

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291561** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.08.17(22) Дата подачи заявки
2020.12.01(51) Int. Cl. *C07K 14/435* (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОАГОНИСТОВ ГЛЮКАГОНА И GLP-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ**

(31) 62/943,014

(32) 2019.12.03

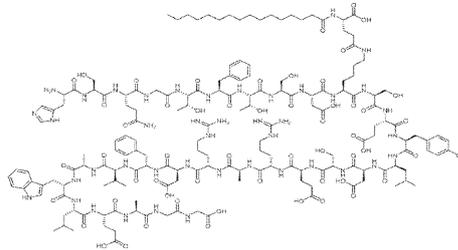
(33) US

(86) PCT/US2020/062695

(87) WO 2021/113233 2021.06.10

(71) Заявитель:
МЕДИММЬОН, ЭЛЭЛСИ (US)(72) Изобретатель:
Флор Армандо (US), Эмбери Филип (GB)(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены способы улучшения гликемического контроля, снижения веса и/или лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов-людей, включающие введение пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона, дапаглифлозина и метформина.



Молекулярная формула: C₁₀₁H₁₅₂N₁₆O₁₅
Молекулярная масса: 3728,03618
HisSerGluGlyThrPheThrSerAspLys(Glu.C(O)C16)SerGluTyrLeuAspSerGluArgAlaArgAspPheValAlaTrpValGluAlaGlyGly (SEQ ID NO:4)

A1**202291561****202291561****A1**

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОАГОНИСТОВ ГЛЮКАГОНА И GLP-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0001] Содержание перечня последовательностей, поданного в электронном виде в текстовом файле в формате ASCII (название: Sequencelisting_ST25.txt; размер: 1763 байт и дата создания: 2 декабря 2019 года), поданного вместе с заявкой, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Частота случаев ожирения и диабета возрастает в колоссальных масштабах. Диабет характеризуется высокими уровнями глюкозы в крови, обусловленными дефектами при выработке инсулина, действии инсулина или и тем, и другим. На сахарный диабет 2 типа (T2DM) приходится от примерно 90 до 95 процентов всех диагностированных случаев диабета, и риск диабета 2 типа возрастает с увеличением веса тела. Распространенность диабета 2 типа в три-семь раз выше у тех, кто страдает ожирением, чем у взрослых людей с нормальным весом, и он в 20 раз более вероятен у людей с индексом массы тела (BMI), превышающим 35 кг/м². Однако потеря веса может улучшать, контролировать или излечивать диабет 2 типа.

[0003] Было показано, что как глюкагон, так и GLP-1, действуя в качестве агонистов в отношении своих соответствующих рецепторов, являются эффективными в потере веса. Определенные аналоги GLP-1 для лечения ожирения имеются в продаже или находятся на стадии разработки, в том числе, например, лираглутид (VICTOZA® от Novo Nordisk) и эксенатид (Byetta® от Eli Lilly/Amylin). Пептиды, являющиеся агонистами глюкагона/GLP-1, также были раскрыты в WO 2014/091316.

[0004] Несмотря на доступность некоторых терапевтических средств для контроля уровня глюкозы в крови, ни одно из них в настоящее время не способствует значительно потере веса, что остается существенной неудовлетворенной потребностью для пациентов. Пятьдесят процентов пациентов переходят от монотерапии пероральными лекарственными препаратами для контроля уровня глюкозы (обычно метформином) к началу приема инсулина не позднее, чем через 10 лет, зачастую принимая несколько видов пероральной комбинированной терапии до начала приема инсулина. Применение инсулина усиливает

набор веса, что может составлять почти 6 кг в первый год после начала терапии инсулином. Такой набор веса может приводить к повышенной инсулинорезистентности, которая ассоциирована с гипертензией, дислипидемией и повышенным риском серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Что касается снижения инсулинорезистентности, значительная потеря веса (> 5%) является оптимальным вмешательством для снижения инсулинорезистентности, хотя в настоящее время этого можно достичь только посредством интенсивных вмешательств в режим питания и образ жизни и/или бариатрического хирургического вмешательства.

[0005] Комбинация дапаглифлозина и метформина, в качестве двухкомпонентной терапии, была тщательно изучена у субъектов с T2DM и продемонстрировала благоприятный профиль польза/риск. Однако эффекты на уровень HbA1c и вес на протяжении 52 недель являются незначительными (-0,52% HbA1c от исходного уровня, составляющего 7,7%, и потеря веса, составляющая приблизительно 3 кг). На протяжении более длительного периода большие эффекты могут быть оптимальными для модификации заболевания.

[0006] Соответственно, сохраняется потребность в эффективных способах улучшения гликемического контроля, снижения веса и лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM) у пациентов-людей, которые позволят избежать нежелательных эффектов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В данном документе предусмотрены способы улучшения гликемического контроля, снижения веса и лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM) у пациентов-людей, включающие введение пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона, дапаглифлозина и метформина.

[0008] В данном документе предусмотрен способ улучшения гликемического контроля у пациента-человека, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту количества (i) котадутида (SEQ ID NO:4); (ii) дапаглифлозина и (iii) метформина, достаточного для улучшения гликемического контроля.

[0009] В данном документе предусмотрен способ снижения веса тела у пациента-человека, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту количества (i) котадутида (SEQ ID NO:4); (ii) дапаглифлозина и (iii) метформина, достаточного для снижения веса тела.

[0010] В данном документе предусмотрен способ лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM) у пациента-человека, нуждающегося в этом, причем способ включает введение

пациенту количества (i) котадутида (SEQ ID NO:4); (ii) дапаглифлозина и (iii) метформина, достаточного для лечения T2DM.

[0011] В некоторых аспектах котадутид вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере 20 мкг в день, а после этого вводят вторую более высокую дозу. В некоторых аспектах котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, где третья доза является более высокой, чем вторая доза, где необязательно третья доза не превышает 600 мкг в день, или где третья доза не превышает 300 мкг в день. В некоторых аспектах начальную дозу вводят в течение от приблизительно 7 дней до приблизительно 14 дней.

[0012] В некоторых аспектах котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 100 мкг в день в течение 7 дней, во второй дозе, составляющей 200 мкг в день в течение следующих 7 дней, и впоследствии в дозе, составляющей 300 мкг в день. В некоторых аспектах котадутид вводят путем инъекции, где необязательно введение является подкожным.

[0013] В некоторых аспектах дапаглифлозин вводят в дозе, составляющей 5 мг или 10 мг в день, необязательно в дозе, составляющей 10 мг в день. В некоторых аспектах дапаглифлозин вводят перорально.

[0014] В некоторых аспектах метформин вводят в дозе, составляющей от 500 мг до 2550 мг в день, от 500 мг до 2000 мг в день, от 500 мг до 1000 мг в день или от 500 мг до 850 мг в день. В некоторых аспектах метформин вводят перорально.

[0015] В некоторых аспектах введение приводит к снижению площади под кривой $(AUC)_{0-4\text{часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время теста толерантности к смешанной пище (ММТТ) у пациента. В некоторых аспектах введение приводит к снижению $AUC_{0-4\text{часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ у пациента на по меньшей мере 25 мг-ч/дл, по меньшей мере 50 мг-ч/дл, по меньшей мере 75 мг-ч/дл, по меньшей мере 100 мг-ч/дл или по меньшей мере 150 мг-ч/дл. В некоторых аспектах введение приводит к снижению процентной $AUC_{0-4\text{часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ у пациента на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20%.

[0016] В некоторых аспектах введение приводит к снижению AUC_{0-24} уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга концентрации глюкозы (CGM) у пациента. В некоторых аспектах введение приводит к снижению AUC_{0-24} уровня глюкозы во время CGM у пациента на по меньшей мере 200 мг-ч/дл, по меньшей мере 250 мг-ч/дл, по меньшей мере 300 мг-ч/дл, по меньшей мере 350 мг-ч/дл, по меньшей мере 400 мг-ч/дл, по меньшей мере 450 мг-ч/дл, по меньшей мере 500 мг-ч/дл, по меньшей мере 550 мг-ч/дл, по меньшей мере 600 мг-ч/дл или по меньшей мере 650 мг-ч/дл

[0017] В некоторых аспектах введение приводит к снижению 24-часового среднего уровня глюкозы во время CGM у пациента. В некоторых аспектах введение приводит к снижению 24-часового среднего уровня глюкозы во время CGM у пациента на по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл или по меньшей мере 25 мг/дл.

[0018] В некоторых аспектах введение приводит к снижению стандартного отклонения (SD) уровня глюкозы во время CGM у пациента на по меньшей мере 5 мг/дл.

[0019] В некоторых аспектах введение приводит к снижению средней амплитуды колебаний уровня глюкозы (MAGE) во время CGM у пациента на по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл или по меньшей мере 25 мг/дл.

[0020] В некоторых аспектах введение приводит к снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) у пациента. В некоторых аспектах введение приводит к снижению FPG у пациенте на по меньшей мере 5 мг/дл, по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл, по меньшей мере 25 мг/дл или по меньшей мере 30 мг/дл.

[0021] В некоторых аспектах введение приводит к снижению уровня гемоглобина A1c (HbA1c) у пациента на по меньшей мере 0,5% или по меньшей мере 1%.

[0022] В некоторых аспектах введение приводит к снижению веса тела пациента на по меньшей мере 2 кг или на по меньшей мере 3 кг.

[0023] В некоторых аспектах снижение происходит в течение 28 дней после начального введения котадутида.

[0024] В некоторых аспектах результатом введения являются эугликемические уровни глюкозы у пациента.

[0025] В некоторых аспектах введение приводит к предупреждению развития гипергликемических уровней глюкозы у пациента.

[0026] В некоторых аспектах введение приводит к улучшению гликемического контроля у пациента.

[0027] В некоторых аспектах введение приводит к снижению веса тела у пациента.

[0028] В некоторых аспектах введение приводит к лечению T2DM у пациента.

[0029] В некоторых аспектах введение проводят в течение по меньшей мере четырех недель.

[0030] В некоторых аспектах введение является дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0031] В некоторых аспектах пациент характеризуется индексом массы тела (BMI), составляющим от ≥ 25 кг/м² до ≤ 40 кг/м². В некоторых аспектах пациент характеризуется уровнем гемоглобина A1c (HbA1c), составляющим от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,0\%$. В некоторых аспектах у пациента имеется T2DM.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[0032] На фиг. 1 показана химическая структура, химическая формула (C₁₆₇H₂₅₂N₄₂O₅₅) и молекулярная масса (3728,09) котадутида MEDI0382 (SEQ ID NO:4).

[0033] На фиг. 2 представлена блок-схема исследования котадутида ("MEDI0382") у пациентов, получающих двухкомпонентную терапию дапаглифлозином и метформинном. (См. пример 1).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0034] На всем протяжении настоящего изобретения форма единственного числа объекта относится к одному или нескольким таким объектам; например, подразумевается, что "полинуклеотид" представляет собой один или несколько полинуклеотидов. В связи с этим формы единственного числа, выражения "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

[0035] Кроме того, сочетание союзов "и/или", в случае его использования в данном документе, следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично подразумевается, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

[0036] Следует понимать, что какие бы аспекты ни описывались в данном документе формулировкой "содержащий", также предусмотрены другие аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по сути из". Пептид, "содержащий" конкретную аминокислотную последовательность, относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, где пептид может содержать дополнительные аминокислоты или другие модификации аминокислотной

последовательности или не содержать их. Пептид, "состоящий из" конкретной аминокислотной последовательности, относится к пептиду, содержащему только данную аминокислотную последовательность, но не дополнительные аминокислоты или другие модификации аминокислотной последовательности. Пептид, "содержащий" аминокислотную последовательность, "состоящую из" конкретной аминокислотной последовательности, относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, но не дополнительные аминокислоты; однако пептид может содержать другие модификации аминокислотной последовательности (например, ацильный фрагмент или пальмитоильный фрагмент).

[0037] Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое общеизвестно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; the Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

[0038] Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, которая принята согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, то аминокислотные последовательности записаны слева направо в направлении от аминоконца к карбоксиконцу. Приведенные в данном документе заголовки не ограничивают различные аспекты настоящего изобретения, которые могут обеспечиваться ссылкой на описание в целом. Исходя из этого, термины, определение которых приводится непосредственно ниже, более полно определяются ссылкой на описание во всей его полноте.

[0039] Подразумевается, что используемый в данном документе термин "полипептид" охватывает "полипептид" в единственном числе, а также "полипептиды" во множественном числе, и содержит любую цепь или цепи из двух или более аминокислот. Таким образом, используемые в данном документе термины "пептид", "пептидная субъединица", "белок", "аминокислотная цепь", "аминокислотная последовательность" или любой другой термин, используемый для обозначения цепи или цепей из двух или более аминокислот, включены в определение "полипептид", даже несмотря на то, что каждый из этих терминов может иметь более конкретное значение. Термин "полипептид" можно использовать вместо любого из этих терминов или взаимозаменяемо с ними. Термин дополнительно включает полипептиды, которые подверглись посттрансляционным или

постсинтетическим модификациям, например, конъюгации пальмитоильной группы, гликозилированию, ацетилированию, фосфорилированию, амидированию, дериватизации с помощью известных защитных/блокирующих групп, протеолитическому расщеплению или модификации с помощью не встречающихся в природе аминокислот.

[0040] Более конкретно, используемый в данном документе термин "пептид" охватывает полноразмерные пептиды и их фрагменты, варианты или производные, например, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, длиной 29, 30 или 31 аминокислоту). "Пептид", раскрытый в данном документе, например, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, может представлять собой часть слитого полипептида, содержащего дополнительные компоненты, такие как, например, Fc-домен или домен альбумина, для увеличения периода полувыведения. Пептид, описанный в данном документе, также может быть дериватизирован посредством целого ряда различных способов. Пептид, описанный в данном документе, может содержать модификации, включая, например, конъюгацию пальмитоильной группы.

[0041] Используемые в данном документе термины "котадутид" и "MEDI0382" относятся к пептиду со структурой, показанной на фиг. 1.

[0042] Термин "выделенный" относится к состоянию, при котором пептиды или нуклеиновые кислоты будут в целом соответствовать настоящему изобретению. Выделенные пептиды и выделенные нуклеиновые кислоты не будут содержать или практически не будут содержать материал, с которым они ассоциированы в природных условиях, например, другие пептиды или нуклеиновые кислоты, с которыми они встречаются в их природной среде или среде, в которой их получают (например, клеточной культуре), если такое получение проводят посредством технологии рекомбинантных ДНК, осуществляемой на практике *in vitro* или *in vivo*. Пептиды и нуклеиновую кислоту можно составлять с разбавителями или вспомогательными веществами и оставлять выделенными для практических целей – например, пептиды, как правило, будут смешивать с желатином или другими носителями, в случае применения для покрытия микротитрационных планшетов для применения в иммуноанализах, или будут смешивать с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями при применении в диагностике или терапии.

[0043] "Рекомбинантный" пептид относится к пептиду, полученному посредством технологии рекомбинантных ДНК. Полученные рекомбинантным путем пептиды, экспрессируемые в клетках-хозяевах, считаются выделенными для целей настоящего изобретения, поскольку представляют собой нативные или рекомбинантные полипептиды, которые были отделены, фракционированы или частично или в значительной степени очищены посредством любой подходящей методики.

[0044] Термины "фрагмент", "аналог", "производное" или "вариант" в контексте пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона, подразумевают любой пептид, у которого сохраняется по меньшей мере некоторая необходимая активность, например, связывание с рецепторами глюкагона и/или GLP-1. Предусмотренные в данном документе фрагменты пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона, включают фрагменты, подвергнутые протеолитическому расщеплению, фрагменты, подвергнутые делеции, которые характеризуются необходимыми свойствами в ходе экспрессии, очистки и/или введения субъекту.

[0045] Используемый в данном документе термин "вариант" относится к пептиду, который отличается от упомянутого пептида вследствие аминокислотных замен, делеций, вставок и/или модификаций. Варианты можно получать с применением известных из уровня техники методик мутагенеза. Варианты могут также или в качестве альтернативы содержать другие модификации – например, пептид может быть конъюгирован или связан, например, слит с гетерологичной аминокислотной последовательностью или другим фрагментом, например, для увеличения периода полувыведения, растворимости или стабильности. Примеры фрагментов, подлежащих конъюгации или связыванию с пептидом, предусмотренным в данном документе, включают без ограничения альбумин, Fc-область иммуноглобулина, полиэтиленгликоль (PEG) и т. п. Пептид может быть также конъюгирован или получен в виде связанного с линкером или другой последовательностью для облегчения синтеза, очистки или идентификации пептида (например, 6-His) или для усиления связывания полипептида с твердой подложкой.

[0046] Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция" относятся к композициям, содержащим предусмотренный в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, например, вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями, для введения субъекту, нуждающемуся в лечении, например, субъекту-человеку, который нуждается в улучшенном гликемическом контроле, потере веса и/или лечении T2DM.

[0047] Термин "фармацевтически приемлемый" относится к композициям, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности или других осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[0048] "Эффективное количество" представляет собой такое количество предусмотренного в данном документе средства (например, пептида, являющегося агонистом рецептора GLP-1/глюкагона, дапаглифлозина и/или метформина), введение которого субъекту, либо в однократной дозе, либо в виде части серии доз, является

эффективным для лечения, например, улучшения гликемического контроля, потери веса и/или лечения T2DM.

[0049] Используемые в данном документе термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Субъектом может быть животное. В некоторых аспектах настоящего изобретения субъектом является млекопитающее, такое как отличное от человека животное (например, корова, свинья, лошадь, кошка, собака, крыса, мышь, обезьяна или другой примат и т.д.). В некоторых аспектах настоящего изобретения субъектом является макак-крабоед. В некоторых аспектах настоящего изобретения субъектом является человек.

[0050] Используемые в данном документе термины "субъект, нуждающийся в этом" или "пациент, нуждающийся в этом" обозначают индивидуума, для которого лечение является необходимым, например субъекта, нуждающегося в улучшенном гликемическом контроле, потере веса и/или лечении T2DM.

[0051] Такие термины, как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить" относятся к терапевтическим мерам, посредством которых излечивается диагностированное патологическое состояние или нарушение и/или останавливается его прогрессирование. Такие термины, как "предупреждение", относятся к профилактическим или предупредительным мерам, посредством которых предупреждается и/или замедляется развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, нуждающиеся в лечении включают тех, у кого уже имеется заболевание или состояние. Нуждающиеся в предупреждении включают тех, кто склонен к развитию заболевания или состояния, и тех, у кого необходимо предупредить развитие заболевания или состояния.

[0052] Введение "в комбинации с" одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами включает одновременное (сопутствующее) или последовательное введение в любом порядке.

[0053] Такие термины, как "снижение тяжести", относятся к терапевтическим мерам, с помощью которых замедляют или ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения.

[0054] Используемый в данном документе термин "пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона" представляет собой химерный пептид, который проявляет активность в отношении рецептора глюкагона, составляющую по меньшей мере приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или больше по сравнению с нативным глюкагоном, и также проявляет активность в отношении рецептора GLP-1, составляющую по меньшей мере приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или больше по сравнению с нативным GLP-1.

[0055] Используемый в данном документе термин "нативный глюкагон" относится к встречающемуся в природе глюкагону, например глюкагону человека, содержащему последовательность под SEQ ID NO:1. Термин "нативный GLP-1" относится к встречающемуся в природе GLP-1, например, GLP-1 человека, и является общим термином, который охватывает, например, GLP-1(7-36) амид (SEQ ID NO: 2), GLP-1(7-37) кислоту (SEQ ID NO: 3) или смесь этих двух соединений. Подразумевается, что используемая в данном документе общая ссылка на "глюкагон" или "GLP-1" в отсутствие любого дополнительного обозначения означает нативный глюкагон человека или нативный GLP-1 человека соответственно. Если не указано иное, "глюкагон" относится к глюкагону человека, а "GLP-1" относится к GLP-1 человека.

II. ПЕПТИДЫ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ АГОНИСТАМИ GLP-1/ГЛЮКАГОНА

[0056] В данном документе предусмотрены пептиды, которые связываются как с рецептором глюкагона, так и с рецептором GLP-1. Иллюстративные пептиды, такие как котадутид (G933; MEDI0382), представлены в WO 2014/091316 и WO 2017/153575, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид представляет собой котадутид, т. е. линейный пептид из 30 аминокислот с последовательностью HSQGTFTSDX₁₀SEYLDSEARDFVAWLEAGG-кислота, где X₁₀ = лизин с пальмитоильной группой, конъюгированной с эpsilon-атомом азота посредством линкера, гамма-глутаминовой кислоты (т. е. K(gE-palm)) (SEQ ID NO:4) (см. фиг. 1). В некоторых аспектах пептиды, предусмотренные в данном документе, являются коагонистами активности в отношении глюкагона и GLP-1. Такие пептиды обозначаются в данном документе как пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона. Предусмотренные в данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, характеризуются активностью GLP-1 и глюкагона в оптимальных соотношениях для содействия потере веса, предупреждению набора веса или поддержанию необходимого веса тела, а также характеризуются оптимальной растворимостью, способностью к составлению и стабильностью. В некоторых аспектах пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, предусмотренные в данном документе, являются активными в отношении рецепторов GLP1 человека и глюкагона человека. В некоторых аспектах раскрытые пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, характеризуются необходимыми специфическими активностями в отношении рецепторов глюкагона и GLP-1 и характеризуются необходимыми относительными специфическими активностями для содействия потере веса.

[0057] Котадутид содержит остаток глутамата в положении 12 и сохраняет устойчивую активность в отношении рецепторов как глюкагона, так и GLP-1. Соответствующий остаток в эксендине-4 (эксенатид) и глюкагоне представляет собой лизин, а в GLP-1 – серин. Хотя считается, что данный остаток не контактирует с рецептором, изменение заряда с положительного на отрицательный может модифицировать смежное окружение. Кроме того, котадутид содержит остаток глутамата в положении 27. Остаток 27 представляет собой лизин в эксендине-4, и представляет собой незаряженный гидрофобный остаток в GLP1 (валин) и глюкагоне (метионин). Лизин в эксендине-4 приводит к электростатическим взаимодействиям с рецептором GLP1 в положениях, соответствующих остаткам Glu127 и Glu24 (C.R.Underwood *et al J Biol Chem* 285 723-730 (2010); S.Runge *et al J Biol Chem* 283 11340-11347 (2008)). Несмотря на то, что можно было ожидать потерю специфической активности в отношении GLP1R в том случае, когда заряд в положении 27 меняется на отрицательный, данное изменение является совместимым с активностью котадутида в отношении GLP1R.

[0058] Для увеличения периода полувыведения котадутид пальмитоилирован посредством связывания с сывороточным альбумином, что снижает его склонность к почечному клиренсу.

[0059] В качестве альтернативы или в дополнение раскрытый в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, может быть связан с гетерологичным фрагментом, например, для продления периода полувыведения. Гетерологичный фрагмент может представлять собой белок, пептид, домен белка, линкер, органический полимер, неорганический полимер, полиэтиленгликоль (PEG), биотин, альбумин, сывороточный альбумин человека (HSA), часть, отвечающая за связывание FcRn с HSA, антитело, домен антитела, фрагмент антитела, однопочечное антитело, доменное антитело, альбуминсвязывающий домен, фермент, лиганд, рецептор, связывающий пептид, каркасную структуру, отличную от каркасной структуры на основе FnIII, эпитопную метку, рекомбинантный полипептидный полимер, цитокин или комбинацию двух или более таких фрагментов.

[0060] Котадутид можно вводить в виде постепенно подбираемой дозы, например, в начальной дозе, затем во второй более высокой дозе и после этого необязательно в третьей более высокой дозе. Начальную дозу и необязательно вторую дозу можно вводить в течение от приблизительно 7 дней до приблизительно 14 дней. Начальная доза может составлять по меньшей мере 20 мкг в день. Самая высокая доза (например, вторая доза или третья доза) может представлять собой дозу, которая не превышает 600 мкг в день. Самая высокая доза

(например, вторая доза или третья доза) может представлять собой дозу, которая не превышает 300 мкг в день.

III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕПТИДОВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ АГОНИСТАМИ GLP-1/ГЛЮКАГОНА

[0061] Пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, для путей применения, предусмотренных в данном документе, можно получить с помощью любого подходящего способа. Например, в некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, для путей применения, предусмотренных в данном документе, синтезируют химическим путем с помощью способов, хорошо известных специалистам средней квалификации в данной области техники, например, с помощью твердофазного синтеза, описанного в Merrifield (1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154). Твердофазный пептидный синтез можно осуществлять, например, с применением автоматических синтезаторов, с применением стандартных реагентов, например, как объяснено в примере 1 из WO 2014/091316, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0062] В качестве альтернативы пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, для путей применения, предусмотренных в данном документе, можно получить рекомбинантным путем с применением подходящей комбинации вектор/клетка-хозяин, как хорошо известно специалисту средней квалификации в данной области техники. Доступно множество способов рекомбинантного получения пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона. В целом полинуклеотидную последовательность, кодирующую пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, вставляют в соответствующее средство экспрессии, например, вектор, который содержит необходимые элементы для транскрипции и трансляции вставленной кодирующей последовательности. Нуклеиновую кислоту, кодирующую пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, вставляют в вектор в соответствующей рамке считывания. Затем вектор экспрессии трансфицируют в подходящую клетку-хозяина, которая будет экспрессировать пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона. Подходящие клетки-хозяева включают без ограничения клетки бактерий, дрожжей или млекопитающих. Множество коммерчески доступных векторных систем для экспрессии в хозяине можно использовать для экспрессии описанных в данном документе пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона.

IV. ДАПАГЛИФЛОЗИН

[0063] Дапаглифлозин представляет собой ингибитор котранспортера-2 натрия-глюкозы (SGLT2). Он описан химически как D-глюцитол, 1,5-ангидро-1-C-[4-хлор-3-[(4-этоксифенил)метил]фенил]-, (1*S*)-, составленный с гидратом (2*S*)-1,2-пропандиола (1:1:1). Дапаглифлозин был одобрен для применения в улучшении гликемического контроля у взрослых людей с T2DM в качестве дополнения к режиму питания и физической нагрузке.

[0064] Коммерчески доступным дапаглифлозином является Farxiga[®]. Таблетки Farxiga[®] содержат 5 мг или 10 мг дапаглифлозина. Таблетки Farxiga[®] содержат следующие неактивные ингредиенты: микрокристаллическую целлюлозу, безводную лактозу, кросповидон, диоксид кремния и стеарат магния. Таблетки Farxiga[®] также содержат пленочное покрытие, которое содержит поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль, тальк и желтый оксид железа.

[0065] Дапаглифлозин можно вводить перорально, например, в качестве пероральной таблетки. Дапаглифлозин можно вводить по утрам, вместе с пищей или без нее.

V. МЕТФОРМИН

[0066] Используемые в данном документе термины "метформин" и "гидрохлорид метформина" используются взаимозаменяемо для обозначения гидрохлорида *N,N*-диметилимидодикарбонимидового диамида. Метформин был одобрен для применения в терапии T2DM.

[0067] Метформин является коммерчески доступным в виде таблетки Glucophage[®] и в виде таблетки с пролонгированным высвобождением Glucophage[®] XR. Таблетки Glucophage[®] содержат 500 мг, 850 мг или 1000 мг метформина. Каждая таблетка содержит неактивные ингредиенты: провидон и стеарат магния. Кроме того покрытие у таблеток с 500 мг и 850 мг содержит гипромеллозу, а покрытие у таблетки с 1000 мг содержит гипромеллозу и полиэтиленгликоль. Таблетки с пролонгированным высвобождением Glucophage[®] XR содержат 500 мг или 750 мг метформина. Таблетки Glucophage[®] XR 500 мг содержат неактивные ингредиенты: карбоксиметилцеллюлозу натрия, гипромеллозу, микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния. Таблетки Glucophage[®] XR 750 мг содержат неактивные ингредиенты: карбоксиметилцеллюлозу натрия, гипромеллозу и стеарат магния.

[0068] Метформин можно вводить перорально, например, в качестве пероральной таблетки.

[0069] Метформин можно вводить в дозе, составляющей от 500 мг до 2550 мг в день. Метформин можно вводить в дозе, составляющей от 500 мг до 2000 мг в день. Метформин можно вводить в дозе, составляющей от 500 мг до 1000 мг в день. Метформин можно вводить в дозе, составляющей от 500 мг до 850 мг в день.

VI. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И НАБОРЫ

[0070] Предусмотренные в данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно применять в комбинации с дапаглифлозином и метформином для улучшения гликемического контроля, снижения веса тела и/или лечения T2DM у пациента-человека, нуждающегося в этом.

[0071] Каждый из пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозина и метформина может вводиться в отдельной фармацевтической композиции.

[0072] В некоторых аспектах предусмотрен набор с пептидом, являющимся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозином и метформином. В определенных аспектах набор содержит пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), и инструкции по введению пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), с дапаглифлозином и метформином. В некоторых аспектах набор содержит пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и инструкции по введению пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), и дапаглифлозина с метформином. В некоторых аспектах набор содержит пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), метформин и инструкции по введению пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), и метформина с дапаглифлозином. В некоторых аспектах набор содержит дапаглифлозин, метформин и инструкции по введению дапаглифлозина и метформина с пептидом, являющимся агонистом GLP-1/глюкагона (например котадутидом).

[0073] Фармацевтическая композиция, содержащая пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может быть составлена для инъекции. Фармацевтическая композиция, содержащая пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может быть составлена для подкожного введения.

[0074] Фармацевтическая композиция, содержащая пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может содержать приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид).

[0075] Фармацевтическая композиция, содержащая дапаглифлозин, может быть составлена для перорального введения. Фармацевтическая композиция, содержащая дапаглифлозин, может быть таблеткой для перорального введения.

[0076] Фармацевтическая композиция, содержащая дапаглифлозин, может содержать приблизительно 5 мг или приблизительно 10 мг дапаглифлозина.

[0077] Фармацевтическая композиция, содержащая метформин, может быть составлена для перорального введения. Фармацевтическая композиция, содержащая метформин, может быть таблеткой для перорального введения.

[0078] Фармацевтическая композиция, содержащая метформин, может содержать приблизительно 500 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 850 мг или приблизительно 1000 мг метформина.

VII. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0079] Предусмотренные в данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно применять в комбинации с дапаглифлозином и метформином для улучшения гликемического контроля, снижения веса тела и/или лечения T2DM у пациента-человека, нуждающегося в этом.

[0080] Предусмотренный в данном документе способ улучшения гликемического контроля у субъекта-человека, нуждающегося в этом, может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида), дапаглифлозина и метформина. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например котадутид), дапаглифлозин и метформин (необязательно в отдельных фармацевтических композициях) для улучшения гликемического контроля у субъекта-человека, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например котадутид), дапаглифлозин и метформин (необязательно в отдельных фармацевтических композициях) для применения в изготовлении лекарственного препарата для улучшения гликемического контроля у субъекта-человека, нуждающегося в этом. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для улучшения гликемического контроля может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение происходит путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для улучшения гликемического контроля может вводиться или предназначаться для введения в раз в день (например, в ежедневных дозах, составляющих 20-600 мкг или 100-300 мкг), где необязательно введение происходит путем

инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для улучшения гликемического контроля может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе, составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Дапаглифлозин для улучшения гликемического контроля может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 10 мг, где необязательно введение происходит перорально (например, с помощью пероральной таблетки). Метформин для улучшения гликемического контроля может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей, например, от 500 мг до 2550 мг в день, где необязательно введение происходит перорально (например, с помощью пероральной таблетки). Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0081] Предусмотренный в данном документе способ снижения веса у субъекта-человека, нуждающегося в этом, может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозина и метформина. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например котадутид), дапаглифлозин и метформин (необязательно в отдельных фармацевтических композициях) для снижения веса у субъекта-человека, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например котадутид), дапаглифлозин и метформин (необязательно в отдельных фармацевтических композициях) для применения в изготовлении лекарственного препарата для снижения веса у субъекта-человека, нуждающегося в этом. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для снижения веса может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение происходит путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для снижения веса может вводиться или предназначаться для введения раз в день (например, в ежедневных дозах, составляющих 20-600 мкг или 100-300 мкг), где необязательно введение происходит путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для снижения веса может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе, составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу

можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Дапаглифлозин для снижения веса может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 10 мг, где необязательно введение происходит перорально (например, с помощью пероральной таблетки). Метформин для снижения веса может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей, например, от 500 мг до 2550 мг в день, где необязательно введение происходит перорально (например, с помощью пероральной таблетки). Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0082] Предусмотренный в данном документе способ лечения T2DM у субъекта-человека, нуждающегося в этом, может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида), дапаглифлозина и метформина. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например котадутид), дапаглифлозин и метформин (необязательно в отдельных фармацевтических композициях) для лечения T2DM у субъекта-человека, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например котадутид), дапаглифлозин и метформин (необязательно в отдельных фармацевтических композициях) для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения T2DM у субъекта-человека, нуждающегося в этом. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения T2DM может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение происходит путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения T2DM может вводиться или предназначаться для введения раз в день (например, в ежедневных дозах, составляющих 20-600 мкг или 100-300 мкг), где необязательно введение происходит путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения T2DM может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе, составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Дапаглифлозин для лечения T2DM может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 10 мг, где необязательно введение происходит перорально (например, с помощью пероральной таблетки). Метформин для лечения T2DM может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей, например, от 500 мг до 2550 мг в день, где необязательно

введение происходит перорально (например, с помощью пероральной таблетки). Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0083] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать площадь под кривой (AUC)_{0-4 часа} уровня глюкозы в плазме крови во время теста толерантности к смешанной пище (ММТТ) у пациента. В некоторых аспектах AUC_{0-4 часа} уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ у пациента может снижаться на по меньшей мере 25 мг-ч/дл, по меньшей мере 50 мг-ч/дл, по меньшей мере 75 мг-ч/дл, по меньшей мере 100 мг-ч/дл или по меньшей мере 150 мг-ч/дл. В некоторых аспектах AUC_{0-4 часа} уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ может снижаться на 25-200 мг-ч/дл, 50-200 мг-ч/дл, 75-200 мг-ч/дл, 100-200 мг-ч/дл или на 150-200 мг-ч/дл. В некоторых аспектах процентная AUC_{0-4 часа} уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ у пациента может снижаться на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20%. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0084] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать AUC₀₋₂₄ уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга концентрации глюкозы (CGM) у пациента. В некоторых аспектах AUC₀₋₂₄ уровня глюкозы во время CGM у пациента может снижаться на по меньшей мере 200 мг-ч/дл, по меньшей мере 250 мг-ч/дл, по меньшей мере 300 мг-ч/дл, по меньшей мере 350 мг-ч/дл, по меньшей мере 400 мг-ч/дл, по меньшей мере 450 мг-ч/дл, по меньшей мере 500 мг-ч/дл, по меньшей мере 550 мг-ч/дл, по меньшей мере 600 мг-ч/дл или по меньшей мере 650 мг-ч/дл. В некоторых аспектах AUC₀₋₂₄ уровня глюкозы во время CGM может снижаться на 200-750 мг-ч/дл, 250-750 мг-ч/дл, 300-750 мг-ч/дл, 350-750 мг-ч/дл, 400-750 мг-ч/дл, 450-750 мг-ч/дл, 500-750 мг-ч/дл, 550-750 мг-ч/дл, 600-750 мг-ч/дл или 650-750 мг-ч/дл. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0085] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать 24-часовой средний уровень глюкозы во время CGM у пациента. В некоторых аспектах 24-часовой средний уровень глюкозы во время CGM у пациента может снижаться на по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл или по меньшей мере 25 мг/дл. В некоторых аспектах 24-часовой средний уровень

глюкозы во время CGM может снижаться на 10-35 мг/дл, 15-35 мг/дл, 20-35 мг/дл или 25-35 мг/дл. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0086] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать стандартное отклонение (SD) уровня глюкозы во время CGM у пациента на по меньшей мере 5 мг/дл. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать стандартное отклонение (SD) уровня глюкозы во время CGM у пациента на 5-15 мг/дл. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0087] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать среднюю амплитуду колебаний уровня глюкозы (MAGE) во время CGM у пациента на по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл или по меньшей мере 25 мг/дл. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать MAGE во время CGM у пациента на 10-35 мг/дл, 15-35 мг/дл, 20-35 мг/дл или 25-35 мг/дл. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0088] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать уровень глюкозы в плазме крови натощак (FPG) у пациента. В некоторых аспектах FPG может снижаться на по меньшей мере 5 мг/дл, по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл, по меньшей мере 25 мг/дл или по меньшей мере 30 мг/дл. В некоторых аспектах FPG может снижаться на 5-50 мг/дл, 10-50 мг/дл, 15-50 мг/дл, 20-50 мг/дл, 25-50 мг/дл или 30-50 мг/дл. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0089] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать уровень гемоглобина A1c (HbA1c) у пациента на по меньшей мере 0,5% или на по меньшей мере 1%. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном

документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать уровень HbA1c у пациента на 0,5-2% или на 1-2%. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0090] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать вес тела пациента на по меньшей мере 2 кг или на по меньшей мере 3 кг. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут снижать вес тела пациента на 2-10 кг или на 3-10 кг. Снижение может произойти, например, в пределах 28 дней от первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0091] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут приводить к эугликемическим уровням глюкозы у пациента. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), дапаглифлозин и метформин могут предупреждать развитие гипергликемических уровней глюкозы у пациента.

[0092] У предусмотренного в данном документе субъекта-человека, упомянутого в любых аспектах выше, может иметься сахарный диабет 2 типа.

[0093] Предусмотренный в данном документе субъект-человек, упомянутый в любых аспектах выше, может характеризоваться индексом массы тела (BMI), составляющим от 25 до 40 кг/м².

[0094] Предусмотренный в данном документе субъект-человек, упомянутый в любых аспектах выше, может характеризоваться уровнем гемоглобина A1c (HbA1c), составляющим от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,0\%$.

[0095] В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение с помощью метформина перед введением комбинации пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида), дапаглифлозина и метформина. В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение с помощью метформина при MTD > 1 г перед введением комбинации пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида), дапаглифлозина и метформина.

[0096] В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение с помощью дапаглифлозина и метформина перед введением

комбинации пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида), дапаглифлозина и метформина. В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение с помощью 10 мг дапаглифлозина и метформина при $MTD > 1$ г перед введением комбинации пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида), дапаглифлозина и метформина.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Двухкомпонентная терапия котадутидом с дапаглифлозином и метформином.

[0097] Выполняли рандомизированное, плацебо-контролируемое? двойное-слепое исследование фазы 2а, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность котадутида у субъектов с лишним весом/ожирением с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), проходящих двухкомпонентную терапию дапаглифлозином и метформином.

(A) СУБЪЕКТЫ

[0098] В общей сложности 128 субъектов дали согласие на участие в исследовании. Исследование включало субъектов с T2DM, которых лечили либо с помощью монотерапии метформином, либо с помощью двухкомпонентной терапии метформином и дапаглифлозином. Субъекты проходили скрининг в отношении следующих критериев включения и исключения.

[0099] Критерии включения:

- субъекты мужского и женского пола возрастом ≥ 18 лет на момент скрининга;
- индекс массы тела (BMI) от 25 кг/м^2 до 40 кг/м^2 (включительно) на момент скрининга;
- уровень HbA1c в диапазоне от 7,0% до 10,0% (включительно) на момент скрининга;
- имеющие диагноз T2DM и проходившие монотерапию метформином ($MTD > 1$ г) в течение по меньшей мере 8 недель перед скринингом или проходившие лечение стабильными пероральными дозами дапаглифлозина 10 мг и метформина ($MTD > 1$ г) в течение по меньшей мере 3 месяца перед скринингом.

[00100] Критерии исключения:

- любой субъект, который получал любой из указанных лекарственных препаратов перед началом скринингового периода (визит 1) или перед началом периода исследования (визит 4):

- сопутствующее применение любого из лекарственных продуктов или травяных или безрецептурных (ОТС) препаратов, получивших лицензию для контроля веса тела или аппетита, во время скрининга (визит 1);
- сопутствующее или предыдущее применение лекарственных средств, одобренных для потери веса (например, орлистата, бупропиона-налтрексона, фентермина-топирамата, фентермина, лоркасерина), в пределах последних 30 дней или 5 периодов полувыведения лекарственного средства (в зависимости от того, что было наиболее долгим) во время скрининга (визит 1);
- сопутствующее применение аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в дозе, превышающей 150 мг один раз в день и в пределах последних 72 часов перед началом исследования (визит 4);
- сопутствующее применение парацетамола (ацетаминофена) или содержащих парацетамол препаратов при общей суточной дозе, превышающей 3000 мг, и в пределах последних 72 часов перед началом исследования (визит 4);
- сопутствующее применение добавок аскорбиновой кислоты (витамина С) при общей суточной дозе, превышающей 1000 мг, и в пределах последних 72 часов перед началом исследования (визит 4) или
- сопутствующее применение опиатов, домперидона, метоклопрамида или других лекарственных средств, которые, как известно, изменяют эвакуацию из желудка, и в пределах последних 72 часов перед началом исследования (визит 4);
- диагноз сахарный диабет 1 типа, диабет зрелого возраста у молодых или латентный аутоиммунный диабет зрелого возраста или присутствие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, островковым клеткам или инсулину;
- симптомы острого декомпенсированного контроля уровня глюкозы в крови (например, жажда, полиурия, потеря веса) на момент скрининга или рандомизации, диабетический кетоацидоз в анамнезе (ДКА) или гиперосмолярная некетолическая кома или лечение с помощью подкожного (SC) введения инсулина один раз в день в пределах 90 дней перед скринингом;
 - гипергликемия натощак (> 250 мг/дл, $> 13,9$ ммоль/л) перед рандомизацией;
 - уровень С-пептида $<$ нижнего предела нормы;
 - острый или хронический панкреатит или панкреатэктомия в анамнезе;
 - гипертриглицеридемия (> 400 мг/дл) на момент скрининга;

- значительное воспалительное заболевание кишечника, гастропарез или другое тяжелое заболевание или операция, воздействующие на верхние отделы пищеварительного тракта (включая операцию или процедуры для снижения веса), которые могут оказывать воздействие на эвакуацию из желудка или могли бы оказать воздействие на интерпретацию данных по безопасности и переносимости;
- выраженное заболевание печени (за исключением неалкогольного стеатогепатита или неалкогольной жировой болезни печени без портальной гипертензии или цирроза) и/или субъекты с любым из следующих результатов на момент скрининга: уровень аспарагин-трансаминазы (AST) $\geq 3 \times$ верхнего предела нормы (ULN), уровень аланин-трансаминазы (ALT) $\geq 3 \times$ ULN или уровень общего билирубина (TBL) $\geq 2 \times$ ULN;
- нарушение почечной функции, определяемое как рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ≤ 60 мл/минута/1,73 м² на момент скрининга (eGFR в соответствии с уравнением из исследования Модификация рациона при болезни почек [MDRD] с применением масс-спектрометрии с изотопным разбавлением для возможности отслеживания MDRD (Международная система единиц [SI]));
 - применение петлевых диуретиков в пределах 1 месяца перед скринингом;
 - недостаточно контролируемая гипертензия, определяемая следующим образом: систолическое BP > 160 мм рт. ст. или диастолическое BP ≥ 100 мм рт. ст. после 10 минут отдыха лежа на спине и подтвержденные повторными измерениями на момент скрининга (визит 1 для всех субъектов);
 - нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или инсульт в пределах 3 месяцев перед скринингом, или субъекты, которые перенесли чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование в пределах последних 6 месяцев, или те, у которых было запланировано проведение этих процедур во время скрининга;
 - тяжелая застойная сердечная недостаточность (класс III и IV согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
 - базальный уровень кальцитонина > 50 нг/л на момент скрининга или медуллярная карцинома щитовидной железы или множественные эндокринные неоплазии в анамнезе/семейном анамнезе;
 - гемоглобинопатия, гемолитическая анемия или хроническая анемия (концентрация гемоглобина $< 11,5$ г/дл (115 г/л) для мужчин и $< 10,5$ г/дл (105 г/л)

для женщин) на момент скрининга или любое другое состояние, которое, как известно, мешает интерпретации измерения уровня HbA1c;

- неопластическое заболевание в анамнезе в пределах последних 5 лет перед скринингом, за исключением подвергнутого должному лечению базально-клеточного рака кожи, сквамозно-клеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ* ;
- любые положительные результаты на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и антитела к вирусу иммунодефицита человека в сыворотке крови;
- недавняя вирусная инфекция или болезнь, требующие применения антибиотиков, за месяц перед скринингом (визит 1) для субъектов в группе двухкомпонентной терапии или перед вводным периодом (визит 2) для пациентов в группе монотерапии; и
- периодические (по меньшей мере 2) инфекции мочевыводящих путей и/или половых путей (включая грибковые инфекции, например, стоматит) в анамнезе в пределах 6 месяцев перед скринингом.

[00101] Из 128 субъектов, которые дали согласие на участие, 79 субъектов считались не прошедшими скрининг и 49 субъектов рандомизировали (25 субъектов в группу котадитида и 24 субъекта в группу плацебо).

[00102] В общей сложности 47 субъектов (95,9%) завершили исследование, и в общей сложности 46 субъектов (93,9%) завершили лечение в соответствии с протоколом. Три субъекта (6,1%, все были в группах лечения котадутидом) досрочно завершили лечение: 2 субъекта (4,1%) в связи с нежелательным явлением (АЕ) и 1 субъект (2,0%) завершил досрочно в связи с отказом субъекта.

[00103] Всех 49 субъектов, которые получали исследуемый препарат, включили в популяцию пациентов, которым назначили лечение (ИТТ), популяцию пациентов, получавших лечение, и популяцию для оценки иммуногенности. В общей сложности 25 субъектов, которые получали котадутид, имели поддающиеся оценке данные РК после введения дозы, и их включали в популяцию для оценки РК котадутида. В общей сложности 49 субъектов включили в популяцию для оценки дапаглифлозина, и 48 субъектов включили в популяцию для оценки РК кетонов. Анализируемые популяции классифицировали следующим образом.

- Популяция пациентов, которым назначили лечение (ИТТ) = рандомизированные субъекты, которые получали любой исследуемый препарат

(котадутид или плацебо), анализируемые в соответствии с группой лечения, в которую их рандомизировали

- Популяция пациентов, получавших лечение = субъекты, которые получали любой исследуемый препарат (котадутид или плацебо), анализируемые в соответствии с лечением, которое они в действительности получили.
- Популяция для оценки фармакокинетики (РК) котадутида = субъекты, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата (котадутида или плацебо) и у которых взяли по меньшей мере 1 образец для оценки РК котадутида, который имел показатели выше нижнего предела количественного определения.
- Популяция для оценки РК дапаглифлозина = субъекты, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата (дапаглифлозина или плацебо) и у которых взяли по меньшей мере 1 образец для оценки РК дапаглифлозина в отношении дапаглифлозина, который имел показатели выше нижнего предела количественного определения.
- Популяция для оценки РК кетонов = субъекты, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата (котадутида, или дапаглифлозина, или плацебо) и у которых взяли по меньшей мере 1 образец для оценки РК кетонов, который имел показатели выше нижнего предела количественного определения.
- Популяция для оценки иммуногенности = субъекты из популяции пациентов, получавших лечение (котадутидом и плацебо), у которых взяли по меньшей мере один образец сыворотки крови для тестирования на иммуногенность.

[00104] Анализируемые популяции обобщены в таблице 1. Ни один субъект не был исключен из любой из анализируемых популяций.

Таблица 1. Анализируемые популяции

Группа	Плацебо	Котадутид	Всего
Популяция ИТТ	24	25	49
Популяция пациентов, получавших лечение	24	25	49
Популяция для оценки иммуногенности	24	25	49
Популяция для оценки РК котадутида	0	25	25

Популяция для оценки РК дапаглифлозина	24	25	49
Популяция для оценки РК кетонов	24	24	48

[00105] Демографические характеристики и характеристики заболевания на исходном уровне в основном уравнивались у разных групп лечения. (См. таблицу 2.) Средний возраст в популяции пациентов, получавших лечение, составлял 59,7 года (диапазон: от 41 до 74 лет), причем большинство субъектов были мужского пола. Средний вес составлял 95,86 кг, при этом субъекты из группы котадутиды весили меньше, чем субъекты из группы плацебо на исходном уровне (92,24 в сравнении с 99,63 кг соответственно); средний общий ВМІ составлял 33,279 кг/м² и был подобным между группами. Средний рост составлял 169,43 см. Средняя продолжительность T2DM составляла 8,28 года, при большей продолжительности заболевания в группе котадутиды по сравнению с группой плацебо (9,16 в сравнении с 7,36 года соответственно). Средний уровень HbA1c на исходном уровне составлял 7,69% в целом (диапазон: от 6,5 до 10,1%), и больше половины субъектов на исходном уровне проходили монотерапию метформином (57,1%).

Таблица 2. Демографические характеристики субъектов и характеристики заболевания на исходном уровне (популяция пациентов, получавших лечение)

Параметр	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25	Всего N = 49
Возраст (лет)			
n	24	25	49
Среднее значение (SD)	58,4 (10,0)	61,0 (8,2)	59,7 (9,1)
Медианное значение (мин., макс.)	60,0 (41, 73)	63,0 (42, 74)	63,0 (41, 74)
Пол			
n	24	25	49
Женщина	12 (50,0%)	10 (40,0%)	22 (44,9%)
Мужчина	12 (50,0%)	15 (60,0%)	27 (55,1%)
Вес (кг)			
n	24	25	49

Среднее значение (SD)	99,63 (16,87)	92,24 (14,19)	95,86 (15,84)
Медианное значение (мин., макс.)	95,00 (74,3, 134,9)	89,60 (63,0, 127,6)	93,10 (63,0, 134,9)
Рост (см)			
n	24	25	49
Среднее значение (SD)	171,39 (11,75)	167,56 (8,34)	169,43 (10,23)
Медианное значение (мин., макс.)	172,00 (148,0, 192,0)	170,00 (151,0, 183,0)	171,00 (148,0, 192,0)
Индекс массы тела (кг/м ²)			
n	24	25	49
Среднее значение (SD)	33,838 (3,867)	32,743 (3,473)	33,279 (3,674)
Медианное значение (мин., макс.)	34,450 (27,46, 40,36)	33,070 (26,22, 39,82)	33,610 (26,22, 40,36)
Длительность диабета 2 типа (лет)			
n	24	25	49
Среднее значение (SD)	7,36 (6,10)	9,16 (5,69)	8,28 (5,90)
Медианное значение (мин., макс.)	6,90 (0,3, 28,0)	9,00 (1,4, 20,0)	7,00 (0,3, 28,0)
HbA1c (%)			
n	24	25	49
Среднее значение (SD)	7,60 (0,80)	7,78 (0,83)	7,69 (0,81)
Медианное значение (мин., макс.)	7,45 (6,5, 9,9)	7,60 (6,5, 10,1)	7,60 (6,5, 10,1)
Монотерапия метформином			
Да	13 (54,2%)	15 (60,0%)	28 (57,1%)
Нет	11 (45,8%)	10 (40,0%)	21 (42,9%)

^a HbA1c = уровень гликозилированного гемоглобина; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^b Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформином и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

(B) ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

[00106] Блок-схема предлагаемого исследования представлена на фиг. 2. После скринингового периода только субъекты, проходящие монотерапию метформинном, вошли в 4-недельный вводный период, в котором субъектам перорально вводили 10 мг дапаглифлозина в день. Включенные в исследование субъекты, которые уже проходили двухкомпонентную терапию метформинном и дапаглифлозином, продолжили эту двухкомпонентную терапию (10 мг дапаглифлозина и метформин (максимально переносимая доза (MTD) \geq 1 г)) на протяжении исследования.

[00107] После вводного периода для субъектов, проходящих монотерапию метформинном, с уровнем глюкозы в плазме крови натощак (FPG) \geq 7,0 ммоль/л (126 мг/дл), или скринингового периода для субъектов, проходящих двухкомпонентную терапию метформинном и дапаглифлозином, субъектов рандомизировали в следующие группы лечения для 4-недельного периода лечения:

- подкожное введение (SC) котадутида один раз в день (повышение дозы от 100 мкг в течение 7 дней до 200 мкг в течении 7 дней и до 300 мкг в течении 14 дней) по утрам в течении 28 дней (N = 23) или
- SC введение плацебо один раз в день по утрам в течение 28 дней (N = 23).

[00108] Первый день введения дозы котадутида или плацебо считали днем 1. В день введения каждой дозы исследуемый препарат (котадутид или плацебо) вводили, как отмечено выше. В дни исследования, если для дополнительной оценки требовалось проведение анализа натощак, исследуемый препарат принимали за приблизительно 2,5 часа перед проведением соответствующей оценки. В случае введения средства лечения на дому дозу для однократного ежедневного введения следовало вводить самостоятельно с помощью SC инъекции с применением предварительно заполненного шприца каждое утро в максимально короткий срок сразу после пробуждения и перед завтраком.

Тест толерантности к смешанной пище

[00109] Субъектов помещали в отделение в день -2 и в день 27. В день -1 и в день 28, после минимум 10-часового голодания, брали образец крови для панели метаболизма глюкозы (уровни глюкозы, инсулина, С-пептида, глюкагона и активного GLP-1) непосредственно перед выпиванием субъектом стандартизированной смешанной пищи (t = "0 минут"). Затем субъект поглощал банку Ensure Plus, которая представляет собой пищевую добавку, содержащую компоненты жира, углевода и белка, которые составляют стандартный тест толерантности к смешанной пище (ММТТ). После приема пищи

получали серийные образцы крови в заранее определенные моменты времени для измерения уровня глюкозы и параметров, связанных с метаболизмом глюкозы (без дополнительного приема пищи на протяжении этого времени). ММТТ выполняли в день -1 и день 28.

[00110] Образцы крови для панели метаболизма глюкозы получали в $t = "0$ минут" (перед приемом пищи) и в 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 и 240 минут (± 5 минут) после поглощения стандартизированной пищи. Отбор дополнительных образцов для оценки уровня глюкагона, инсулина, С-пептида и глюкозы проводили через 6, 8, 12 и 24 часа (± 30 минут) после введения ($t = "0$ минут") стандартизированной пищи в день -1 и 28.

[00111] Определяли изменения и процентные изменения $AUC_{0-4ч}$ уровня глюкозы от исходного уровня (день-1) до конца 28 дней лечения (день 28) согласно измерениям с помощью ММТТ. Кроме того изменение $AUC_{0-4ч}$ уровня GLP-1, глюкагона, инсулина и С-пептида от исходного уровня (день -1) до дня 28 также измеряли с помощью ММТТ.

Непрерывный мониторинг концентрации глюкозы

[00112] Для измерения внутритканевых уровней глюкозы во время исследования применяли устройство для непрерывного мониторинга концентрации глюкозы (CGM). Субъекты постоянно носили CGM-сенсор вплоть до времени замены сенсора (каждые 7-14 дней). Если субъект был не в состоянии терпеть ношение CGM-сенсора в течение всего срока исследования, сенсор следовало удалить; но субъект должен был оставаться в исследовании с продолжающимся CGM или без него.

Измерение глюкометром уровня глюкозы/кетонов в капиллярной крови

[00113] В начале исследования каждому субъекту в обеих группах лечения выдали стандартизированный глюкометр, индикаторные полоски для определения уровня глюкозы и кетонов и дневник. На протяжении исследования субъектов призывали к проведению анализов крови из пальца, если они плохо себя чувствовали, и, в частности, если они чувствовали, что симптомы могли быть обусловлены гипогликемией, но от них не требовали регулярного тестирования. Если исследователь или персонал центра понимали, что субъект может испытывать гипо- или гипергликемию, измеряли уровень глюкозы в капиллярной крови с помощью стандартизированного глюкометра. Уровни глюкозы в капиллярной крови < 3 ммоль/л (54 мг/дл) считали нежелательным явлением (АЕ), независимо от того, были ли у субъекта симптомы или нет.

[00114] В ходе исследования субъекты тестировали уровень кетонов в своей крови раз в день (перед завтраком) с применением предоставленных индикаторных полосок для определения уровня кетонов при проведении анализов крови из пальца и регистрирующего устройства для отслеживания уровня кетонов. Субъектов просили записывать значения уровня кетонов в бумажный дневник, который предоставлялся и проверялся исследовательским персоналом во время амбулаторных визитов (т. е., когда субъекты приносили бумажный дневник самостоятельно). Персонал клиники провел обучение по применению регистрирующего устройства для отслеживания уровня кетонов.

Вес тела

[00115] Вес тела измеряли во время скринингового периода, в начале вводного периода (день -28) и перед завтраком в день 1 (перед введением дозы) и день 29. Субъект должен был разуть свою обувь и снять громоздкую одежду. Применяли калиброванные весы.

[00116] Определяли изменение и процентное изменение веса тела от исходного уровня (день 1) до дня 29 (кг). Также определяли долю субъектов, достигших $\geq 5\%$ потери веса тела от исходного уровня (день 1) до дня 29.

Фармакокинетические оценки

[00117] Кровь собирали для оценки фармакокинетики (РК) котадутида и дапаглифлозина в плазме крови. Измеряли РК котадутида и дапаглифлозина в плазме крови с использованием отдельных валидированных методов жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Образцы крови для РК (котадутида и дапаглифлозина) получали следующим образом.

Котадутид:

- день 7, 14 и 28: перед введением дозы; 0,5, 1 и 2 часа (± 15 минут) после введения дозы и 4, 6, 8 и 12 часов (± 30 минут) после введения дозы;
- день 8 и 15: перед введением дозы; и
- день 29: 24 часа после времени введения дозы в день 28

Дапаглифлозин:

- день -1, 7, 14 и 28: перед введением дозы; 0,5, 1 и 2 часа (± 15 минут) после введения дозы и 4, 6, 8 и 12 часов (± 30 минут) после введения дозы;
- день 1, 8 и 15: перед введением дозы; и
- день 29: 24 часа после времени введения дозы в день 28

Иммунологические оценки и нежелательные явления

[00118] Образцы крови собирали для оценки ответа с выработкой антител к лекарственному средству (ADA) в отношении котадутида. Образцы сыворотки крови оценивали в отношении ADA с помощью валидированного иммуноанализа. Нежелательные явления (AE) и серьезные нежелательные явления (SAE) регистрировали от момента получения информированного согласия на всем протяжении периода лечения и включая период последующего наблюдения. AE и SAE классифицировали в зависимости от тяжести и связи с исследуемым препаратом, а SAE оценивали в отношении связи с процедурами протокола.

(C) РЕЗУЛЬТАТЫ

[00119] Клинически значимые и статистически значимые результаты наблюдали в группе котадутида по сравнению с группой плацебо.

Изменение AUC_{0-4ч} уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ

[00120] Оценивали изменение в AUC_{0-4ч} уровня глюкозы в плазме крови во время теста толерантности к смешанной пище (ММТТ) от исходной оценки до оценки дня 28. Статистически значимо большее снижение AUC_{0-4ч} уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ от исходного уровня до дня 28 наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо. (среднее отличие, определенное методом LS: -143,09 мг-ч/дл; $p < 0,0001$) (таблица 3).

[00121] Также оценивали процентное изменение в AUC_{0-4ч} уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ от исходной оценки до оценки дня 28. Статистически значимо большее снижение AUC_{0-4ч} уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ от исходного уровня до дня 28 наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо. (среднее отличие, определенное методом LS: -22,17%; $p < 0,0001$) (таблица 3).

Таблица 3. Изменение и процентное изменение AUC_{0-4ч} уровня глюкозы в плазме крови после ММТТ от исходного уровня до дня 28 (популяция ИТТ)

Глюкоза	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25
Исходный уровень (мг-ч/дл)		
n	23	25

Среднее значение (SD)	680,43 (172,64)	680,72 (118,53)
Медианное значение (мин., макс.)	640,45 (441,5, 1216,8)	659,76 (497,1, 1004,5)
День 28 (мг-ч/дл)		
n	23	24
Среднее значение (SD)	673,92 (121,76)	523,72 (128,32)
Медианное значение (мин., макс.)	645,69 (415,8, 949,6))	481,57 (361,5, 863,3)
Изменение относительно исходного уровня		
n	22	24
Среднее значение (SD)	-14,64 (106,07)	-151,29 (109,16)
Медианное значение (мин., макс.)	-18,47 (-267,1, 189,8)	-148,29 (-383,6, 85,5)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	-11,28	-154,37
95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-51,05, 28,50	-192,45, -116,29
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-143,09
95% CI ^a	--	-198,20, -87,98
p-значение ^a	--	<0,0001
Процентное изменение относительно исходного уровня		
n	22	24
Среднее значение (SD)	-0,43 (13,33)	-22,03 (15,11)
Медианное значение (мин., макс.)	-2,74 (-22,0, 29,5)	-25,55 (-51,5, 15,5)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	-0,13	-22,30

95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-5,96, 5,69	-27,88, -16,73
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-22,17
95% CI ^a	--	-30,24, -14,10
p-значение ^a	--	<0,0001

ANCOVA = ковариационный анализ; AUC_{0-4ч} = площадь под кривой "концентрация-время" от момента времени 0 до 4 часов; CI = доверительный интервал; ИТТ = пациенты, которым назначили лечение; LS = способ наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; ММТТ = тест толерантности к смешанной пище; SD = стандартное отклонение.

Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформинном и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

^a Среднее значение, определенное методом LS, ассоциированный с ним 95% CI и p-значение по результатам ANCOVA с эффектом лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты.

24-часовой контроль уровня глюкозы, измеренный с помощью CGM

[00122] Субъектов подвергали непрерывному мониторингу концентрации глюкозы в крови (CGM) в течение в общей сложности 28 дней со сменами сенсоров каждые 7-14 дней. Измеряли изменения AUC_{0-24ч} уровня глюкозы во время CGM и среднего уровня глюкозы на протяжении 24 часов от исходного уровня до конца введения каждого уровня дозы в дни 7 (100 мкг), 14 (200 мкг) и 28 (300 мкг). Также оценивали вариабельность уровней глюкозы путем измерения изменений стандартного отклонения (SD), коэффициента вариации (CV) и средней амплитуды колебаний уровня глюкозы (MAGE) для значений уровня глюкозы во время CGM в течение 24 часов.

[00123] Численно большее среднее снижение AUC_{0-24ч} уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо в день 7 (-832,66 и 49,14 мг-ч/дл соответственно) и день 14 (-666,05 и 57,30 мг-ч/дл соответственно). В день 28 статистически значимо большее снижение AUC_{0-24ч} уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: -806,61 мг-ч/дл; p = 0,0001) (таблица 4).

Таблица 4. Изменение AUC0-24ч уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня до конца введения каждого уровня дозы (популяция ITT)

Глюкоза (мг-ч/дл)	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25
Исходный уровень		
n	16	22
Среднее значение (SD)	3104,97 (612,09)	3228,24 (720,04)
Медианное значение (мин., макс.)	3140,44 (2271,2, 4738,1)	3211,16 (2006,1, 5513,7)
День 7		
n	10	12
Среднее значение (SD)	49,14 (667,30)	-832,66 (506,22)
Медианное значение (мин., макс.)	-58,00 (-1095,8, 1188,9)	-962,95 (-1574,6, 121,4)
День 14		
n	9	13
Среднее значение (SD)	57,30 (379,95)	-666,05 (647,63)
Медианное значение (мин., макс.)	-102,04 (-260,7, 957,0)	-897,02 (-1441,5, 628,1)
День 28 (LOCF)		
n	15	20
Среднее значение (SD)	196,66 (537,98)	-695,16 (695,70)
Медианное значение (мин., макс.)	160,30 (-615,6, 1624,3)	-928,48 (-1638,5, 1081,9)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	147,97	-658,64
95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-136,03, 431,97	-904,33, -412,96
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-806,61
95% CI ^a	--	-1183,55, -429,68
p-значение ^a	--	0,0001

ANCOVA = ковариационный анализ; $AUC_{0-24ч}$ = площадь под "кривой концентрация-время" от момента времени 0 до 4 часов; CGM = непрерывный мониторинг концентрации глюкозы; CI = доверительный интервал; ITT = пациенты, которым назначили лечение; LOCF = последнее наблюдение, перенесенное вперед; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформинном и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

^a Среднее значение, определенное методом LS, ассоциированный с ним 95% CI и р-значение по результатам ANCOVA с эффектом лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты.

[00124] Численно большие средние снижения среднего уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня на протяжении 24 часов наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо в день 7 (-34,74 и 2,59 мг-ч/дл соответственно) и день 14 (-28,34 и 2,83 мг-ч/дл соответственно). В день 28 статистически значимо большее снижение среднего уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: -34,06 мг/дл; $p = 0,0001$).

[00125] Численно большие средние снижения SD уровня глюкозы во время CGM на протяжении 24 часов от исходного уровня наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо в день 7 (-7,21 и -3,01 мг-ч/дл соответственно) и день 14 (-7,52 и 1,38 мг-ч/дл соответственно). В день 28 статистически значимо большее снижение SD уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: -8,45 мг/дл; $p = 0,0029$) (таблица 5).

Таблица 5. Изменение SD уровня глюкозы во время CGM на протяжении 24 часов от исходного уровня до конца введения каждого уровня дозы (популяция ITT)

Глюкоза (мг/дл)	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25
Исходный уровень		
n	16	22
Среднее значение (SD)	32,52 (10,07)	29,52 (6,80)

Медианное значение (мин., макс.)	32,76 (13,6, 47,0)	30,46 (16,5, 41,6)
День 7		
n	10	12
Среднее значение (SD)	-3,01 (13,84)	-7,21 (11,05)
Медианное значение (мин., макс.)	-2,95 (-26,3, 22,5)	-11,16 (-18,5, 16,0)
День 14		
n	9	13
Среднее значение (SD)	1,38 (9,47)	-7,52 (9,73)
Медианное значение (мин., макс.)	-0,80 (-13,5, 16,2)	-8,36 (-20,3, 14,9)
День 28 (LOCF)		
n	15	20
Среднее значение (SD)	-2,38 (10,80)	-8,89 (10,08)
Медианное значение (мин., макс.)	-0,80 (-22,8, 15,0)	-9,57 (-25,9, 16,4)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	-1,27	-9,73
95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-5,29, 2,74	-13,20, -6,25
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-8,45
95% CI ^a	--	-13,79, -3,12
p-значение ^a	--	0,0029

ANCOVA = ковариационный анализ; AUC_{0-24ч} = площадь под кривой "концентрация-время" от момента времени 0 до 24 часов; CGM = непрерывный мониторинг концентрации глюкозы; CI = доверительный интервал; ITT = пациенты, которым назначили лечение; LOCF = последнее наблюдение, перенесенное вперед; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD=стандартное отклонение

Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформинном и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

^a Среднее значение, определенное методом LS, ассоциированный с ним CI и p-значение по результатам ковариационного анализа, скорректированные по значению на исходном уровне.

[0100] Отсутствовали значимые отличия между группами по CV уровня глюкозы во время CGM на протяжении 24 часов от исходного уровня до дня 7, дня 14 или дня 28 (среднее отличие, определенное методом LS, в день 28: -2,41%; $p = 0,2429$).

[0101] Численно большие средние снижения MAGE уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо в день 7 (-25,74 и -13,46 мг-ч/дл соответственно) и день 14 (-26,59 и 18,05 мг-ч/дл соответственно). В день 28 статистически значимо большее снижение MAGE уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: -24,83 мг/дл; $p = 0,0011$).

[0102] Изменения от исходного уровня процентных долей 24-часовых показаний уровня глюкозы во время CGM, которые попадали в пределы эугликемического, гипергликемического, гипогликемического и клинически значимого гипогликемического диапазонов, оценивали в конце введения каждого уровня дозы.

[0103] Эугликемический диапазон определяли как уровень глюкозы в плазме крови ≥ 70 мг/дл ($\geq 3,9$ ммоль/л) и ≤ 180 мг/дл ($\leq 10,0$ ммоль/л). Средние процентные доли показаний уровня глюкозы во время CGM на исходном уровне, которые попадали в пределы эугликемического диапазона, составляли 82,94% для группы котадутида и 84,77% для группы плацебо. Численно большие средние повышения процентных долей показаний уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня в пределах эугликемического диапазона наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо в день 7 (7,12% и -5,61% соответственно) и день 14 (5,31% и -2,79% соответственно). В день 28 значимого отличия процентной доли 24-часовых показаний уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня в пределах эугликемического диапазона не наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: 8,78%; $p = 0,0828$).

[0104] Гипергликемический диапазон определяли как уровень глюкозы в плазме крови > 180 мг/дл ($> 10,0$ ммоль/л). Средние процентные доли показаний уровня глюкозы во время CGM на исходном уровне, которые попадали в пределы гипергликемического диапазона, составляли 14,11% для группы котадутида и 12,24% для группы плацебо. Численно большие средние снижения процентных долей показаний уровня глюкозы во

время CGM от исходного уровня в пределах гипергликемического диапазона наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо в день 7 (-13,99% и 3,62% соответственно) и день 14 (-9,81% и 0,36% соответственно). В день 28 статистически значимое большее снижение процентной доли показаний уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня в пределах гипергликемического диапазона наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: -12,83%; $p = 0,0088$).

[0105] Гипогликемический диапазон определяли как уровень глюкозы в плазме крови < 70 мг/дл ($< 3,9$ ммоль/л). Средние процентные доли показаний уровня глюкозы во время CGM на исходном уровне, которые попадали в пределы гипогликемического диапазона, составляли 2,61% для группы котадутида и 2,67% для группы плацебо. Численно большее среднее повышение средней процентной доли показаний уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня в пределах гипогликемического диапазона наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо в день 7 (6,08% и 1,17% соответственно), и изменения от исходного уровня были подобными между группами в день 14 (3,44% и 2,00% соответственно). В день 28 значимого отличия процентной доли 24-часовых показаний уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня в пределах гипогликемического диапазона не наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: 3,35%; $p = 0,2204$).

[0106] Клинически значимый гипогликемический диапазон определяли как уровень глюкозы в плазме крови < 54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Средние процентные доли показаний уровня глюкозы во время CGM на исходном уровне, которые попадали в пределы клинически значимого гипогликемического диапазона, были низкими у обеих групп (0,58% для группы котадутида и 0,39% для группы плацебо). Значимых отличий процентных долей 24-часовых показаний уровня глюкозы во время CGM от исходного уровня в пределах клинически значимых гипогликемических диапазонов не наблюдали между группами в день 7, день 14 или день 28 (среднее отличие, определенное методом LS в день 28: 1,03%; $p = 0,3692$).

[0107] Кроме того, проводили апостериорный анализ среднего уровня глюкозы во время CGM на протяжении 7 дней для дополнительной оценки эффекта котадутида на контроль глюкозы при каждом уровне дозы. Данные среднего семидневного уровня глюкозы во время CGM обобщены ниже для каждого 7-дневного интервала введения дозы (дни 1-7 [доза 100 мкг], дни 8-14 [доза 200 мкг], дни 15-21 и дни 22-28 [доза 300 мкг в обоих случаях]). Статистически значимо большие снижения значений среднего уровня глюкозы во

время CGM на протяжении 7 дней наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо при каждом уровне дозы (таблица 6).

Таблица 6. Изменение среднего 7-дневного уровня глюкозы во время CGM при введении каждого уровня дозы (популяция ITT)

Глюкоза (мг/дл)	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25
Дни 1-7 (доза 100 мкг)		
n	16	19
Среднее значение (SD)	160,08 (30,39)	116,82 (29,51)
Медианное значение (мин., макс.)	163,26 (104,5, 216,0)	111,40 (72,1, 186,6)
95% CI	143,88, 176,27	102,59, 131,05
p-значение ^a	-	0,0002
Дни 8-14 (доза 200 мкг)		
n	16	15
Среднее значение (SD)	155,31 (41,23)	118,78 (32,06)
Медианное значение (мин., макс.)	142,92 (92,7, 239,3)	113,48 (76,1, 174,1)
95% CI	133,34, 177,28	101,02, 136,53
p-значение ^a	-	0,0100
Дни 15-21 (доза 300 мкг)		
n	17	18
Среднее значение (SD)	151,46 (32,07)	120,94 (34,15)
Медианное значение (мин., макс.)	150,36 (96,9, 213,9)	106,17 (77,1, 180,5)
95% CI	(134,96, 167,95)	(103,96, 137,93)
p-значение ^a		0,0102
Дни 22-28 (доза 300 мкг)		
n	19	22
Среднее значение (SD)	155,38 (39,66)	115,61 (34,14)
Медианное значение (мин., макс.)	145,11 (93,7, 235,1)	108,78 (72,0, 188,7)
95% CI	136,27, 174,50	100,47, 130,75

р-значение ^a	-	0,0016
-------------------------	---	--------

CGM = непрерывный мониторинг концентрации глюкозы; CI = доверительный интервал; ИТТ = пациенты, которым назначили лечение; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформином и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

^a Р-значение на основе t-критерия для 2 выборок.

Изменение FPG

[0108] Оценивали изменение уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) от исходного уровня до дня 28. Статистически значимо большее снижение FPG от исходного уровня до дня 28 наблюдали для группы котадутид по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: -37,73 мг/дл; $p < 0,0001$) (таблица 7).

Таблица 7. Изменение уровня глюкозы в плазме крови натощак от исходного уровня до дня 28 (популяция ИТТ)

Уровень глюкозы в плазме крови натощак (мг/дл)	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25
Исходный уровень		
n	24	25
Среднее значение (SD)	148,82 (26,28)	149,57 (26,58)
Медианное значение (мин., макс.)	145,06 (108,1, 219,8)	140,56 (120,7, 239,7)
День 28 (LOCF)		
n	24	25
Среднее значение (SD)	152,49 (36,06)	115,33 (30,78)
Медианное значение (мин., макс.)	152,27 (84,7, 205,4)	106,32 (81,1, 200,0)
Изменение от исходного уровня (LOCF)		
n	24	25
Среднее значение (SD)	3,68 (26,83)	-34,24 (28,67)
Медианное значение (мин., макс.)	4,51 (-45,1, 75,7)	-43,25 (-82,9, 61,3)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	3,58	-34,15

95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-7,62, 14,79	(-45,13, -23,17)
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-37,73
95% CI ^a	--	-53,42, -22,04
p-значение ^a	--	<0,0001

ANCOVA = ковариационный анализ; CI = доверительный интервал; ИТТ = пациенты, которым назначили лечение; LOCF = последнее наблюдение, перенесенное вперед; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформинном и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

^a Среднее значение, определенное методом LS, ассоциированный с ним 95% CI и p-значение по результатам ANCOVA с эффектом лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты.

Изменение уровня HbA1c

[0109] Оценивали изменение уровня гемоглобина A1c (гликозилированный гемоглобин; HbA1c) от исходного уровня до дня 28. Статистически значимо большее снижение уровня HbA1c от исходного уровня до дня 28 наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо (среднее отличие, определенное методом LS: -0,58%; <0,0001) (таблица 8).

Таблица 8. Изменение уровня гемоглобина A1c от исходного уровня до дня 28 (популяция ИТТ)

Гемоглобин A1c	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25
Исходный уровень (%)		
n	24	25
Среднее значение (SD)	7,60 (0,80)	7,78 (0,83)
Медианное значение (мин., макс.)	7,45 (6,5, 9,9)	7,60 (6,5, 10,1)
День 28 (%)		
n	23	24

Среднее значение (SD)	7,21 (0,74)	6,75 (0,71)
Медианное значение (мин., макс.)	7,10 (6,2, 9,0)	6,65 (5,6, 8,7)
Изменение относительно исходного уровня		
n	23	24
Среднее значение (SD)	-0,43 (0,28)	-1,04 (0,42)
Медианное значение (мин., макс.)	-0,40 (-0,9, 0,1)	-1,10 (-1,9, 0,0)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	-0,45	-1,03
95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-0,58, -0,31	-1,16, -0,90
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-0,58
95% CI ^a	--	-0,77, -0,39
p-значение ^a	--	<0,0001

ANCOVA = ковариационный анализ; CI = доверительный интервал; ИТТ = пациенты, которым назначили лечение; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформином и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

^a Среднее значение, определенное методом LS, ассоциированный с ним 95% CI и p-значение по результатам ANCOVA с эффектом лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты.

Изменение веса тела

[0110] Оценивали изменение и процентную долю изменения веса тела от исходного уровня до дня 29. Статистически значимо большие снижения от исходного уровня до дня 29 наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо для веса тела (среднее отличие, определенное методом LS: -2,13 кг; p=0,0002) и процентной доли веса тела (среднее отличие, определенное методом LS: -2,26%; p=0,0002) (таблица 9).

Таблица 9. Изменение и процентное изменение веса тела от исходного уровня до дня 29 (популяция ИТТ)

Вес (кг)	Плацебо N = 24	Котадутид N = 25
Исходный уровень, n	24	25
Среднее значение (SD)	99,63 (16,87)	92,24 (14,19)
Медианное значение (мин., макс.)	95,00 (74,3, 134,9)	89,60 (63,0, 127,6)
Изменение в день 29 от исходного уровня, n	24	24
Среднее значение (SD)	-1,14 (1,49)	-3,06 (2,12)
Медианное значение (мин., макс.)	-1,05 (-4,4, 2,1)	-2,85 (-8,9, 1,3)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	-1,03	-3,16
95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-1,78, -0,28	-3,91, -2,42
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-2,13
95% CI ^a	--	-3,20, -1,06
p-значение ^a	--	0,0002
Процентное изменение в день 29 от исходного уровня (%), n	24	24
Среднее значение (SD)	-1,10 (1,50)	-3,30 (2,19)
Медианное значение (мин., макс.)	-1,11 (-3,9, 2,5)	-3,14 (-9,9, 1,5)
Среднее значение, определенное методом LS ^a	-1,07	-3,33
95% CI для среднего значения, определенного методом LS ^a	-1,86, -0,29	-4,12, -2,54
Среднее отличие, определенное методом LS ^a	--	-2,26
95% CI ^a	--	-3,39, -1,13
p-значение ^a	--	0,0002

ANCOVA = ковариационный анализ; CI = доверительный интервал; ITT = пациенты, которым назначили лечение; LOCF = последнее наблюдение, перенесенное вперед; LS = метод наименьших квадратов

Примечание: субъекты проходили двухкомпонентную фоновую терапию метформинном и дапаглифлозином во время периода лечения в двойном слепом режиме.

^a Среднее значение, определенное методом LS, ассоциированный с ним 95% CI и р-значение по результатам ANCOVA с эффектом лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты.

[0111] Также оценивали долю субъектов, достигших $\geq 5\%$ потери веса тела от исходного уровня до дня 29. Ни один из субъектов в группе плацебо и 3 субъекта (12,5%) в группах котадутида достигли $\geq 5\%$ потери веса тела от исходного уровня до дня 29.

Профили панкреатических и инкретиновых гормонов во время ММГТ

[0112] Оценивали изменения $AUC_{0-4ч}$ уровня инсулина и С-пептида от исходного уровня до дня 28. На исходном уровне средняя $AUC_{0-4ч}$ уровня инсулина была выше в группе котадутида по сравнению с группой плацебо (91,768 в сравнении с 78,472 ч.мЕд/л соответственно). Отсутствовало значимое отличие среднего значения $AUC_{0-4ч}$ уровня инсулина, определенного методом LS, от исходного уровня в день 28 между группами котадутида и плацебо (-0,08 и 2,78 ч.мЕд/л соответственно; среднее отличие, определенное методом LS: -2,86 ч.мЕд/л; $p = 0,7760$). На исходном уровне средняя $AUC_{0-4ч}$ уровня С-пептида была подобной в группах котадутида и плацебо (11,278 в сравнении с 10,605 ч.мкг/л соответственно). Отсутствовало значимое отличие среднего значения $AUC_{0-4ч}$ уровня С-пептида, определенного методом LS, от исходного уровня в день 28 между группами котадутида и плацебо (0,32 и -0,29 ч.мкг/л соответственно (среднее отличие, определенное методом LS: 0,61 ч.мЕд/л; $p = 0,4345$).

[0113] Оценивали изменения $AUC_{0-4ч}$ уровня глюкагона от исходного уровня до дня 28, и отсутствовало значимое отличие среднего значения $AUC_{0-4ч}$ уровня глюкагона, определенного методом LS, от исходного уровня в день 28 между группами котадутида и плацебо (-12,52 и -23,84 ч.пг/л соответственно; среднее отличие, определенное методом LS: 11,32 ч.пг/л; $p = 0,7687$).

[0114] Оценивали изменения $AUC_{0-4ч}$ уровня GLP-1 (активная форма) от исходного уровня до дня 28, и отсутствовало значимое отличие среднего значения $AUC_{0-4ч}$ уровня GLP-1, определенного методом LS, от исходного уровня в день 28 между группами

котадутида и плацебо (-131,67 и -130,93 ч.нг/л соответственно; среднее отличие, определенное методом LS: -0,73 ч.нг/л; $p = 0,9946$).

Уровни кетоновых тел и FFA

[0115] Оценивали изменения уровня свободных жирных кислот (FFA) натощак от исходного уровня до конца каждого уровня дозы. Изменения FFA натощак от исходного уровня до дня 7 (100 мкг), дня 14 (200 мкг) или дня 28 (300 мкг) были подобными между группами лечения (среднее отличие, определенное методом LS, в день 28: -0,04 мэкв/л; $p = 0,5322$).

Выведение глюкозы в моче

[0116] Оценивали изменение 24-часового выведения глюкозы в моче от исходного уровня до дня 28. На исходном уровне субъекты в группе котадутида характеризовались меньшим выведением глюкозы в моче по сравнению с субъектами в группе плацебо (4552,85 в сравнении с 9107,06 мг/24 ч соответственно). Отмечено меньшее снижение среднего значения выведения глюкозы в моче, определенного методом LS, от исходного уровня в день 28 в группе котадутида по сравнению с группой плацебо (-643,46 в сравнении с -1564,72 мг/24 ч соответственно); однако отличие между группами не было статистически значимым (среднее отличие, определенное методом LS: 921,26 мг/24 ч; $p = 0,4128$).

Фармакокинетические параметры

[0117] Конечные точки C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, Cl/F , AUC_{0-inf} , AUC_{0-last} и AUC_{τ} оценивали для определения РК-профиля котадутида и дапаглифлозина (у субъектов, проходивших лечение дапаглифлозином, метформинном и котадутидом) и дапаглифлозина (у субъектов, проходивших лечение дапаглифлозином, метформинном и плацебо).

[0118] C_{max} и соответствующий t_{max} определяли на основании наблюдаемых данных. Лог-линейная регрессия терминальной фазы дала константу конечной скорости (λ_z). Площадь под кривой "концентрация в плазме крови-время" на протяжении интервала введения дозы (AUC_{τ}) рассчитывали с помощью лог-линейного правила трапеций. Площадь под кривой до бесконечности (AUC_{0-inf}) рассчитывали как сумму $AUC_{(0-t)}$ и C_t/z , где C_t представляет собой наблюдаемую концентрацию в плазме крови, полученную на основе лог-линейного регрессионного анализа последнего поддающегося количественной оценке момента времени, а z представляет собой константу скорости конечной фазы. Клиренс

(CL/F) определяли посредством $\text{доза}/\text{AUC}_{0-\text{inf}}$, а конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали как $0,693/\lambda_z$.

[0119] Средние PK-параметры дапаглифлозина отдельно были подобны тем, которые сообщались в литературе (Заявка на новое лекарственное средство Дапаглифлозин, подача 202293. FDA. 11 июля 2013 г.): C_{max} составляет 120 нг/мл, t_{max} составляет 1 час, AUC_{inf} составляет 516-506 нг.ч/мл, период полувыведения составляет 15 часов, и кажущийся клиренс составляет примерно 20 л/ч для доз, составляющих 10 мг/день *per os* (перорально; PO). Немного более высокий кажущийся клиренс получили для дапаглифлозина в этом исследовании (в диапазоне 25 л/ч) в обеих группах лечения.

[0120] На максимальную концентрацию дапаглифлозина в плазме крови воздействовало присутствие котадутида: среднюю C_{max} , составляющую 116,7 нг/мл, наблюдали в день -1, она снижалась до 84,4 нг/мл и 61,1 нг/мл в дни 7 и 14 соответственно, затем повышалась снова до 94,2 нг/мл ко дню 28. Подобный эффект наблюдали в группе, получавшей дапаглифлозин и плацебо, где средняя наблюдаемая C_{max} составляла 110,1 нг/мл в день -1, она снижалась до 92,0 нг/мл и 95,6 нг/мл в дни 7 и 14 соответственно, затем повышалась снова до 112,2 нг/мл ко дню 28. Подобную вариабельность также наблюдали для различных случаев между днем -1 и днем 28 в отношении C_{max} (CV% для C_{max} составлял 35-55% для обеих групп лечения, с котадутидом и без него). Причиной этого воздействия мог бы быть эффект котадутида на эвакуацию из желудка.

[0121] Немного более высокая общая экспозиция дапаглифлозина была заметна для всех случаев с точки зрения AUC_{inf} в группе лечения, где дапаглифлозин вводили совместно с котадутидом, хотя это наблюдалось уже с дня -1 (когда котадутид еще не вводился совместно). Анализ концентраций C_{trough} дапаглифлозина в плазме крови также подтвердил минимальное увеличение концентраций дапаглифлозина перед введением дозы при совместном введении с котадутидом; однако при этом подобные соотношения накопления для дапаглифлозина рассчитывали у 2 групп лечения, что позволяет предположить отсутствие больших изменений в общей ежедневной экспозиции, обусловленной присутствием котадутида.

[0122] Немного более высокий кажущийся клиренс (примерно 25 л/ч) по сравнению с литературными данными (20 л/ч) и, следовательно, более низкий $t_{1/2}$ (примерно 8 часов по сравнению с 15 часами) получали в обеих группах лечения неизменно для всех 4 случаев, что, следовательно, не могло быть связано с совместным введением дапаглифлозина с котадутидом.

[0123] PK котадутида в присутствии дапаглифлозина согласовывалось с ранее полученными данными для этого соединения: в протестированном диапазоне доз

наблюдала линейную C_{\max} (средняя C_{\max} составила 5,2 нг/мл, 10,1 нг/мл и 17,2 нг/мл при дозах, составляющих 100, 200 и 300 мкг соответственно), а также AUC_{inf} (средняя AUC_{inf} составила 106,4 нг.ч/мл, 196,7 нг.ч/мл и 314,6 нг.ч/мл при дозах, составляющих 100, 200 и 300 мкг соответственно). Кажущийся клиренс и период полувыведения также были одинаковыми для разных доз (CL/F составил 1,1-1,3 л/ч, и $t_{1/2}$ составил 8,8-9,1 часа) и согласовывались с ранее полученными данными.

[0124] Уровни β -гидроксипропионата в плазме крови были подобными для обеих групп лечения во всех случаях. Средние максимальные концентрации (C_{\max}) кетонов, наблюдаемые у субъектов, проходивших лечение дапаглифлозином отдельно, находились в диапазоне 0,29-0,35 ммоль/л по сравнению с 0,31-0,39 ммоль/л, наблюдаемыми у субъектов, проходивших лечение дапаглифлозином в комбинации с котадутидом, от дня -1 до дня 28. Подобным образом, средняя ежедневная экспозиция, измеренная по AUC_{τ} , находилась в диапазоне 4,58-5,32 ммоль.ч/л у субъектов, проходивших лечение дапаглифлозином отдельно, по сравнению с 4,95-5,44 ммоль.ч/л, наблюдаемой у субъектов, проходивших лечение дапаглифлозином в комбинации с котадутидом, от дня -1 до дня 28.

[0125] Анализ концентраций котадутида в плазме крови перед введением дозы (C_{trough}) показал повышение средних концентраций, составляющих 1,9, 3,5 и 5,2 нг/мл в дни 7, 14 и 28 соответственно, что соответствует постепенному повышению дозы в виде дозы 100, 200 и 300 мкг, и в целом подтверждает линейность PK пептида, наблюдаемую для ранее полученных данных.

[0126] В целом, результаты PK дапаглифлозина, вводимого отдельно из расчета 10 мг/день, PO, согласовывались с результатами из литературы, а результаты PK котадутида, вводимого из расчета 100-300 мкг/день, согласовывались с ранее полученными данными. На клиническую PK котадутида не влияло присутствие дапаглифлозина, а наблюдаемое незначительное воздействие на всасывание дапаглифлозина при пероральном введении, по-видимому, связано с задержкой эвакуации из желудка, обусловленной фармакологией GLP-1.

Иммуногенность

[0127] Выработку ADA и титры (у любых субъектов с положительным результатом теста) оценивали для определения профиля иммуногенности котадутида при повышении дозы до 300 мкг. Ни у одного из субъектов в группе плацебо и у 3 субъектов (12,0%) в группе котадутида наблюдали положительный результат теста на ADA на исходном уровне. Ни один из этих субъектов, у которых наблюдали положительный результат теста на исходном уровне, не был положительным по ADA после исходного уровня. Один субъект

(4,2%) в группе плацебо и 3 субъекта (12,5%) в группе котадутида были положительными по ADA после исходного уровня. Ни у одного из субъектов не наблюдали уровень ADA, сильно возросший под действием лечения, что определялось как титр ADA на исходном уровне, который возрос в 4 или больше раз во время введения лекарственного средства.

[0128] В рамках визита, ни один из субъектов в группе плацебо и 1 субъект (4,2%) в группе котадутида были положительными по ADA в день 29. Один субъект (4,2%) в группе плацебо и 2 субъекта (8,3%) в группе котадутида были положительными по ADA на момент окончания исследования.

Безопасность

[0129] В целом, частота случаев возникших в ходе лечения нежелательных явлений (ТЕАЕ) была подобной в группах котадутида и плацебо (52,0% и 58,3% соответственно). Два субъекта (оба в группе котадутида) сообщили о ТЕАЕ, которое привело к прекращению использования исследуемого препарата (в связи с явлениями боли в животе и рвоты). Все ТЕАЕ были легкими (степень 1) или умеренными (степень 2) по тяжести.

[0130] Связанные с исследуемым препаратом ТЕАЕ (согласно оценке исследователя) чаще встречались в группе котадутида по сравнению с группой плацебо (40,0% и 16,7% соответственно). Большинство ТЕАЕ, связанных с лечением котадутидом, относились к SOC: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

[0131] Частота случаев ТЕАЕ, связанных с дапаглифлозином (согласно оценке исследователя), была низкой и незначительно отличалась в группах котадутида и плацебо (4,0% и 8,3% соответственно).

[0132] Отсутствовали клинически значимые тенденции в гематологических показателях, биохимическом анализе сыворотки крови или лабораторных значениях анализа мочи после введения котадутида. Значимых изменений кровяного давления (ВР) вследствие введения котадутида не наблюдали; однако наблюдали увеличение частоты сердечных сокращений в группе котадутида по сравнению с группой плацебо. За исключением частоты сердечных сокращений клинически значимых тенденций в количественных или качественных параметрах электрокардиограммы (ECG) не наблюдали.

Выводы

[0133] Статистически значимо большие снижения в изменении и процентной доле изменения $AUC_{0-4ч}$ уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ от исходного уровня до дня 28 наблюдали в группе котадутида по сравнению с группой плацебо.

[0134] Снижения $AUC_{0-24ч}$ уровня глюкозы во время CGM и среднего уровня глюкозы на протяжении 24 часов наблюдали в группе котадутида при еженедельном повышении уровня дозы до 300 мкг по сравнению с группой плацебо, начиная от дня 7 и продолжая вплоть до дня 28. Улучшения со стороны гликемической вариабельности, оцененные по SD и MAGE уровня глюкозы во время CGM на протяжении 24 часов, наблюдали на всех уровнях дозы; при этом не обнаружили значимых отличий в CV уровня глюкозы во время CGM между группами.

[0135] Процентная доля показаний уровня глюкозы во время CGM в пределах эугликемического диапазона на исходном уровне была высокой в обеих группах лечения, как и ожидалось для субъектов, проходящих лечение двухкомпонентной фоновой терапией дапаглифлозином и метформином. Численно большие повышения процентной доли показаний уровня глюкозы во время CGM в пределах эугликемического диапазона от исходного уровня наблюдали в группе котадутида по сравнению с группой плацебо в конце введения каждого уровня дозы. Статистически значимо большее снижение процентной доли показаний уровня глюкозы во время CGM в пределах гипергликемического диапазона наблюдали в группе котадутида по сравнению с группой плацебо в конце 28 дней введения доз. Значимых отличий процентных долей показаний уровня глюкозы во время CGM в пределах гипогликемического или клинически значимого гипогликемического диапазонов не наблюдали при любом уровне дозы.

[0136] Статистически значимо большие снижения средних значений уровня глюкозы во время CGM на протяжении 7 дней наблюдали для группы котадутида по сравнению с группой плацебо при каждом уровне дозы.

[0137] Статистически значимо большие снижения уровня FPG и HbA1c от исходного уровня до конца 28 дней лечения наблюдали в группе котадутида по сравнению с группой плацебо.

[0138] Статистически значимо большее снижение веса тела от исходного уровня до конца 29 дней лечения наблюдали в группе котадутида по сравнению с группой плацебо. Ни один из субъектов в группе плацебо и 3 субъекта (12,5%) в группах котадутида достигли $\geq 5\%$ потери веса тела от исходного уровня до дня 29.

[0139] Отсутствовали значимые отличия между группами котадутида и плацебо по профилям панкреатических или инкретиновых гормонов, включая инсулин, С-пептид, глюкагон и GLP-1 (активную форму), во время ММТТ в конце 28 дней лечения.

[0140] Подобные изменения FFA натошак от исходного уровня до конца введения каждого уровня дозы наблюдали в группах котадутида и плацебо. Отсутствовали значимые

отличия между группами котадутида и плацебо по уровням β -гидроксибутирата (кетоновые тела).

[0141] Отсутствовало статистически значимое отличие между группами по 24-часовому выведению глюкозы в моче после 28 дней лечения.

[0142] Настоящее изобретение не подлежит ограничению по объему конкретными описанными вариантами осуществления, которые, как предполагается, являются единичными иллюстрациями отдельных аспектов настоящего изобретения, и любые композиции или способы, являющиеся функционально эквивалентными, находятся в пределах объема настоящего изобретения. В действительности, различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к показанным и описанным в данном документе, станут очевидными специалистам в данной области техники из предшествующего описания и сопроводительных графических материалов. Предполагается, что такие модификации находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

[0143] Все публикации и заявки на патенты, упоминаемые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была конкретно и отдельно указана как включенная посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ улучшения гликемического контроля у пациента-человека, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту количества:

- (i) котадутида (SEQ ID NO:4);
 - (ii) дапаглифлозина и
 - (iii) метформина,
- достаточного для улучшения гликемического контроля.

2. Способ снижения веса тела у пациента-человека, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту количества:

- (i) котадутида (SEQ ID NO:4);
 - (ii) дапаглифлозина и
 - (iii) метформина,
- достаточного для снижения веса тела.

3. Способ лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM) у пациента-человека, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту количества:

- (i) котадутида (SEQ ID NO:4);
 - (ii) дапаглифлозина и
 - (iii) метформина,
- достаточного для лечения T2DM.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере 20 мкг в день, и после этого вводят во второй более высокой дозе.

5. Способ по п. 4, где котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, где третья доза является более высокой, чем вторая доза, где необязательно третья доза не превышает 600 мкг в день, или где третья доза не превышает 300 мкг в день.

6. Способ по п. 4 или п. 5, где начальную дозу вводят в течение от приблизительно 7 дней до приблизительно 14 дней.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 100 мкг в день в течение 7 дней, во второй дозе, составляющей 200 мкг в день в течение следующих 7 дней, и впоследствии в дозе, составляющей 300 мкг в день.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где котадутид вводят путем инъекции, где необязательно введение является подкожным.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где дапаглифлозин вводят в дозе, составляющей 5 мг или 10 мг в день, необязательно в дозе, составляющей 10 мг в день.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где дапаглифлозин вводят перорально.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где метформин вводят в дозе, составляющей от 500 мг до 2550 мг в день, от 500 мг до 2000 мг в день, от 500 мг до 1000 мг в день или от 500 мг до 850 мг в день.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где метформин вводят перорально.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где введение приводит к снижению площади под кривой $(AUC)_{0-4\text{часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время теста толерантности к смешанной пище (ММТТ) у пациента.

14. Способ по п. 13, где введение приводит к снижению $AUC_{0-4\text{часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ у пациента на по меньшей мере 25 мг-ч/дл, по меньшей мере 50 мг-ч/дл, по меньшей мере 75 мг-ч/дл, по меньшей мере 100 мг-ч/дл или по меньшей мере 150 мг-ч/дл.

15. Способ по п. 13 или п. 14, где введение приводит к снижению процентной $AUC_{0-4\text{часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ у пациента на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20%.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где введение приводит к снижению AUC_{0-24} уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга концентрации глюкозы (CGM) у пациента.

17. Способ по п. 16, где введение приводит к снижению AUC_{0-24} уровня глюкозы во время CGM у пациента на по меньшей мере 200 мг-ч/дл, по меньшей мере 250 мг-ч/дл, по меньшей мере 300 мг-ч/дл, по меньшей мере 350 мг-ч/дл, по меньшей мере 400 мг-ч/дл, по меньшей мере 450 мг-ч/дл, по меньшей мере 500 мг-ч/дл, по меньшей мере 550 мг-ч/дл, по меньшей мере 600 мг-ч/дл или по меньшей мере 650 мг-ч/дл.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где введение приводит к снижению 24-часового среднего уровня глюкозы во время CGM у пациента.

19. Способ по п. 18, где введение приводит к снижению 24-часового среднего уровня глюкозы во время CGM у пациента на по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл или по меньшей мере 25 мг/дл.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где введение приводит к снижению стандартного отклонения (SD) уровня глюкозы во время CGM у пациента на по меньшей мере 5 мг/дл.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где введение приводит к снижению средней амплитуды колебаний уровня глюкозы (MAGE) во время CGM у пациента на по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл или по меньшей мере 25 мг/дл.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где введение приводит к снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) у пациента.

23. Способ по п. 22, где введение приводит к снижению FPG у пациента на по меньшей мере 5 мг/дл, по меньшей мере 10 мг/дл, по меньшей мере 15 мг/дл, по меньшей мере 20 мг/дл, по меньшей мере 25 мг/дл или по меньшей мере 30 мг/дл.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где введение приводит к снижению уровня гемоглобина A1c (HbA1c) у пациента на по меньшей мере 0,5% или на по меньшей мере 1%.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где введение приводит к снижению веса тела пациента на по меньшей мере 2 кг или на по меньшей мере 3 кг.

26. Способ по любому из пп. 13-25, где снижение происходит в течение 28 дней после начального введения котадутида.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где результатом введения являются эугликемические уровни глюкозы у пациента.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где введение приводит к предупреждению развития гипергликемических уровней глюкозы у пациента.

29. Способ по любому из пп. 2-28, где введение приводит к улучшению гликемического контроля у пациента.

30. Способ по любому из п. 1 и пп. 3-28, где введение приводит к снижению веса тела у пациента.

31. Способ по любому из пп. 1, 2 и пп. 4-28, где введение приводит к лечению T2DM у пациента.

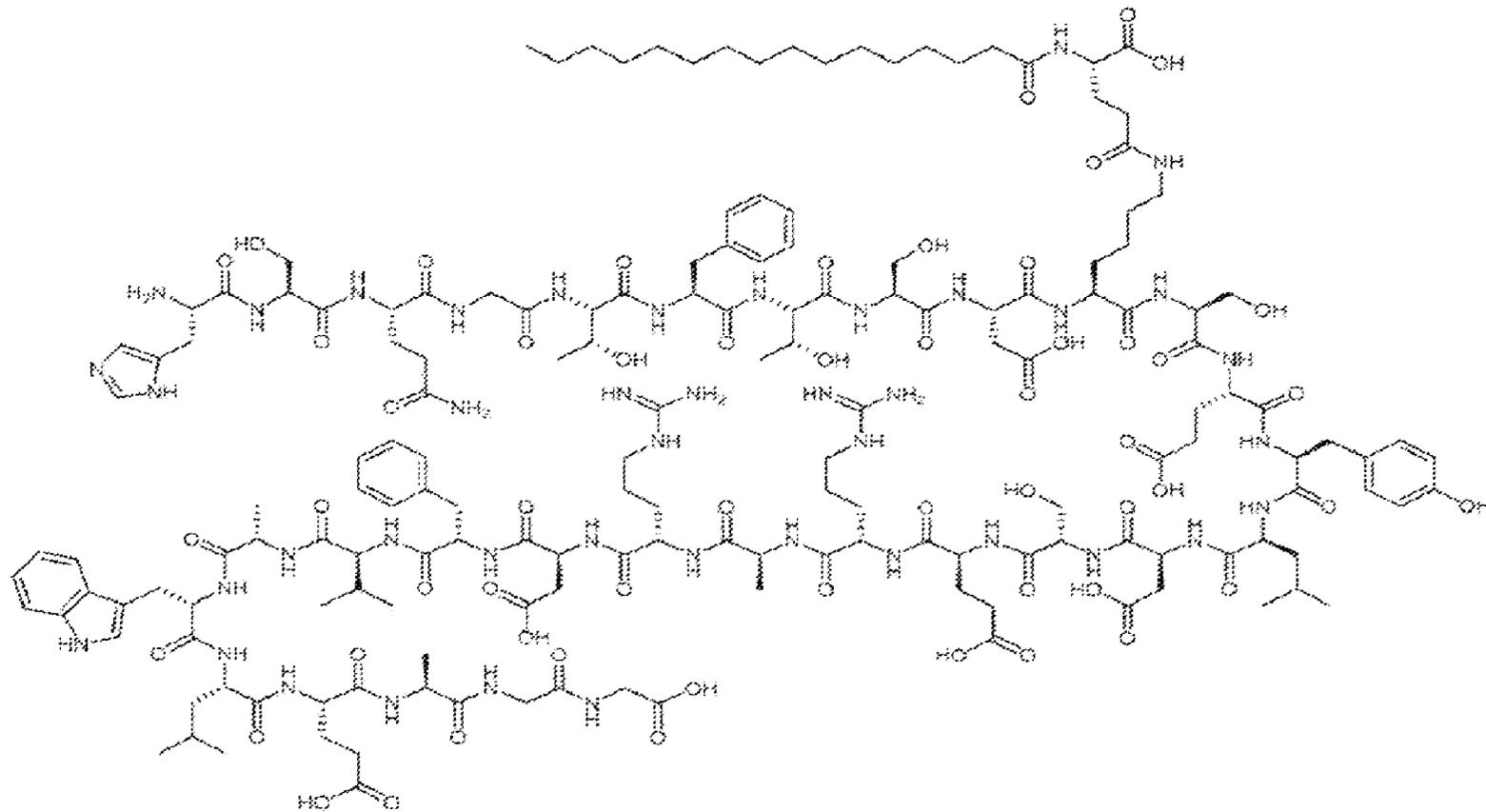
32. Способ по любому из пп. 1-31, где введение проводят в течение по меньшей мере четырех недель.

33. Способ по любому из пп. 1-32, где введение является дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где пациент характеризуется индексом массы тела (BMI), составляющим от 25 кг/м^2 или больше до 40 кг/м^2 или меньше.

35. Способ по любому из пп. 1-34, где пациент характеризуется уровнями гемоглобина A1c (HbA1c), составляющим от 7,0% или больше до 10,0% или меньше.

36. Способ по любому из пп. 1, 2, 4-30 и пп. 32-35, где у пациента имеется T2DM.



Молекулярная формула: $C_{167}H_{252}N_{42}O_{55}$

Молекулярная масса: 3728,03618

HisSerGlnGlyThrPheThrSerAspLys[Glu.C(O)C16]SerGluTyrLeuAspSerGluArgAlaArgAspPheValAlaTrpValGluAlaGlyGly (SEQ ID NO:4)

Фиг. 1

**Популяция: пациенты с T2DM на монотерапии метформином или на двухкомпонентной терапии метформином плюс дапаглифлозин.
Уровень HbA1C $\geq 7,0$ - $\leq 10,0\%$, BMI 25-40 включительно**



Фиг. 2