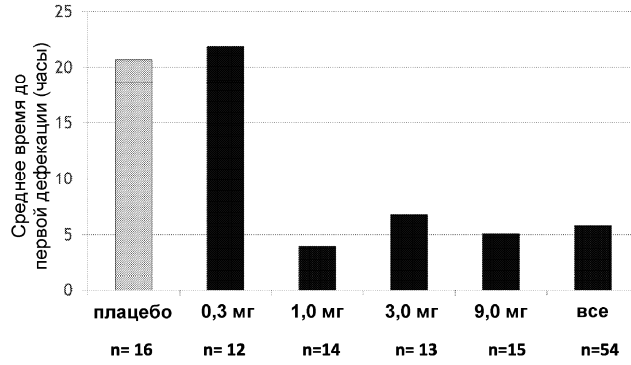
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердый состав для перорального введения в виде стандартной дозированной формы, включающий пептид-агонист GCC последовательности SEQ ID NO: 1, по меньшей мере 95% (мас./мас.) инертной микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги и 0,02-5% (мас./мас.) смазывающего вещества, причем количество пептида-агониста GCC в стандартной дозе составляет от 0,1 до 10 мг, и где пептид-агонист GCC имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 91% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.

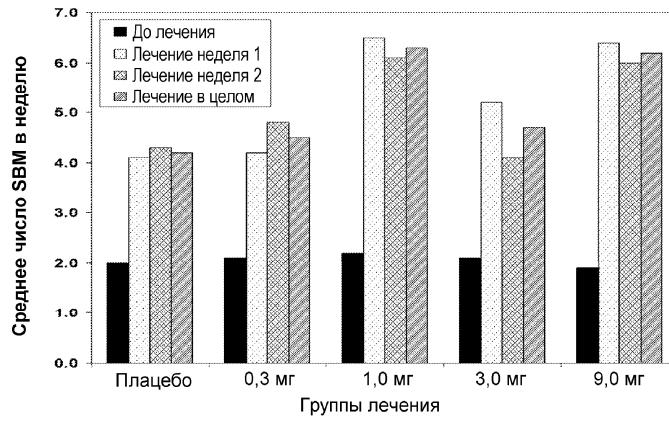
2. Твердый состав по п.1, в котором пептид-агонист GCC имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 95% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.

3. Твердый состав по любому из пп.1 и 2, в котором количество пептида-агониста GCC в каждой стандартной дозированной форме составляет от 2,0 до 10 мг, от 2,5 до 10 мг, от 3 до 10 мг, от 2,0 до 5 мг, от 5 до 9 мг и предпочтительно 2,0, 2,5, 3, 6, 9 или 9,5 мг.

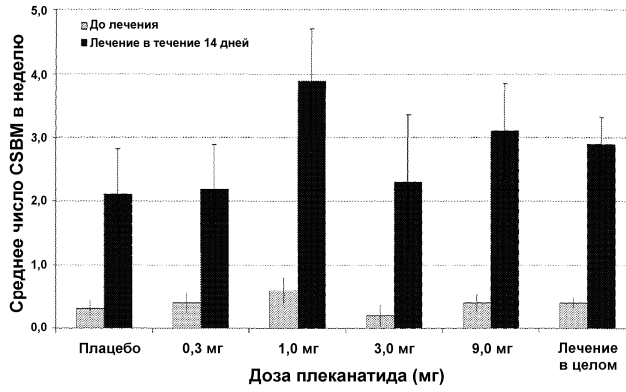
4. Твердый состав по любому из пп.1-3, где стандартная дозированная форма находится в виде порошка, гранулы, саше, пастилки, таблетки или капсулы.
5. Твердый состав по любому из пп.1-4, в котором количество пептида-агониста GСС в стандартной дозированной форме составляет 3 или 6 мг.
6. Твердый состав по любому из пп.1-5, где пептид-агонист GСС устойчив к деградации в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 18 месяцев при 30°C и 65% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 2-8°C.
7. Твердый состав по любому из пп.1-6, где состав находится в форме капсулы или таблетки.
8. Твердый состав по п.7, где капсула или таблетка находится в блистерной упаковке или блистерном стрипе.
9. Твердый состав по любому из пп.1-8, где смазывающим веществом является стеарат магния.
10. Твердый состав по любому из пп.1-9, где инертная микрокристаллическая целлюлоза с низким содержанием влаги имеет размер частиц, составляющий от 50 до 900 мкм.
11. Твердый состав по п.9, где смазывающее вещество присутствует в количестве 0,25% (мас./мас.).
12. Способ лечения или профилактики у субъекта, нуждающегося в этом, заболевания или нарушения желудочно-кишечного тракта, выбранного из группы, состоящей из синдрома раздраженной толстой кишки, хронического идиопатического запора, неязвенной диспепсии, хронической псевдонепроходимости кишечника, функциональной диспепсии, псевдонепроходимости ободочной кишки, дуоденогастрального рефлюкса, желудочно-пищеводного рефлюкса, запора, пареза желудка, изжоги, рака желудка и инфекции *H. pylori*, где способ включает введение твердой дозированной формы, включающей от 0,1 до 10 мг пептида-агониста GСС последовательности SEQ ID NO: 1, по меньшей мере 95% (мас./мас.) инертной микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги, 0,02-5% (мас./мас.) смазывающего вещества, причем пептид-агонист GСС имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 91% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.
13. Способ по п.12, где способ дополнительно включает введение эффективного количества по меньшей мере одного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора сGMP-специфической фосфодиэстеразы, по меньшей мере одного слабительного и по меньшей мере одного противовоспалительного средства.
14. Способ по п.12, в котором пептид-агонист GСС имеет хроматографическую степень чистоты, составляющую не менее 95% после хранения в течение по меньшей мере трех месяцев при 40°C и 75% относительной влажности или 30°C и 65% относительной влажности.
15. Способ по п.12 или 14, в котором количество пептида-агониста GСС в каждой стандартной дозированной форме составляет от 2,0 до 10 мг, от 2,5 до 10 мг, от 3 до 10 мг, от 2,0 до 5 мг, от 5 до 9 мг и предпочтительно 2,0, 2,5, 3, 6, 9 или 9,5 мг.
16. Способ по п.12, 14 или 15, где стандартная дозированная форма находится в виде порошка, гранулы, саше, пастилки, таблетки или капсулы.
17. Способ по любому из пп.12 или 14-16, в котором количество пептида-агониста GСС в стандартной дозированной форме составляет 3 или 6 мг.
18. Способ по любому из пп.12 или 14-17, где пептид-агонист GСС устойчив к деградации в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 18 месяцев при 30°C и 65% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности, или по меньшей мере 18 месяцев при 2-8°C.
19. Способ по любому из пп.12 или 14-18, где состав находится в форме капсулы или таблетки.
20. Способ по п.19, где капсула или таблетка находится в блистерной упаковке или блистерном стрипе.
21. Способ по любому из пп.12 или 14-20, где смазывающим веществом является стеарат магния.
22. Способ по любому из пп.12 или 14-21, где инертная микрокристаллическая целлюлоза с низким содержанием влаги имеет размер частиц, составляющий от 50 до 900 мкм.
23. Способ по п.21, где смазывающее вещество присутствует в количестве 0,25% (мас./мас.).



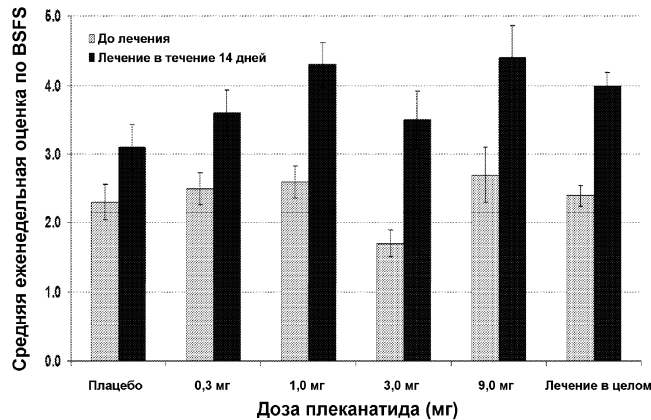
Фиг. 1



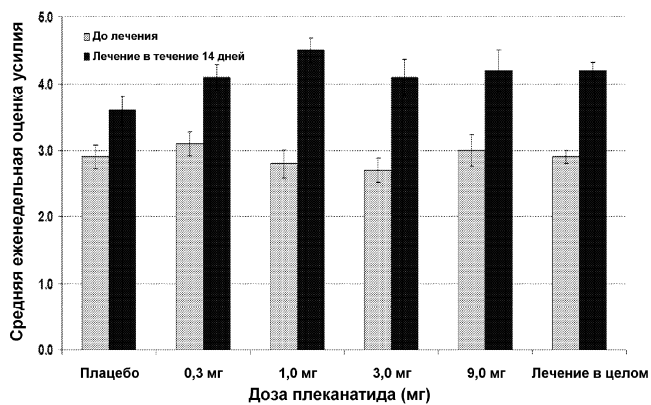
Фиг. 2



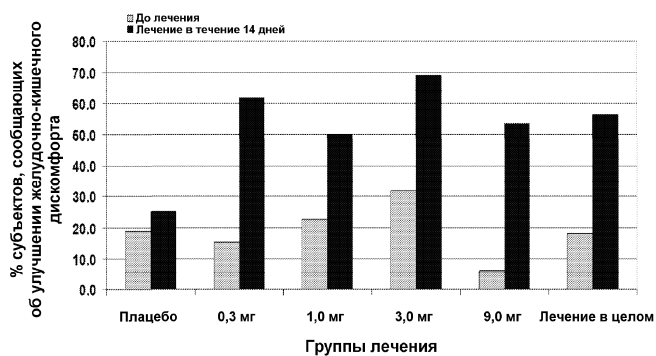
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

