

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292976 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.08(22) Дата подачи заявки
2021.04.16(51) Int. Cl. C07K 14/575 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(54) АНАЛОГИ ПЕПТИДА ТИРОЗИН-ТИРОЗИН (РУУ), ОБЛАДАЮЩИЕ ДЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/011,649; 63/076,459

(32) 2020.04.17; 2020.09.10

(33) US

(86) PCT/US2021/027759

(87) WO 2021/212023 2021.10.21

(71) Заявитель:

ИЗО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

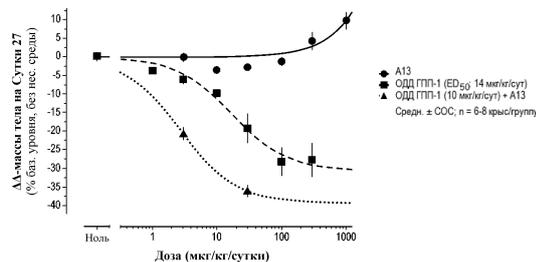
Блэквелл Уилльям, Сривастава

Вед П., Уэй Джеймс М. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к полипептидам, представляющим собой аналоги РУУ человека, обладающие длительным действием. Представленные в данном документе полипептиды-аналоги РУУ обладают предпочтительными физико-химическими свойствами по сравнению с эндогенным РУУ и известными синтетическими полипептидами-аналогами РУУ, такими свойствами, как более длительные периоды полувыведения ($t_{1/2}$) (т.е. обладают "длительным действием"), улучшенной растворимостью и температурной стабильностью. Данное изобретение также относится к способам применения представленных в данном документе полипептидов-аналогов РУУ в ряде терапевтических показаний, а также к способам получения указанных полипептидов. Представленные в данном документе полипептиды-аналоги РУУ особенно полезны в способах лечения метаболических заболеваний или нарушений, таких как сахарный диабет типа 2, для лечения ожирения и обеспечения потери веса, и в способах лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).



A1

202292976

202292976

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576247EA/019

АНАЛОГИ ПЕПТИДА ТИРОЗИН-ТИРОЗИН (PYY), ОБЛАДАЮЩИЕ ДЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет относительно предварительной заявки на патент США № 63/011649, поданной 17 апреля 2020 года, и предварительной заявки на патент США № 63/076459, поданной 10 сентября 2020 года, содержание каждой из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Область техники

Данное изобретение относится к соединениям, которые представляют собой аналоги пептида тирозин-тирозин (PYY), и способам их получения. В данном изобретении также представлены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно данному изобретению, и способы применения указанных композиций в лечении различных нарушений.

Уровень техники

Пептид YY (PYY), также известный как пептид тирозин-тирозин, представляет собой пептид, который у человека кодируется геном PYY. Пептид YY представляет собой короткий (36 аминокислот) пептид, высвобождаемый клетками подвздошной и толстой кишок в ответ на питание. В крови, кишечнике и других элементах периферии PYY действует, снижая аппетит; подобным образом, при введении непосредственно в центральную нервную систему PYY также является анорексигенным, т. е. снижает аппетит.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящее время обнаружено, что соединения согласно данному изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве аналогов PYY. Такие соединения имеют следующую общую формулу:

выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90:

$X_0PX_2PX_4X_5PX_7X_8DX_{10}SPX_{13}X_{14}X_{15}X_{16}RX_{18}X_{19}X_{20}DX_{22}X_{23}HX_{25}LX_{27}WLTRX_{32}RX_{34}$ -
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 90), или его фармацевтически приемлемая соль;

где каждая переменная является такой, как описано в данном документе.

Такие иллюстративные соединения представлены в таблице 3 данного документа.

Соединения согласно данному изобретению были разработаны для достижения длительных периодов полужизни ($t_{1/2}$) и, следовательно, описаны в данном документе как аналоги PYY, «обладающие длительным действием».

Соединения согласно данному изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции полезны для лечения множества заболеваний, нарушений или патологических состояний, связанных с рецепторами PYY. Такие заболевания, нарушения или

патологические состояния включают в себя метаболические заболевания или нарушения, такие как сахарный диабет типа 2, ожирение и необходимость достижения потери веса. В определенных вариантах осуществления данное изобретение относится к способам лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана средняя потеря веса (%) по сравнению с базовым уровнем и несущей средой-контролем ($\Delta\Delta$ %) обладающего длительным действием аналога РУУ в комбинации с обладающим длительным действием аналогом ГПП-1.

На фиг. 2 показано среднее значение HbA1c (%) по сравнению с базовым уровнем и несущей средой-контролем ($\Delta\Delta$ %) обладающего длительным действием аналога РУУ в комбинации с обладающим длительным действием аналогом ГПП-1.

На фиг. 3 изображена схема поперечного разреза репрезентативной мини-помпы для осмотической доставки лекарственных препаратов.

На фиг. 4 показано изменение концентрации A13 в плазме крови после болюсной или внутривенной инфузии.

На фиг. 5 показано изменение концентрации A24 в плазме крови после болюсной или внутривенной инфузии.

Фиг. 6 представляет собой график, на котором показана потеря веса в модели вызванного диетой ожирения у крыс и подчеркивается, что комбинация обладающего длительным действием пептида A13 - аналога РУУ с обладающим длительным действием агонистом рецептора ГПП-1 значительно более эффективна и активна, чем только эксенатид или семаглутид, которые используются в качестве стандартов в данной области.

Фиг. 7 представляет собой график, на котором показан противодиабетический эффект на модели сахарного диабета с ожирением у крыс линии Цукер (ZDF) с сахарным диабетом типа 2 и подчеркивается, что комбинация обладающего длительным действием пептида A13 - аналога РУУ с обладающим длительным действием агонистом рецептора ГПП-1 значительно более эффективна и активна, чем только тирзепатид и семаглутид.

Фиг. 8 представляет собой серию графиков, на которых показаны изменения в потреблении пищи ($\Delta\Delta$ g) на протяжении различных периодов лечения разными дозами (панели слева) и соответствующие изменения массы тела ($\Delta\Delta$ g, панели справа) в модели вызванного диетой ожирения у крыс. Верхние панели соответствуют повторным введениям только A24 - аналога РУУ, в то время как нижние панели соответствуют комбинированным введениям A24 - аналога РУУ и обладающего длительным действием агониста рецептора ГПП-1.

На графике фиг. 9 на осях XY повторно отображены данные из оси Y фиг. 8. Изменения массы тела ($\Delta\Delta$ g, ось Y) графически отображены как функция изменений в потреблении пищи ($\Delta\Delta$ g, ось X). Хорошее соответствие модели (R^2 0,82) указывает на то, что влияние на потребление пищи в значительной степени предсказывает влияние на массу тела. Коэффициент наклона графика зависимости в данной модели на животных

указывает, что любое данное изменение в совокупном потреблении пищи (увеличение или уменьшение) за данный период приведет к соответствующему изменению массы тела на около 56% как высокому.

Подробное описание сущности изобретения

Общее описание определенных вариантов осуществления данного изобретения

Соединения согласно данному изобретению и их фармацевтические композиции являются полезными в качестве агонистов рецепторов PYY, в частности - в качестве агонистов рецепторов PYY человека, включительно с NPY1R, NPY2R, NPY4R и NPY5R. Данное изобретение также относится к способам получения и применения таких соединений, т. е. полипептидов - аналогов PYY. Соединения согласно данному изобретению представляют собой аналоги PYY, обладающие длительным действием. Данные полипептиды - аналоги PYY особенно полезны в способах лечения метаболических заболеваний или нарушений, таких как сахарный диабет типа 2, ожирение, и в способах, обеспечивающих потерю веса. В определенных вариантах осуществления данное изобретение относится к способам лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

В определенных вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90:

X₀PX₂PX₄X₅PX₇X₈DX₁₀SPX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆RX₁₈X₁₉X₂₀DX₂₂X₂₃HX₂₅LX₂₇WLTRX₃₂RX₃₄-
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 90, или его фармацевтически приемлемая соль).

Определения

Следует понимать, что употребляемая в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления данного изобретения и не предназначена быть ограничивающей. При употреблении в данном описании и в прилагаемой формуле данного изобретения формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, если контекст явным образом не указывает иное. Так, например, ссылка на «растворитель» включает в себя комбинацию из двух или большего числа таких растворителей, ссылка на «пептид» включает в себя один или большее число пептидов или смесь пептидов, ссылка на «лекарственный препарат» включает в себя один или большее число лекарственных препаратов, ссылка на «устройство осмотической доставки» включает в себя одно или большее число устройств осмотической доставки, и тому подобное. Если специально не оговорено или не очевидно из контекста, при употреблении в контексте данного документа термин «или» понимается как включительный и охватывает как «или», так и «и».

Если специально не оговорено или не очевидно из контекста, при употреблении в контексте данного документа термин «около» понимается как «в пределах диапазона нормального допуска» в данной области техники, например, в пределах 2 стандартных отклонений от среднего значения. «Около» или «приблизительно» можно понимать как в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% или 0,01% от

указанного значения. Если иное не очевидно из контекста, все числовые значения, представленные в данном документе, модифицированы термином «около».

Если конкретно не указано иное или иное не очевидно из контекста, при употреблении в контексте данного документа термин «по существу» понимается как находящийся в пределах узкого диапазона вариаций или иного нормального допуска, принятого в данной области техники. «По существу» можно понимать как «в пределах 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, 0,01% или 0,001% от указанного значения».

Если не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя в практике данного изобретения могут быть использованы другие способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, материалы и способы, описанные в данном документе, являются предпочтительными.

В описании и формуле данного изобретения будет употребляться следующая терминология в соответствии с определениями, изложенными ниже.

Термины «лекарственный препарат», «терапевтический агент» и «полезный агент» употребляются взаимозаменяемо для обозначения любого терапевтически активного вещества, которое доставляется субъекту для получения желаемого положительного эффекта. В одном варианте осуществления данного изобретения лекарственный препарат представляет собой полипептид. В другом варианте осуществления данного изобретения лекарственный препарат представляет собой малую молекулу, например, гормоны, такие как андрогены или эстрогены. Устройства и способы согласно данному изобретению хорошо подходят для доставки белков, малых молекул и их комбинаций.

Термины «пептид», «полипептид» и «белок» употребляются в данном документе взаимозаменяемо и обычно относятся к молекуле, содержащей цепь из двух или большего числа аминокислот (например, наиболее типично, L-аминокислот, но также включительно, например, с D-аминокислотами, модифицированными аминокислотами, аналогами аминокислот и миметиками аминокислот).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения встречающиеся в природе L-аминокислоты обозначены либо стандартными трехбуквенными, либо заглавными однобуквенными обозначениями аминокислот из таблицы 1. В других вариантах осуществления данного изобретения встречающиеся в природе L-аминокислоты и D-аминокислоты обозначены либо стандартными трехбуквенными, либо заглавными однобуквенными обозначениями аминокислот из таблицы 1. В других вариантах осуществления данного изобретения D-аминокислоты обозначены строчными однобуквенными обозначениями аминокислот, соответствующими однобуквенным обозначениям из таблицы 2, т. е. a, l, m, f, w, k, q, e, s, p, v, i, c, y, h, r, n, d и t.

Таблица 1: встречающиеся в природе аминокислоты

G	Глицин	Gly	P	Пролин	Pro
----------	--------	-----	----------	--------	-----

A	Аланин	Ala	V	Валин	Val
L	Лейцин	Leu	I	Изолейцин	Ile
M	Метионин	Met	C	Цистеин	Cys
F	Фенилаланин	Phe	Y	Тирозин	Tyr
W	Триптофан	Trp	H	Гистидин	His
K	Лизин	Lys	R	Аргинин	Arg
Q	Глутамин	Gln	N	Аспарагин	Asn
E	Глутаминовая кислота	Glu	D	Аспарагиновая кислота	Asp
S	Серин	Ser	T	Треонин	Thr

Таблица 2: подстрочные обозначения относятся к D-стереоизомерам аминокислот

			p	Пролин	D-Pro
a	D-аланин	D-Ala	v	D-валин	D-Val
l	D-лейцин	D-Leu	i	D-изолейцин	D-Ile
m	D-метионин	D-Met	c	D-цистеин	D-Cys
f	D-фенилаланин	D-Phe	y	D-тирозин	D-Tyr
w	D-триптофан	D-Trp	h	D-гистидин	D-His
k	D-лизин	D-Lys	r	D-аргинин	D-Arg
q	D-глутамин	D-Gln	n	D-аспарагин	D-Asn
e	D-глутаминовая кислота	D-Glu	d	D-аспарагиновая кислота	D-Asp
s	D-серин	D-Ser	t	D-треонин	D-Thr

Пептиды могут быть встречающимися в природе, синтетическими или рекомбинантно экспрессированными. Пептиды также могут содержать дополнительные группы, модифицирующие цепи аминокислот, например, функциональные группы, добавленные посредством посттрансляционной модификации. Примеры посттрансляционных модификаций включают в себя, но не ограничиваются ими, ацетилирование, алкилирование (включительно с метилированием), биотинилирование, глутамилирование, глицилирование, гликозилирование, изопренилирование, липоилирование, фосфопантетеинилирование, фосфорилирование, селенирование и C-концевое амидирование. Термин «пептид» также включает в себя пептиды, содержащие модификации amino-конца и/или карбокси-конца. Модификации концевой аминогруппы включают в себя, но не ограничиваются ими, дезаминирование, модификации N-низшим алкилом, N-ди-низшим алкилом и N-ацилом. Модификации концевой карбоксильной группы включают в себя, но не ограничиваются ими, модификации амидом, низшим

алкиламидом, диалкиламидом и сложным эфиром низшего алкила (например, при этом низший алкил представляет собой C₁-C₄-алкил). Термин «пептид» также включает в себя модификации аминокислот, расположенных между амино- и карбокси-концами, такие как описанные выше, но не ограничиваясь ими. В одном варианте осуществления пептид может быть модифицирован добавлением низкомолекулярного лекарственного препарата.

Концевая аминокислота на одном конце пептидной цепи, как правило, имеет свободную аминогруппу (например, амино-конец). Концевая аминокислота на другом конце цепи, как правило, имеет свободную карбоксильную группу (например, карбокси-конец). Как правило, аминокислоты, образующие пептид, пронумерованы по порядку, начиная с амино-конца с увеличением значений в направлении карбокси-конца пептида.

Фраза «аминокислотный остаток» при употреблении в контексте данного документа относится к аминокислоте, которая встроена в пептид посредством амидной связи или миметика амидной связи.

Термин «инсулинотропный» при употреблении в контексте данного документа, как правило, относится к способности соединения, например, пептида, стимулировать или влиять на продуцирование и/или активность инсулина (например, инсулинотропный гормон). Такие соединения, как правило, стимулируют или иным образом влияют на секрецию или биосинтез инсулина у субъекта. Следовательно, «инсулинотропный пептид» представляет собой содержащую аминокислоту молекулу, способную стимулировать или иным образом влиять на секрецию или биосинтез инсулина.

Термин «ацилированный» при употреблении в контексте данного документа по отношению к полипептидам, описанным в данном документе, означает, что описываемый полипептид замещен одним или большим числом липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, при этом «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе. Определенные липофильные заместители, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, могут связывать альбумин и придавать полученному в результате ацилированному полипептиду аффинность к альбумину. Степень, с которой определенные липофильные заместители, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, связывают альбумин и придают полученному в результате ацилированному полипептиду аффинность к альбумину, варьируется и зависит от многочисленных факторов. Многочисленные факторы включают в себя природу липофильного заместителя, необязательного спейсера, полипептида и сайта ковалентного присоединения к полипептиду.

Термины «линейный» или «линейный полипептид» при употреблении в контексте данного документа относятся к «неацилированному» полипептиду, другими словами - к описанному в данном документе полипептиду - аналогу RYY без липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, при этом «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе.

Термины «конъюгированный» или «конъюгированный полипептид» при употреблении в контексте данного документа относятся к «ацилированному»

полипептиду, другими словами - к описанному в данном документе полипептиду - аналогу РУУ, имеющему один или большее число липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, при этом «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе.

При употреблении в контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных в данном документе полипептидов, в которых родительский полипептид модифицирован путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Перечни подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Термин «несущая среда» при употреблении в контексте данного документа относится к среде, используемой для несения соединения, например, лекарственного препарата или частицы, содержащей лекарственный препарат. Несущие среды согласно данному изобретению, как правило, содержат такие компоненты, как полимеры и растворители. Несущие среды для суспензии согласно данному изобретению, как правило, содержат растворители и полимеры, которые используются для приготовления суспензионных фармацевтических составов, дополнительно содержащих фармацевтические составы на основе частиц лекарственного препарата.

Фраза «разделение фаз» при употреблении в контексте данного документа относится к образованию множества фаз (например, жидкой и гелевой фаз) в несущей среде для суспензии, например, при контакте несущей среды для суспензии с водной средой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения несущая среда для суспензии изготовлена так, что она демонстрирует разделение фаз при контакте с водной средой, содержащей меньше чем около 10% воды.

Термин «однофазный (-ая, -ое, -ые)» при употреблении в контексте данного документа относится к твердой, полутвердой или жидкой гомогенной системе, которая физически и химически равномерна по всему объему.

Термин «диспергированный (-ая, -ое, -ые)» при употреблении в контексте данного документа относится к растворению, диспергированию, суспендированию или иным образом распределению соединения, например, фармацевтического состава лекарственного препарата, в несущей среде для суспензии.

Фраза «химически стабильный (-ая, -ое, -ые)» при употреблении в контексте данного документа относится к образованию в фармацевтическом составе приемлемого процентного содержания продуктов деградации, продуцируемых в течение определенного периода времени химическими путями, такими как дезамидирование (как правило, посредством гидролиза), агрегация или окисление.

Фраза «физически стабильный (-ая, -ое, -ые)» при употреблении в контексте данного документа относится к образованию в фармацевтическом составе приемлемого

процентного содержания агрегатов (например, димеров и других продуктов с более высокими молекулярными массами). Кроме того, физически стабильный фармацевтический состав не изменяет своего физического состояния, например, от жидкости к твердому веществу или от аморфного к кристаллической форме.

Термин «вязкость» при употреблении в контексте данного документа, как правило, относится к значению, определенному на основании отношения напряжения сдвига к скорости сдвига (см., например, работу Considine, D. M. & Considine, G. D., *Encyclopedia of Chemistry*, 4th Edition, Van Nostrand, Reinhold, N.Y., 1984), по существу следующим образом:

$$F/A = \mu * V/L \text{ (Уравнение 1)}$$

где F/A = напряжение сдвига (сила на единицу площади),

μ = коэффициент пропорциональности (вязкость) и

V/L = скорость на толщину слоя (скорость сдвига).

На основании данного соотношения отношение напряжения сдвига к скорости сдвига определяет вязкость. Измерения напряжения сдвига и скорости сдвига, как правило, осуществляют с помощью реометрии с параллельными пластинами, выполненной при выбранных условиях (например, при температуре около 37°C). Другие способы определения вязкости включают в себя измерение кинематической вязкости с использованием вискозиметров, например, вискозиметра Кэннон - Фенске (Cannon-Fenske), вискозиметра Уббеллоде (Ubbelohde) для непрозрачного раствора Кэннон - Фенске или вискозиметра Оствальда (Ostwald). Как правило, несущие среды для суспензии согласно данному изобретению имеют вязкость, достаточную для предотвращения осаждения взвешенных в ней частиц во время хранения и применения в способе доставки, например, в имплантируемом устройстве доставки лекарственного препарата.

Термин «неводный» при употреблении в контексте данного документа относится к общему содержанию влаги, например, в фармацевтическом составе в виде суспензии, которое, как правило, является меньшим или равным около 10% масс., например, меньшим или равным около 7% масс., меньшим или равным около 5% масс., и/или меньшим или равным 4% масс. Кроме того, фармацевтический состав частиц согласно данному изобретению содержит меньше чем около 10% масс., например, меньше чем около 5% масс., остаточной влаги.

Термин «субъект» при употреблении в контексте данного документа относится к любому представителю подтипа Хордовые, в том числе, но не ограничиваясь ими, к людям и другим приматам, включительно с отличными от человека приматами, такими как макаки резус и другие виды обезьян, шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян; сельскохозяйственным животным, таким как крупный рогатый скот, овцы, свиньи, козы и лошади; домашним животным, таким как собаки и кошки; лабораторным животным, включительно с грызунами, такими как мыши, крысы и морские свинки; птицам, включительно с домашними, дикими и промысловыми птицами, такими как куры, индейки и другие представители отряда курообразных, утки, гуси и тому подобное.

Данный термин не обозначает конкретный возраст или пол. Следовательно, предполагается охватить как взрослых, так и новорожденных.

При употреблении в контексте данного документа термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или подавлению прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или большего числа их симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно применять после развития одного или большего числа симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно применять при отсутствии симптомов. Например, лечение можно применять в отношении субъекта с предрасположенностью до появления симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива.

Термин «устройство осмотической доставки» при употреблении в контексте данного документа, как правило, относится к устройству, используемому для доставки лекарственного препарата (например, описанного в данном документе полипептида - аналога РУУ) субъекту, при этом устройство содержит, например, резервуар (изготовленный, например, из титанового сплава), имеющий просвет, который содержит фармацевтический состав в виде суспензии, содержащий лекарственный препарат (например, описанный в данном документе полипептид - аналог РУУ) и фармацевтический состав осмотического агента. Поршневой узел, расположенный в просвете, изолирует фармацевтический состав в виде суспензии от фармацевтического состава осмотического агента. Полупроницаемая мембрана, расположенная на первом дистальном конце резервуара, примыкает к фармацевтическому составу осмотического агента, а регулятор диффузии (который определяет отверстие доставки, через которое фармацевтический состав в виде суспензии выходит из устройства) расположен на втором дистальном конце резервуара и примыкает к фармацевтическому составу в виде суспензии. Как правило, устройство осмотической доставки имплантируют субъекту, например, субдермально или подкожно (например, во внутреннюю, наружную или заднюю область верхней части плеча и в области живота). Иллюстративное устройство осмотической доставки представляет собой устройство доставки DUROS® (ALZA Corporation, г. Маунтин-Вью, штат Калифорния, США). Примеры синонимов к термину «устройство осмотической доставки» включают в себя, но не ограничиваются ими, «устройство осмотической доставки лекарственного препарата», «система осмотической доставки лекарственного препарата», «осмотическое устройство», «устройство осмотической доставки», «система осмотической доставки», «осмотическая помпа», «имплантируемое устройство доставки лекарственного препарата», «система доставки лекарственного препарата», «устройство доставки лекарственного препарата», «имплантируемая осмотическая помпа», «имплантируемая система доставки лекарственного препарата» и «имплантируемая система доставки». Другие термины для

«устройства осмотической доставки» известны в данной области техники.

Термин «непрерывная доставка» при употреблении в контексте данного документа, как правило, относится к по существу, непрерывному высвобождению лекарственного препарата из устройства осмотической доставки в ткань вблизи места имплантации, например, в субдермальные и подкожные ткани. Например, устройство осмотической доставки высвобождает лекарственный препарат по существу с заданной скоростью на основании принципа осмоса. Внеклеточная жидкость поступает в устройство осмотической доставки через полупроницаемую мембрану непосредственно в осмотический двигатель, который расширяется, приводя в действие поршень с низкой и стабильной скоростью движения. Движение поршня выталкивает фармацевтический состав лекарственного препарата через отверстие регулятора диффузии. Следовательно, высвобождение лекарственного препарата из устройства осмотической доставки происходит с низкой, контролируемой и стабильной скоростью.

Термин «по существу стабильная доставка» при употреблении в контексте данного документа, как правило, относится к доставке лекарственного препарата в целевой концентрации или в приближенной к целевой концентрации в течение определенного периода времени, при этом количество лекарственного препарата, которое доставляется из устройства осмотической доставки, соответствует доставке по существу нулевого порядка. Доставка активного агента по существу нулевого порядка (например, описанного в данном документе полипептида - аналога РУУ) означает, что скорость доставки лекарственного препарата постоянна и не зависит от лекарственного препарата, доступного в системе доставки; например, для доставки нулевого порядка, если скорость доставки лекарственного препарата по отношению ко времени изобразить на графике и изображенная линия соответствует данным, то данная линия имеет наклон около нуля в соответствии с определением с помощью стандартных способов (например, линейной регрессии).

Фраза «период полужизни лекарственного препарата» при употреблении в контексте данного документа относится к тому, сколько времени понадобится для выведения лекарственного препарата из плазмы крови до половины его концентрации. Период полужизни лекарственного препарата, как правило, измеряют путем мониторинга снижения уровня лекарственного препарата при его введении посредством инъекций или внутривенно. Лекарственный препарат, как правило, выявляют с использованием, например, радиоиммуноанализа (РИА), способа хроматографии, электрохемилюминесцентного (ЭХЛ) анализа, твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) или иммуноферментного сэндвич-анализа (сэндвич-ТИФА).

Термин «мкг» следует понимать как означающий «микрограммы». Подобным образом, термин «мкл» следует понимать как означающий «микролитр», а термин «мкМ» следует понимать как означающий «микромольный».

Термин «сыворотка крови» предназначен для обозначения любого продукта крови, в котором может быть выявлено вещество. Следовательно, термин «сыворотка крови»

включает в себя по меньшей мере цельную кровь, сыворотку крови и плазму крови. Например, «количество [вещества] в сыворотке крови субъекта» будет охватывать «количество [вещества] в плазме крови субъекта».

Базовый уровень определяется как последняя оценка в день первичного размещения устройства осмотической доставки (содержащего лекарственный препарат или плацебо) или до дня первичного размещения.

Пептид YY (PYY) представляет собой пептид-амид из 36 аминокислотных остатков, имеющий аминокислотную последовательность (YPIKPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂), SEQ ID NO: 800. PYY ингибирует перистальтику и кровотоки кишечника (Laburthe, M., Trends Endocrinol Metab. 1 (3): 168-74 (1990), опосредует кишечную секрецию (Cox, H. M., et al., Br J Pharmacol 101 (2): 247-52 (1990); Playford, R. J., et al., Lancet 335 (8705): 1555-7 (1990)) и стимулирует общую абсорбцию (MacFayden, R. J., et al., Neuropeptides 7 (3): 219-27 (1986)). Были идентифицированы два основных варианта *in vivo* - PYY(1-36) и PYY(3-36) (например, Eberlein, G. A., et al., Peptides 10 (4), 797-803 (1989)). Последовательность PYY, а также его пептидные аналоги и пептидные производные известны в данной области техники (например, патенты США № 5574010 и № 5552520).

Иллюстративные соединения: полипептиды - аналоги PYY

Определенные описанные в данном документе полипептиды - аналоги PYY, включительно с полипептидами, приведенными в таблице 3, представленной ниже, проявляют одно или большее число из следующих свойств: превосходную растворимость, стабильность, биодоступность, биологическую активность и специфичность, а также более длительные периоды полужизни, чем у эндогенного PYY и известных аналогов PYY. Определенные описанные в данном документе полипептиды - аналоги PYY были разработаны для обеспечения менее частого введения, чем требуется для известных аналогов PYY. Определенные описанные в данном документе полипептиды - аналоги PYY были разработаны для введения посредством еженедельных или ежемесячных инъекций. Определенные описанные в данном документе полипептиды - аналоги PYY были разработаны для введения посредством имплантации устройства доставки, содержащего полипептид - аналог PYY, при этом устройство доставки содержит дозу полипептида - аналога PYY, достаточную для продолжительности введения, составляющей вплоть до 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, одного года, 18 месяцев или двух лет.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид согласно данному изобретению содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих пептидов, перечисленных в таблице 3:

Таблица 3: иллюстративные соединения: полипептиды - аналоги PYY, ковалентно связанные с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
A1	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRY-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1
A2	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRY-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2
A3	PKPEAPGK(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRY-(NH ₂)	SEQ ID NO: 3
A4	K(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)PKPEAPGKDASPEEWNRYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 4
A5	PK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)PEAPGKDASPEEWNRYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 5
A6	PKPK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)APGKDASPEEWNRYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 6
A7	PKPEAPK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KDASPEEWNRYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 7
A8	PKPEAPGKDASPK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EWNRYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 8
A9	PKPEAPGKDASPEEWK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)RYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 9
A10	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 10
A11	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR-	SEQ ID NO: 11

	(гомотирозин)-(NH ₂)	
A12	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRy- (NH ₂)	SEQ ID NO: 12
A13	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 13
A14	PKPEAPGKDASPEEWNRYyk(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 14
A15	PKPEAPGk(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 15
A16	PKPEAPGKDASPEEWNRYYK(γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 16
A17	PKPEAPGK(γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 17
A18	PKPEAPGk(γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 18
A19	PKPEKPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 19
A20	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPKEWNRYKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 20
A21	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 21
A22	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYY- Dap-DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 22
A23	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWQRYYKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 23

A24	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 24
A25	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWSRYYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 25
A26	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWTRYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 26
A27	PKPEKPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPKEWNRYYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 27
A28	PKPEKPGKDASPKEWNRYYK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 28
A29	PKPEKPGEDASPKEWNRYYK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 29
A30	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEW- гомоSer-RYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 30
A31	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEW-(альфа- метил-Ser)-RYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 31
A32	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)DASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 32
A33	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₇ CO ₂ H)DASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 33
A34	PKPEKPGEDASPKEWDRYYK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 34
A35	PKPEK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)PGEDASPKEWDRYYKDLRHLYLNWLTR QRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 35
A36	PKPEK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₇ CO ₂ H)PGEDASPKEWNRYYKDLRHLYLNWLTR QRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 36

A37	PKPEK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)PGKDASPKEWNRYYKDLRHYNLWLR QRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 37
A38	PKPEK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)PGEDASPKEWNRYYKDLRHYNLWLR QRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 38
A39	PKPEKPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₇ CO ₂ H)DASPKEWE*RYYK*DLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 39
A40	PKPEKPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₇ CO ₂ H)DASPKEWD*RYYK*DLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 40
A41	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWE*RYYK*DLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 41
A42	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWD*RYYK*DLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 42
A43	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWK*RYYE*DLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 43
A44	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWK*RYYD*DLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 44
A45	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)D*ASPK*EWDYRYYKDLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 45
A46	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)K*ASPE*EWDYRYYKDLRHYNLWLRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 46
A47	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWDRYYKDD*RHYK*NWLTRQR F-(NH ₂)	SEQ ID NO: 47
A48	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWDRYYKDK*RHYE*NWLTRQR F-(NH ₂)	NO: 48
A49	PKPEAPGK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR- (β-гомо- Тир)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 49
A50	PKPEAPGKDASPEEWNRYADLRHYLNWLTRK(γGlu- γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)RF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 50
A51	PKPEAPGKDASPEEWNRYADLRHYLK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)WLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 51
A52	PKPEAPGKDASPEEWNRYADLRHK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 52
A53	PKPEAPGKDASPEEWNRYADLK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)HYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 53
A54	PKPEAPGKDASPEEWNRYK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 54
A55	PKPEAPGKDASPEEWK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)RYADLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 55
A56	PKPEAPGK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR- (4-пиридил Ala)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 56
A57	PKPEAPGK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR- (3-пиридил Ala)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 57
A58	PKPEAPGK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR- (4-метил Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 58
A59	PKPEAPGK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR- (4-карбокси Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 59
A60	PKPEAPGK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR- (4-фтор Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 60
A61	PKPEAPGK(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYADLRHYLNWLTRQR-	SEQ ID NO: 61

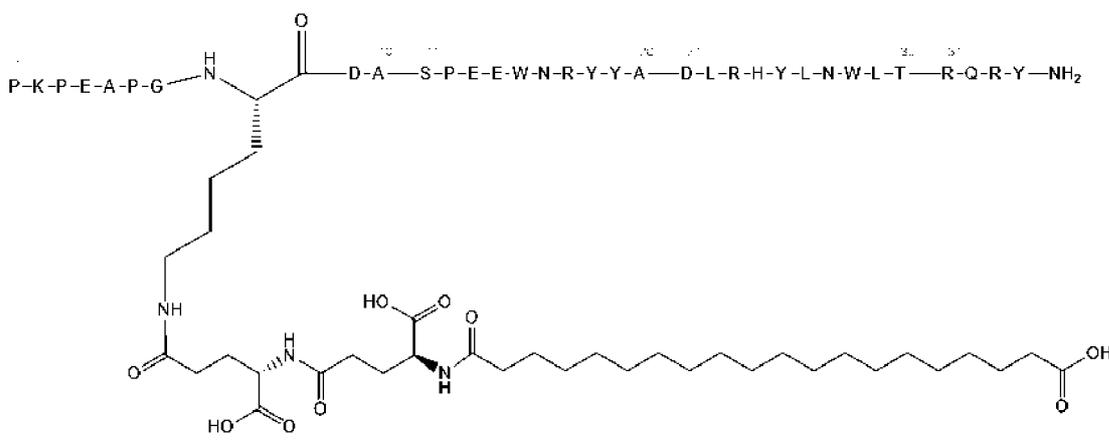
	(гомо-Phe)-(NH ₂)	
A62	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR- (n-метил Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 62
A63	PKPEAPK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KDASPEELNRYYADARHYLNWLTRQR- (n-метил Tyr)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 63
A64	PKPEAPK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KDASPEELNRYYADARHYLNWLTRQRF -(NH ₂)	SEQ ID NO: 64
A65	PKPEAPGKDASPEEWNRYYk(γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 65
A66	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DKSPEEWNRYYKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 66
A67	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEKWNRYYKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 67
A68	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 68
A69	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYKKDLRHYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 69
A70	PKPEKPGKDASP(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EWNRYYKDLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 70
A71	PKPEK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)PGKDASPKEWNRYYKDLRHYLNWLTR QRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 71
A72	PKPEK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)PGEDASPKEWNRYYKDLRHYLNWLTR QRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 72
A73	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPKEWNRYYKDLRHYLNWLTRQRF-	SEQ ID NO: 73

	(NH ₂)	
A74	PKPEKPGK(γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWNRYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 74
A75	PKPEKPGK(γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWSRYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 75
A76	PKPEAPGK(γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPKEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 76
A77	PKPEKPGEDASPEEWDYK(γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 77
A78	PKPEK(γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)PGEDASPKEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 78

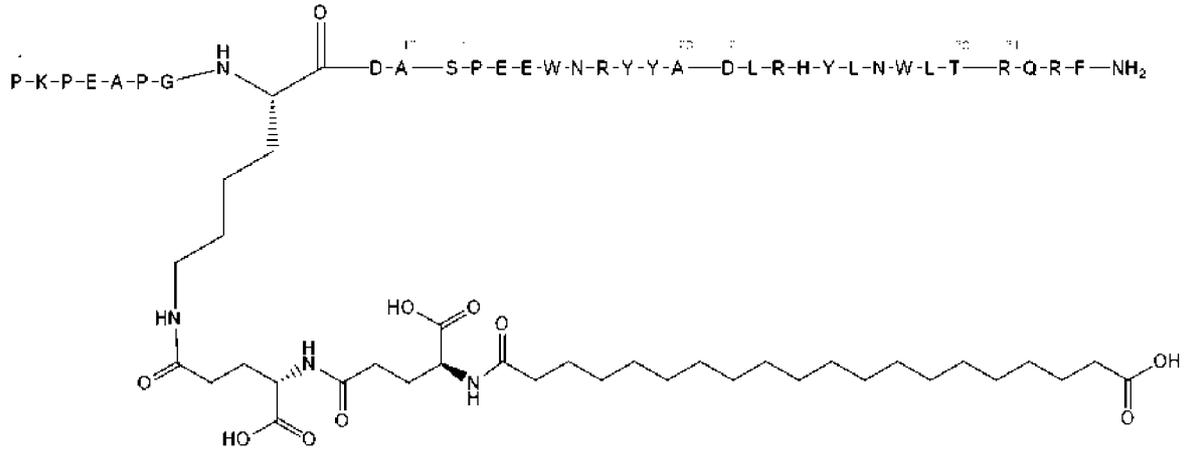
Дар представляет собой диаминомелиновую кислоту.

Структурные представления определенных пептидов из таблицы 3 представлены ниже в таблице 4:

Таблица 4: химические структуры иллюстративных пептидов: полипептидов - аналогов РУУ, содержащих липофильный заместитель через спейсер, два пептида из которых дополнительно содержат мостиковый фрагмент.

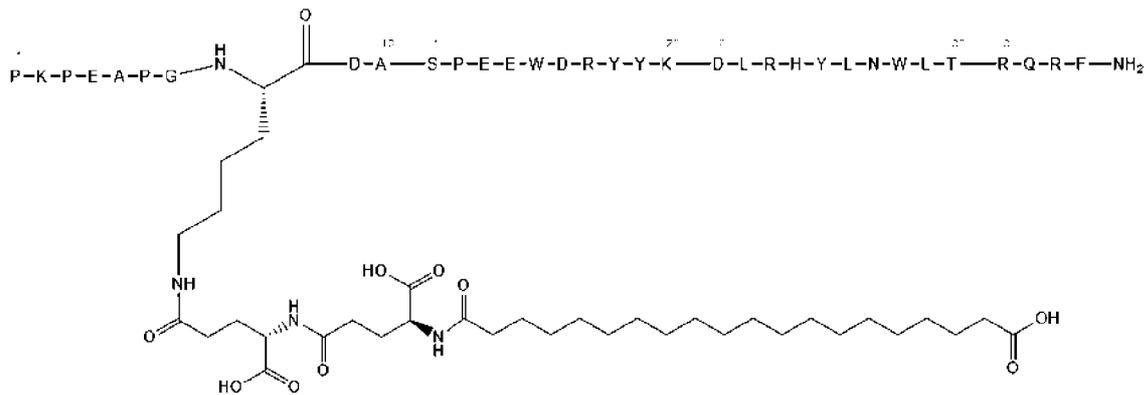
<p>PKPEAPGK(γGlu-γGlu-CO(CH₂)₁₈CO₂H)DASPEEWNRYADLRHLYLNWLTRQRY-(NH₂)</p> <p>A2</p> <p>SEQ ID NO: 2</p> 
<p>PKPEAPGK(γGlu-γGlu-CO(CH₂)₁₈CO₂H)DASPEEWNRYADLRHLYLNWLTRQRF-(NH₂)</p> <p>A13</p>

SEQ ID NO: 13

PKPEAPGK(γGlu-γGlu-CO(CH₂)₁₈CO₂H)DASPEEWDRYYKDLRHYLNWLTRQRF-(NH₂)

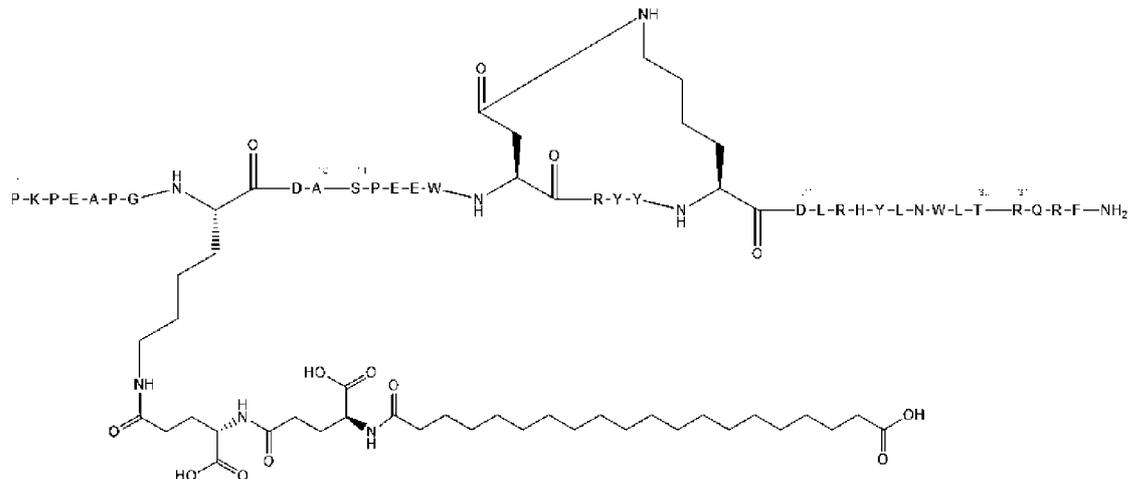
A24

SEQ ID NO: 24

PKPEAPGK(γGlu-γGlu-CO(CH₂)₁₈CO₂H)DASPEEWD*RYYK*DLRHYLNWLTRQRF-(NH₂)

A42

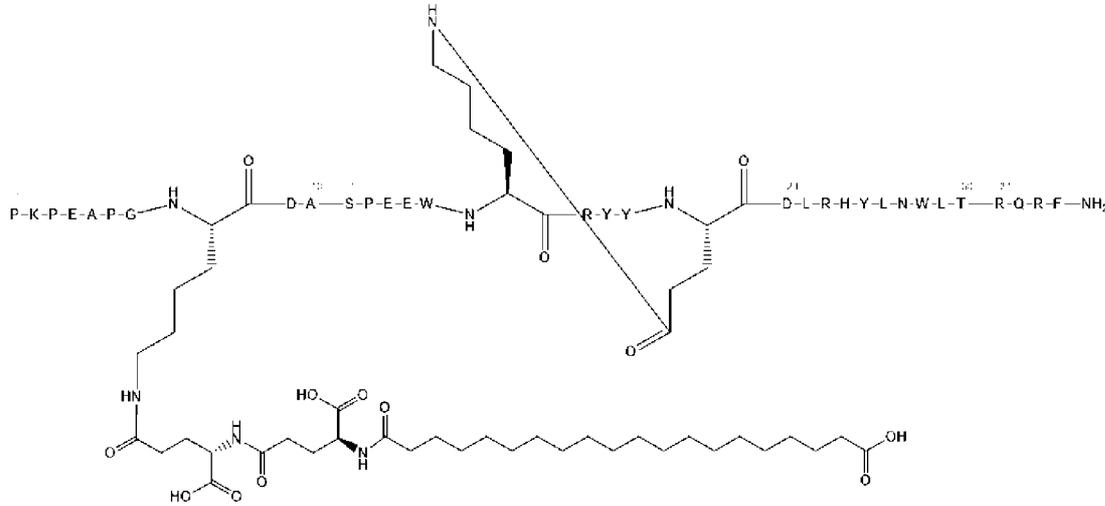
SEQ ID NO: 42



PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu-CO(CH₂)₁₈CO₂H)DASPEEWK*RYYE*DLRHYLNWLTRQRF-(NH₂)

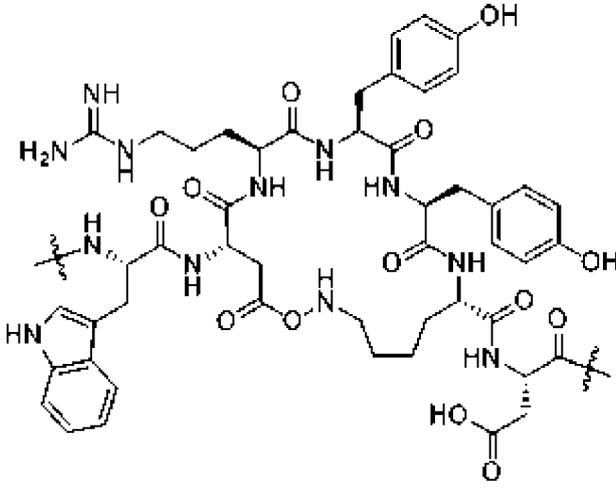
A43

SEQ ID NO: 43



Примечания:

каждая из пар К* и Е* и каждая из пар К* и D* представляют собой ковалентную амидную связь, полученную из амино-боковой цепи К* и карбокси-боковой цепи Е* или карбокси-боковой цепи D* (с потерей молекулы воды). Например, сегмент -WD*RYYK*D- (SEQ ID NO: 807) представляет собой:



при употреблении в контексте данного документа dpeg представляет собой -COCH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH-; и dpeg-dpeg представляет собой -COCH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH-COCH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH-; и

карбокси-концевая аминокислота, т. е. F₃₄, показанная как -F₃₄-(NH₂), обозначает -NH-CH(CH₂Ph)-CONH₂.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1-78, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит

аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 13, 24, 42 и 43, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлено соединение, указанное в таблице 3, приведенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1-78, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой ацетатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль трифторуксусной кислоты (ТФК). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль соляной кислоты (HCl).

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид согласно данному изобретению содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих пептидов, перечисленных в таблице 5:

Таблица 5: иллюстративные соединения: полипептиды - аналоги PYY, необязательно содержащие липофильный заместитель, необязательно - через спейсер; и необязательно дополнительно содержащие мостиковый фрагмент.

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
B1	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQRY-(NH ₂)	SEQ ID NO: 101
B4	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 104
B5	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 105
B6	PKPKAPGKDASPEEWNRYYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 106
B7	PKPEAPKGDASPEEWNRYYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 107
B8	PKPEAPGKDASPKEWNRYYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 108

B9	PKPEAPGKDASPEEWKRYYADARHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 109
B10	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(n-метил Y)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 110
B11	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(гомотирозин)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 111
B12	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR _y -(NH ₂)	SEQ ID NO: 112
B13	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 113
B14	PKPEAPGKDASPEEWNRYYkDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 114
B15	PKPEAPGkDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 115
B16	PKPEAPGKDASPEEWNRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 116
B19	PKPEKPGKDASPEEWNRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 119
B20	PKPEAPGKDASPKEWNRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 120
B22	PKPEAPGKDASPEEWNRYY-Dap-DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 122
B23	PKPEAPGKDASPEEWQRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 123
B24	PKPEAPGKDASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 124
B25	PKPEAPGKDASPEEWSRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 125
B26	PKPEAPGKDASPEEWTRYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 126
B27	PKPEKPGKDASPKEWNRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 127
B29	PKPEKPGEDASPKEWNRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 129

B30	PKPEAPGKDASPEEW-гомоSer- RYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 130
B31	PKPEAPGKDASPEEW-(альфа-метил-Ser)- RYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 131
B34	PKPEKPGEDASPKEWDRYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 134
B39	PKPEKPGKDASPKEWERYYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 139
B40	PKPEKPGKDASPKEWDRYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 140
B41	PKPEAPGKDASPEEWERYYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 141
B43	PKPEAPGKDASPEEWKRYIEDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 143
B44	PKPEAPGKDASPEEWKRYYDDLHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 144
B45	PKPEAPGKDASPKEWDRYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 145
B46	PKPEAPGKKASPEEWDRYYKDLRHLYNLWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 146
B47	PKPEAPGKDASPEEWDRYYKDDRHYKNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 147
B48	PKPEAPGKDASPEEWDRYYKDKRHYENWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 148
B49	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHLYNLWLTRQR-(β-гомо Tyr)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 149
B50	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHLYNLWLTRKRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 150
B51	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLKWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 151
B52	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHKLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 152
B53	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLKHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 153

B55	PKPEAPGKDASPEEWKRYYADLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 155
B56	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(4- пиридил Ala)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 156
B57	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(3- пиридил Ala)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 157
B58	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(4-метил Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 158
B59	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(4- карбокси Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 159
B60	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(4-фтор Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 160
B61	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(гомо Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 161
B62	PKPEAPGKDASPEEWNRYYADLRHYLNWLTRQR-(п-метил Phe)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 162
B63	PKPEAPKKDASPEELNRYYADARHYLNWLTRQR-(п-метил Tyr)-(NH ₂)	SEQ ID NO: 163
B64	PKPEAPKKDASPEELNRYYADARHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 164
B66	PKPEAPGKDKSPEEWNRYYKDLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 166
B67	PKPEAPGKDASPEKWNRYYKDLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 167
B68	PKPEAPGKDASPEEWNRYKDLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 168
B69	PKPEAPGKDASPEEWNRYKKDLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 169
B75	PKPEKPGKDASPEEWSRYKDLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 175
B77	PKPEKPGEDASPEEWDRYKDLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 177
B79	PKPEAPGKDASPEEWDRYKDLRHYLNWLTRQRY-(NH ₂)	SEQ ID NO: 179

B80	PKPEAPGDASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 180
B81	PKPEAPGDASPEEWKRYYEDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 181

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 101-181, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 113, 124 и 143, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлено соединение, указанное в таблице 5, приведенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 101-181, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой ацетатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль трифторуксусной кислоты (ТФК). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль соляной кислоты (HCl).

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124, или его

фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид согласно данному изобретению содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих пептидов, перечисленных в таблице 6:

Таблица 6: иллюстративные соединения: полипептиды - аналоги PYY, необязательно ковалентно связанные с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
C39	PKPEKPGKDASPKEWE*RYYK*DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 239
C40	PKPEKPGKDASPKEWD*RYYK*DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 240
C41	PKPEAPGKDASPEEWE*RYYK*DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 241
C42	PKPEAPGKDASPEEWD*RYYK*DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 242
C43	PKPEAPGKDASPEEWK*RYYE*DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 243
C44	PKPEAPGKDASPEEWK*RYYD*DLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 244
C45	PKPEAPGKD*ASPKE*EWD RYYKDLRHLYLNWLTRQRF-	SEQ ID

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
	(NH ₂)	NO: 245
C46	PKPEAPGKK*ASPE*EWDYRYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 246
C47	PKPEAPGKDASPEEWDYRYKDD*RHYK*NWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 247
C48	PKPEAPGKDASPEEWDYRYKDK*RHYE*NWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 248
C80	PKPEAPGDASPEEWD*RYYK*DLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 280
C81	PKPEAPGDASPEEWK*RYYE*DLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 281

Примечание.

Каждая из пар К* и Е* и каждая из пар К* и D* представляют собой ковалентную амидную связь, полученную из amino-боковой цепи К* и карбокси-боковой цепи Е* или карбокси-боковой цепи D* (с потерей молекулы воды).

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 240 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 241 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 242 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 244 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 245 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 246 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид

содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 248 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой ацетатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль трифторуксусной кислоты (ТФК). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль соляной кислоты (HCl).

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 242, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 242. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 242. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 242.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243.

Описание иллюстративных вариантов осуществления данного изобретения

В определенных вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90:

$X_0PX_2PX_4X_5PX_7X_8X_9X_{10}SPX_{13}X_{14}X_{15}X_{16}RX_{18}X_{19}X_{20}DX_{22}X_{23}HX_{25}X_{26}X_{27}WLTRX_{32}RX_{34}-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 90), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X_0 отсутствует или представляет собой K;

X_2 представляет собой K;

X_4 представляет собой E или K;

X_5 представляет собой A или K;
 X_7 представляет собой G или K
 X_8 представляет собой E, K или k;
 X_9 представляет собой D или K;
 X_{10} представляет собой A или K;
 X_{13} представляет собой E или K;
 X_{14} представляет собой E или K;
 X_{15} представляет собой L или W;
 X_{16} представляет собой D, E, K, N, Q, S, T, α -метилсерин или гомосерин;
 X_{18} представляет собой K или Y;
 X_{19} представляет собой K или Y;
 X_{20} представляет собой A, D, E, K, k или Dar;
 X_{22} представляет собой A, D, K или L;
 X_{23} представляет собой K или R;
 X_{25} представляет собой K или Y;
 X_{26} представляет собой E, K или L;
 X_{27} представляет собой K или N;
 X_{32} представляет собой K или Q;

X_{34} представляет собой F, y, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β -гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X_0 , X_2 , X_4 , X_5 , X_7 , X_8 , X_{13} , X_{20} , X_{23} , X_{25} , X_{27} или X_{32} представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X_8 или X_{20} представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X_9 и X_{13} , или в положениях X_{16} и X_{20} , или в положениях X_{22} и X_{26} .

В некоторых вариантах осуществления, если X_{15} представляет собой L, то X_{22} представляет собой A.

В некотором варианте осуществления, если X_{16} представляет собой N, то X_{20} не представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления, если X_8 представляет собой E, то X_5 представляет собой K и X_{20} представляет собой K, и остаток лизина в любом из положений X_5 или X_{20} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно -

через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина в 8-м положении полипептидной последовательности ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой W.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_9 и X_{13} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_9 и X_{13} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями глутаминовой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{22} и X_{26} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_{22} и X_{26} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_0 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления X_0 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_0 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_4 представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X_4 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_4 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным

осуществления X_{34} представляет собой 4-карбоксифенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-фторфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомофенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой β -гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилтирозин.

При употреблении в контексте данного документа U обозначает D-тирозин.

В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота, т. е. X_{34} , представляет собой $-X_{34}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота X_{34} представляет собой $-X_{34}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 90, включают в себя следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_8 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{15} представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{16} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{16} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{20} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{15} представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{16} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K и X_8 представляет

представляет собой К и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₂₀ представляет собой E и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₂₀ представляет собой A и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой D, X₂₀ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, X₂₀ представляет собой E и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, X₂₀ представляет собой D и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой N, X₂₀ представляет собой A и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой N, X₂₀ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В определенных вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91:

PKPEX₅PX₇X₈DASPX₁₃EX₁₅X₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 91), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₇ представляет собой G или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₅ представляет собой L или W;

X₁₆ представляет собой D, E, K, N, S, α-метилсерин или гомосерин;

X₂₀ представляет собой A, D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β-гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₇, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и

аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X_{16} и X_{20} .

В некоторых вариантах осуществления, если X_{15} представляет собой L, то X_{22} представляет собой A.

В некотором варианте осуществления, если X_{16} представляет собой N, то X_{20} не представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления, если X_8 представляет собой E, то X_5 представляет собой K и X_{20} представляет собой K, и остаток лизина в любом из положений X_5 или X_{20} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина в 8-м положении полипептидной последовательности ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой W.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями глутаминовой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_8

представляет собой k. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой k, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой W.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой α -метилсерин. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой гомосерин.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой k. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой k, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой L.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 3-пиридинилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-пиридинилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-карбоксифенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-фторфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомофенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой β -гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилтирозин.

В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота, т. е. X_{34} , представляет собой $-X_{34}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота X_{34} представляет собой $-X_{34}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 91, включают в себя

собой К и X₃₄ представляет собой F.

В определенных вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92:

PKPEX₅PX₇X₈DASPX₁₃EX₁₅X₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 92), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₇ представляет собой G или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₅ представляет собой L или W;

X₁₆ представляет собой D, E, K, S, α-метилсерин или гомосерин;

X₂₀ представляет собой A, D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β-гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₇, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X₁₆ и X₂₀.

В некоторых вариантах осуществления, если X₁₅ представляет собой L, то X₂₂ представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления, если X₈ представляет собой E, то X₅ представляет собой K и X₂₀ представляет собой K, и остаток лизина в любом из положений X₅ или X₂₀ ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X₈ представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина в 8-м положении полипептидной последовательности ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W.

В некоторых вариантах осуществления X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями глутаминовой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой k. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой k, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой W.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой α -метилсерин. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой гомосерин.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20}

представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой к. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой к, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой А. В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой L.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 3-пиридинилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-пиридинилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-карбоксифенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-фторфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомофенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой β -гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилтирозин.

В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота, т. е. X_{34} , представляет собой $-X_{34}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота X_{34} представляет собой $-X_{34}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 92, включают в себя следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_8 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{15} представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{16} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{20} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{20} представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{20} представляет собой А. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_8 представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{15} представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{16}

представляет собой D и X₂₀ представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₁₆ представляет собой D и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₁₆ представляет собой K и X₂₀ представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₁₆ представляет собой K и X₂₀ представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₁₆ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₂₀ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₂₀ представляет собой E и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₂₀ представляет собой A и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой D, X₂₀ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, X₂₀ представляет собой E и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, X₂₀ представляет собой D и X₃₄ представляет собой F.

В определенных вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93:

PKPEX₅PX₇X₈DASPX₁₃EX₁₅X₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 93), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₇ представляет собой G или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₅ представляет собой L или W;

X₁₆ представляет собой D, E, K, N, S, α-метилсерин или гомосерин;

X₂₀ представляет собой D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β-гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₇, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X_{16} и X_{20} .

В некоторых вариантах осуществления, если X_{15} представляет собой L, то X_{22} представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления, если X_8 представляет собой E, то X_5 представляет собой K и X_{20} представляет собой K, и остаток лизина в любом из положений X_5 или X_{20} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина в 8-м положении полипептидной последовательности ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой W.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями глутаминовой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах

X₁₅ представляет собой W, X₁₆ представляет собой N и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₂₀ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₅ представляет собой W, X₂₀ представляет собой E и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой D, X₂₀ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, X₂₀ представляет собой E и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, X₂₀ представляет собой D и X₃₄ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой N, X₂₀ представляет собой K и X₃₄ представляет собой F.

В определенных вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94:

PKPEX₅PGX₈DASPX₁₃EWX₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 94), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₆ представляет собой D, E, K или N;

X₂₀ представляет собой A, D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X₁₆ и X₂₀.

В некотором варианте осуществления, если X₁₆ представляет собой N, то X₂₀ не представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления, если X₈ представляет собой E, то X₅ представляет собой K и X₂₀ представляет собой K, и остаток лизина в любом из

положений X_5 или X_{20} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина в 8-м положении полипептидной последовательности ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями глутаминовой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой к. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой к, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой А. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X_{20}

представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой к. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой к, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой А. В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой L.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилтирозин.

В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота, т. е. X_{34} , представляет собой $-X_{34}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбокси-концевая аминокислота X_{34} представляет собой $-X_{34}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 94, включают в себя следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_8 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{16} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{16} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{20} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{20} представляет собой А. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой А и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{16} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{20} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К и X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К и X_{16} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой К и X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, X_{20} представляет собой К и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, X_{20} представляет собой E и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, X_{20} представляет собой A и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой D, X_{20} представляет собой К и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой К, X_{20} представляет собой E и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой К, X_{20} представляет собой D и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой N, X_{20} представляет собой A и X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой N, X_{20} представляет собой К и X_{34} представляет собой F.

В определенных вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95:

PKPEX₅PGK₈DASPX₁₃EWX₁₆RYXX₂₀DLRHYNLWLRQRF-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 95), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X_5 представляет собой A или K;

X_{13} представляет собой E или K;

X_{16} представляет собой D, E, K или N;

X_{20} представляет собой A, D, E, K или k; и

при этом, если X_5 , X_{13} или X_{20} представляют собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при этом K_8 необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X_{20} представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты,

при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X_{16} и X_{20} .

В некотором варианте осуществления, если X_{16} представляет собой N, то X_{20} не представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления K ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями аспарагиновой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями глутаминовой кислоты и лизина в положениях X_{16} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления K_8 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления K_8 ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой k. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой k, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

заместителем, необязательно - через спейсер, X₁₆ представляет собой N и X₂₀ представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления K₈ ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, X₁₆ представляет собой N и X₂₀ представляет собой K.

Конъюгирование липофильного заместителя с любым из пептидов, необязательно - через спейсер

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов необязательно замещен одним или большим числом липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, при этом «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных любой из консенсусных последовательностей от SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 78, либо содержит один или большее число липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, либо может быть модифицирован, или дополнительно модифицирован, ковалентным присоединением одного или большего числа липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер. В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных любой из консенсусных последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181, может быть модифицирован ковалентным присоединением одного или большего числа липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер. В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных любой из консенсусных последовательностей SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 или 281, может быть модифицирован ковалентным присоединением одного или большего числа липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель может быть присоединен к аминогруппе полипептида (например, ε-аминогруппе остатка лизина) посредством карбоксильной группы липофильного заместителя, или, необязательно, посредством аминогруппы спейсера, при этом карбоксильная группа спейсера образует амидную связь с ε-аминогруппой остатка лизина.

Липофильный заместитель

Конъюгирование одного или большего числа «липофильных заместителей», каждый из которых необязательно присоединен посредством двухвалентного «спейсера», с любыми из описанных в данном документе полипептидов согласно данному изобретению предназначено для продления действия полипептида путем облегчения

связывания с сывороточным альбумином и замедления почечного клиренса конъюгированного полипептида. При употреблении в контексте данного документа термин «липофильный заместитель» охватывает собой заместитель, содержащий от 4 до 40 атомов углерода, от 8 до 25 атомов углерода, от 12 до 22 атомов углерода или от 6 до 20 атомов углерода. Липофильный заместитель может быть присоединен к аминогруппе полипептида (например, ε-аминогруппе остатка лизина) посредством карбоксильной группы липофильного заместителя, или, необязательно, посредством аминогруппы спейсера, при этом карбоксильная группа спейсера в свою очередь образует амидную связь с аминогруппой аминокислотного остатка (например, лизина), к которому он прикреплен. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - с необязательным спейсером или без него, что описано более подробно ниже.

В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель содержит неразветвленную или разветвленную алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой ацильную группу неразветвленной или разветвленной жирной кислоты. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой ацильную группу неразветвленной или разветвленной жирной кислоты, дополнительно замещенную одной или большим числом групп карбоновой кислоты и/или гидроксамовой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - с необязательным спейсером или без него. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}_2\text{H}$.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый с необязательным спейсером или без него. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой одновалентную группу по формуле I:



Формула I

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$; и

m равен от 4 до 24,

при этом липофильный заместитель образует амидную связь между аминогруппой (например, ε-аминогруппой лизина) полипептида, представленного в данном изобретении, и группой CO- липофильного заместителя.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления m равен от 14 до 20. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель ковалентно связан с выделенным полипептидом через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ связан с аминогруппой выделенного полипептида через спейсер, при этом спейсер образует мостик между аминогруппой выделенного полипептида и СО-группой липофильного заместителя.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из группы, состоящей из 4-20, 8-20, 12-20, 14-20, 16-20, 14, 16, 18 и 20.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и липофильный заместитель имеет формулу $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_7\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_8\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_9\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{10}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{11}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{12}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{13}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{15}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{19}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO}_2\text{H}$.

В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель представляет собой $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO}_2\text{H}$.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и липофильный заместитель имеет формулу $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_8\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_9\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{10}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{11}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{12}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{13}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CH}_3$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{19}\text{-CH}_3$ и $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CH}_3$.

Липофильный заместитель и спейсер

В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель присоединен к родительскому пептиду посредством «спейсера». В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен любой из описанных в данном документе полипептидов, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных любой из консенсусных последовательностей от SEQ ID NO:1 до SEQ ID NO:143, содержащий липофильный заместитель, при этом липофильный заместитель соединен с ϵ -аминогруппой лизина через спейсер, при этом спейсер образует мостик между аминогруппой описанного в данном документе полипептида и группой СО- липофильного заместителя.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит одну или большее число аминокислот, например, одиночную аминокислоту, такую как Glu, Asp, Gly или Lys, дипептид, такой как 2(Glu), Glu-Gly, или полипептид, такой как 3(Glu), 4(Glu), 2(Glu)-Gly и т. д. В некоторых вариантах осуществления, когда спейсер содержит одну или большее число аминокислот, например, Glu, Asp, Gly или Lys, одна карбоксильная группа спейсера

может образовывать амидную связь с аминогруппой представленного в данном изобретении полипептида, и аминогруппа спейсера может образовывать амидную связь с карбоксильной группой липофильного заместителя.

В некоторых вариантах осуществления, когда спейсер содержит Glu или Asp, которые дополнительно включают в себя боковую цепь, заканчивающуюся карбоновой кислотой, концевая карбоксильная группа боковой цепи спейсера, содержащего Glu или Asp, может образовывать амидную связь с аминогруппой представленного в данном изобретении полипептида, и аминогруппа спейсера, содержащего Glu или Asp, может образовывать амидную связь с карбоксильной группой липофильного заместителя, т. е. γ Glu или β Asp.

В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\gamma$ Glu- γ Glu-. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-dpeg-dpeg-\gamma$ Glu-. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\gamma$ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu-. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg- γ Glu- γ Glu-. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-[COCH_2(OCH_2CH_2)_2NH]_2-\gamma$ Glu-.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер образуют одновалентную группу, выбранную из группы, состоящей из фрагментов, перечисленных в таблице 7.

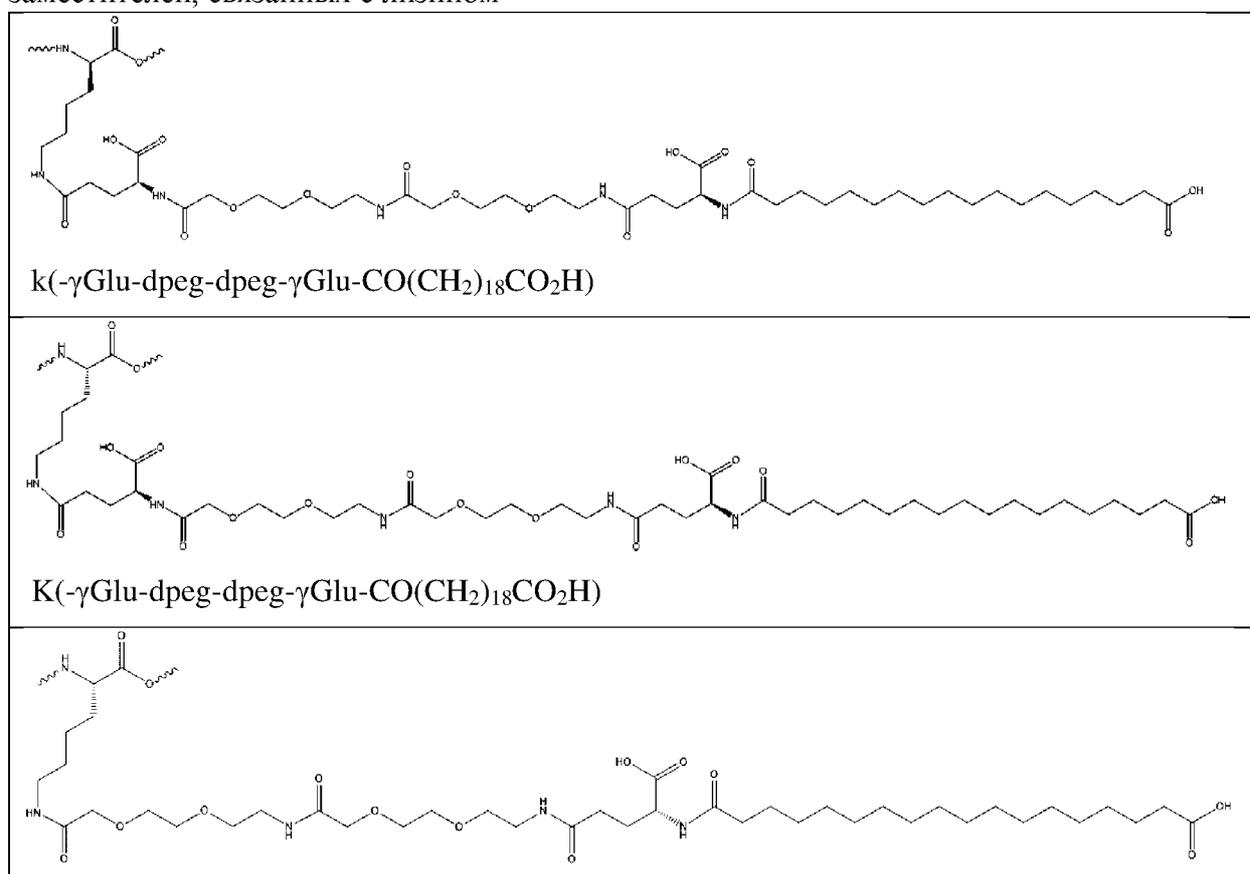
Таблица 7: репрезентативные фрагменты - липофильные заместители и фрагменты-спейсеры

$-\gamma$ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₇ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg- γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg- γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-dpeg-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H
$-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H

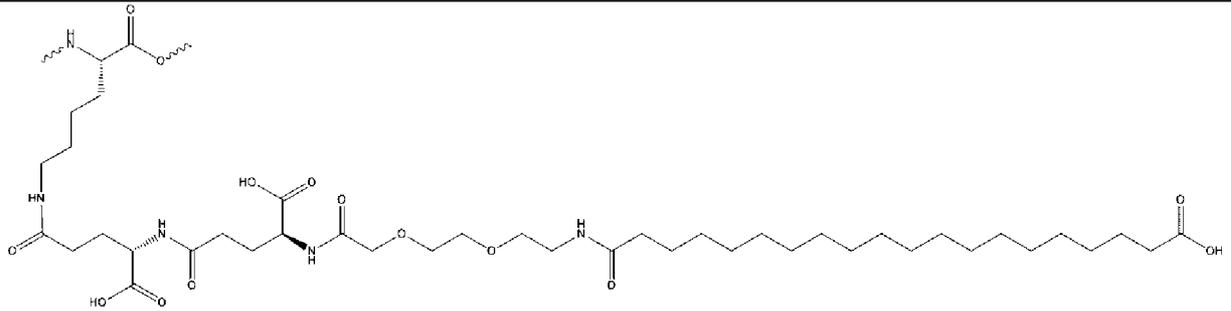
$-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$
$-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$
$-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$
$-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$
$-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$
$-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$
$-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$
$-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$
$-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$
$-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$
$-\text{[COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH]}_2-\gamma\text{Glu}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$

Предпочтительно, липофильный заместитель и спейсер присоединены к аминогруппе полипептида. В частности, карбоксильная группа липофильного заместителя или, необязательно, карбоксильная группа спейсера образует амидную связь с ϵ -аминогруппой остатка лизина. Остаток лизина, связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, может представлять собой L-лизин или D-лизин. Структурные представления репрезентативных спейсерных фрагментов и липофильных заместителей представлены в таблице 8.

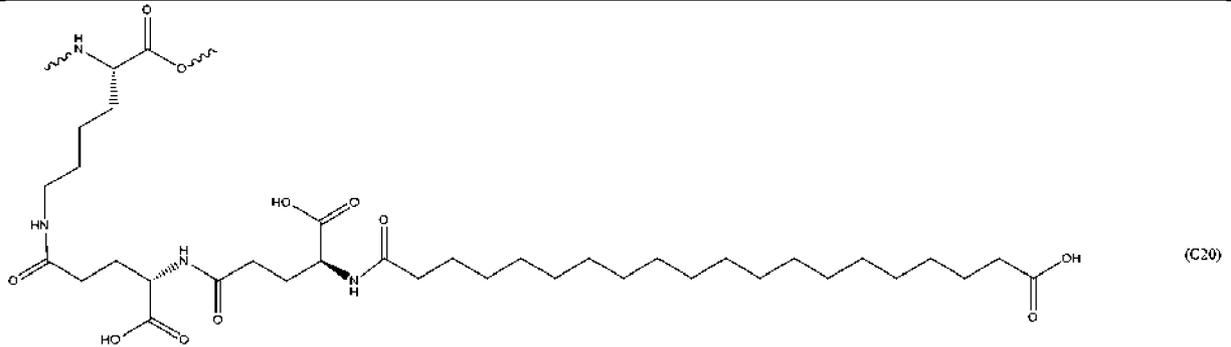
Таблица 8: структуры репрезентативных спейсерных фрагментов и липофильных заместителей, связанных с лизином



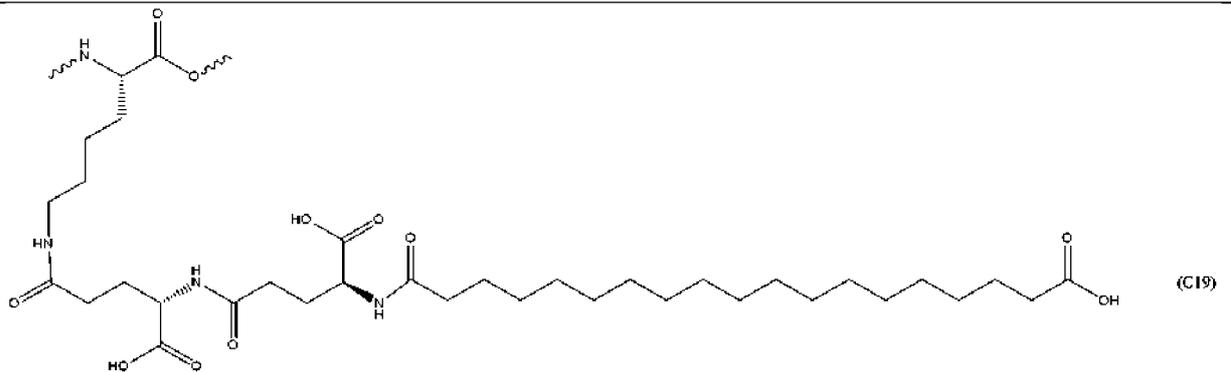
K(-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)



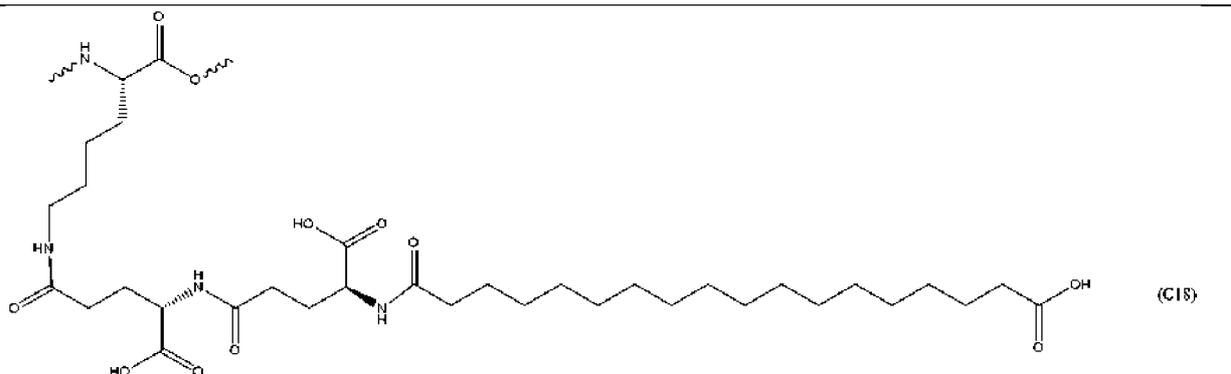
K(- γ Glu- γ Glu-dpeg-CO(CH₂)₁₈CO₂H)



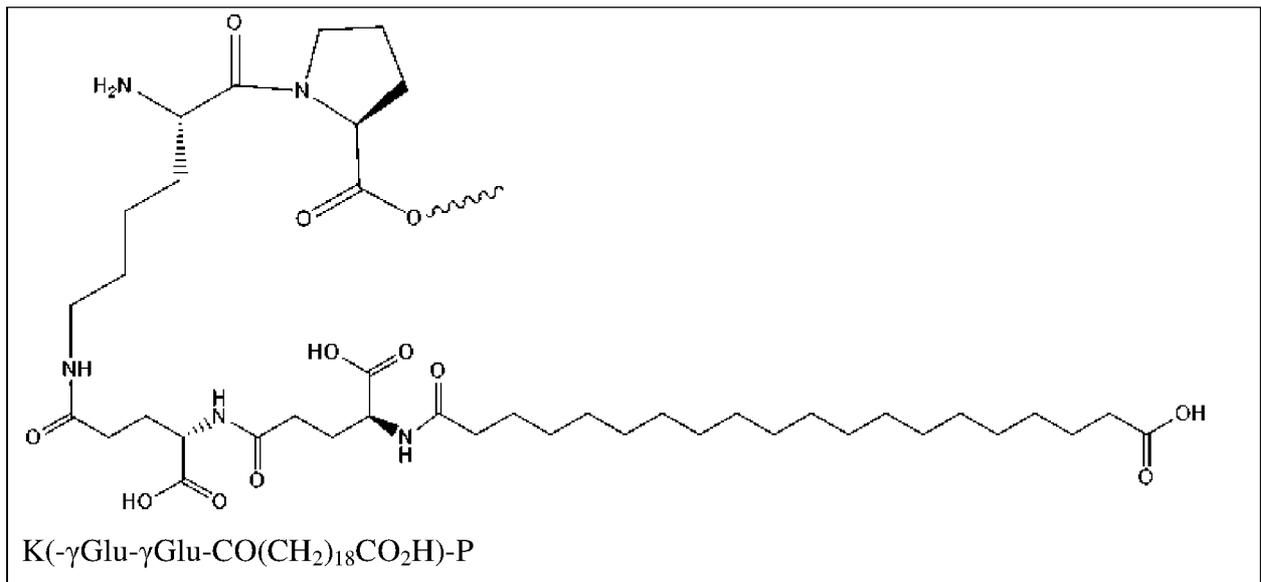
K(- γ Glu- γ Glu-CO(CH₂)₁₈CO₂H)



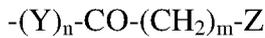
K(- γ Glu- γ Glu-CO(CH₂)₁₇CO₂H)



K(- γ Glu- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)



В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер образуют одновалентную группу по формуле II:



Формула II

где

Y выбран из группы, состоящей из γGlu, Asp, Lys и Gly;

Z представляет собой -CH₃ или -CO₂H;

m равен от 4 до 24; и

n равен от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -CO₂H. В некоторых вариантах осуществления m равен от 14 до 20. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой γGlu. В некоторых вариантах осуществления n равен от 1 до 5.

В некоторых вариантах осуществления Y выбран из группы, состоящей из γGlu и Gly. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой γGlu. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой Gly.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле III:



Формула III

где

V представляет собой -[COCH₂(OCH₂CH₂)_tNH]-;

Y выбран из группы, состоящей из γGlu, Asp и Gly;

Z представляет собой -CH₃ или -CO₂H;

m равен от 4 до 24;

n равен от 1 до 10;

r равен от 1 до 6; и

t равен от 1 до 6.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой γGlu . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой Gly.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из группы, состоящей из 4-20, 8-20, 12-20, 14-20, 16-20, 14, 16, 18 и 20. В некоторых вариантах осуществления m равен от 14 до 20.

В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n равен от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления n равен 1. В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления n равен 3. В некоторых вариантах осуществления n равен 4. В некоторых вариантах осуществления n равен 5.

В некоторых вариантах осуществления r равен от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 1. В некоторых вариантах осуществления r равен 2. В некоторых вариантах осуществления r равен 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 4. В некоторых вариантах осуществления r равен 5.

В некоторых вариантах осуществления t равен от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления t выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой γGlu ; Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$; m равен 16; n равен 1; r равен 2; и t равен 2.

В одном варианте осуществления $-(\text{V})_r-(\text{Y})_n-$ представляет собой $-\text{[COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}]_2-\gamma\text{Glu}-$.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле IV:



Формула IV

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24;

Y1 выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp и Gly;

Y2 выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp и Gly;

dpeg представляет собой $-\text{[CO}(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)\text{NH}]_r-$;

r равен от 1 до 8;

n1 равен от 0 до 10; и

n2 равен от 0 до 10.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых

вариантах осуществления Z представляет собой $-CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из группы, состоящей из 4-20, 8-20, 12-20, 14-20, 16-20, 14, 16, 18 и 20. В некоторых вариантах осуществления m равен от 14 до 20.

В некоторых вариантах осуществления $Y1$ представляет собой γGlu . В некоторых вариантах осуществления $Y1$ представляет собой Asp . В некоторых вариантах осуществления $Y1$ представляет собой Gly .

В некоторых вариантах осуществления $Y2$ представляет собой γGlu . В некоторых вариантах осуществления $Y2$ представляет собой Asp . В некоторых вариантах осуществления $Y2$ представляет собой Gly .

В некоторых вариантах осуществления $n1$ выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления $n1$ равен от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления $n1$ равен 0. В некоторых вариантах осуществления $n1$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления $n1$ равен 2. В некоторых вариантах осуществления $n1$ равен 3. В некоторых вариантах осуществления $n1$ равен 4. В некоторых вариантах осуществления $n1$ равен 5.

В некоторых вариантах осуществления $n2$ выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления $n2$ равен от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления $n2$ равен 0. В некоторых вариантах осуществления $n2$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления $n2$ равен 2. В некоторых вариантах осуществления $n2$ равен 3. В некоторых вариантах осуществления $n2$ равен 4. В некоторых вариантах осуществления $n2$ равен 5.

В некоторых вариантах осуществления r равен от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 1. В некоторых вариантах осуществления r равен 2. В некоторых вариантах осуществления r равен 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 4. В некоторых вариантах осуществления r равен 5. В некоторых вариантах осуществления r равен 6. В некоторых вариантах осуществления r равен 7. В некоторых вариантах осуществления r равен 8.

В некоторых вариантах осуществления r равен 1, $n1$ равен 2 и $n2$ равен 0.

В некоторых вариантах осуществления r равен 1, $n1$ равен 2 и $n2$ равен 2.

В некоторых вариантах осуществления $Y1$ представляет собой γGlu и $Y2$ представляет собой γGlu .

В некоторых вариантах осуществления $Y1$ представляет собой γGlu и $n2$ равен 0.

В некоторых вариантах осуществления $Y1$ представляет собой γGlu , r равен 1, $n1$ равен 2 и $n2$ равен 0.

В некоторых вариантах осуществления $-(Y1)_{n1}-(\text{dpeg})_r-(Y2)_{n2}$ выбран из группы, состоящей из $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{dpeg}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-$, $-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-$ и $-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-$.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или,

предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле V:



Формула V

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24; и

n равен от 1 до 10.

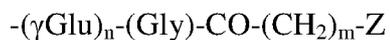
В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

В некоторых вариантах осуществления m равен от 14 до 20.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из группы, состоящей из 4-20, 8-20, 12-20, 14-20, 16-20, 14, 16, 18 и 20.

В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n равен 1. В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления n равен 3. В некоторых вариантах осуществления n равен 4. В некоторых вариантах осуществления n равен 5.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле VI:



Формула VI

где

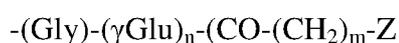
Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24; и

n равен от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления $(\gamma\text{Glu})_n$ выбран из группы, состоящей из γGlu ; $2(\gamma\text{Glu})$; $3(\gamma\text{Glu})$; $4(\gamma\text{Glu})$; и $5(\gamma\text{Glu})$. В некоторых вариантах осуществления $-(\gamma\text{Glu})_n\text{-(Gly)-}$ выбран из группы, состоящей из $2(\gamma\text{Glu}), \text{Gly}$; и $3(\gamma\text{Glu}), \text{Gly}$.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле VII:



Формула VII

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24; и

и m равен 18.

В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 14-20. В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 18.

В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 14-20. В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления n равен 3, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 18.

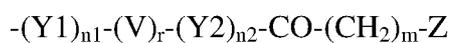
В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 14-20. В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 18.

В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 14-20. В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления n равен 4, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 18.

В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 14-20. В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ и m равен 18.

В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 14-20. В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 14. В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 16. В некоторых вариантах осуществления n равен 5, Z представляет собой $-\text{CH}_3$ и m равен 18.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле VIII:



Формула VIII

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24;

Y1 выбран из группы, состоящей из γ Glu, Asp и Gly;

Y2 выбран из группы, состоящей из γ Glu, Asp и Gly;

V представляет собой $-\text{[COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t\text{NH]}-$;

r равен от 1 до 6;

n1 равен от 0 до 10;

n2 равен от 0 до 10; и

t равен от 1 до 6.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле IX:



Формула IX

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24;

Y выбран из группы, состоящей из γ Glu, Asp и Gly;

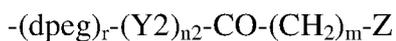
V представляет собой $-\text{[COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t\text{NH]}-$;

r равен от 1 до 6; и

n равен от 1 до 10; и

t равен от 1 до 6.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле X:



Формула X

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24;

dpeg представляет собой $-\text{[CO}(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)\text{NH]}-$;

Y2 выбран из группы, состоящей из γ Glu, Asp и Gly;

r равен от 1 до 8; и

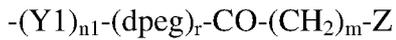
n2 равен от 0 до 10.

В некоторых вариантах осуществления $-(dpeg)_r-(Y2)_{n2}-$ выбран из группы, состоящей из $dpeg, \gamma$ Glu; и $dpeg, dpeg, \gamma$ Glu.

В одном варианте осуществления $-(dpeg)_r-(Y2)_{n2}-$ представляет собой $-dpeg-dpeg-\gamma$ Glu-.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых

вариантах осуществления липофильный заместитель и спейсер представляют собой одновалентную группу по формуле XI:



Формула XI

где

Z представляет собой $-CH_3$ или $-CO_2H$;

m равен от 4 до 24;

Y1 выбран из группы, состоящей из γ Glu, Asp и Gly;

dpeg представляет собой $-[CO(CH_2)O(CH_2)_2O(CH_2)NH]-$;

r равен от 1 до 8; и

n1 равен от 0 до 10.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-CO_2H$.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из группы, состоящей из 4-20, 8-20, 12-20, 14-20, 16-20, 14, 16, 18 и 20. В некоторых вариантах осуществления m равен от 14 до 20.

В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой γ Glu. В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой Gly.

В некоторых вариантах осуществления n1 выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n1 равен от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 0. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 1. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 2. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 3. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 4. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 5.

В некоторых вариантах осуществления r равен от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 1. В некоторых вариантах осуществления r равен 2. В некоторых вариантах осуществления r равен 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 4. В некоторых вариантах осуществления r равен 5. В некоторых вариантах осуществления r равен 6. В некоторых вариантах осуществления r равен 7. В некоторых вариантах осуществления r равен 8.

В некоторых вариантах осуществления r равен 1 и n1 равен 2.

В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой γ Glu, r равен 1 и n1 равен 2.

В некоторых вариантах осуществления $-(Y1)_{n1}-(dpeg)_r-$ выбран из группы, состоящей из $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-, $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-dpeg-, $-\gamma$ Glu- γ Glu- γ Glu-dpeg- и $-\gamma$ Glu-dpeg-

Дополнительные иллюстративные спейсеры

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XII:



Формула XII

где

каждый из R_1 и R_3 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

каждый из R_2 представляет собой H или CO_2H ;

p равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

q равен 1, 2 или 3;

r равен 0 или 1.

Данный спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой CO - липофильного заместителя.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XIII:



Формула XIII

где

каждый R_3 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

q равен 1, 2 или 3;

r равен 0 или 1.

Данный спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой CO - липофильного заместителя.

В некоторых вариантах осуществления некоторые переменные, представленные в некоторых из формул, включают в себя следующее.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R_3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R_1 и каждый R_3 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_2 представляет собой CO_2H . В некоторых вариантах осуществления один R_2 представляет собой CO_2H .

В некоторых вариантах осуществления p равен 1. В некоторых вариантах осуществления p равен 2. В некоторых вариантах осуществления p равен 3. В некоторых вариантах осуществления p равен 4. В некоторых вариантах осуществления p равен 5. В некоторых вариантах осуществления p равен 6.

В некоторых вариантах осуществления q равен 1. В некоторых вариантах осуществления q равен 2. В некоторых вариантах осуществления q равен 3.

В некоторых вариантах осуществления r равен 0. В некоторых вариантах осуществления r равен 1.

В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой γ -глутамил, т. е. $-NH(CHCO_2H)(CH_2)_2CO-$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой γ -аминобутаноил, т. е. $-NH(CH_2)_3CO-$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой β -аспарагил, т. е. $-NH(CHCO_2H)(CH_2)CO-$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-NH(CH_2)_2CO-$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой глицил. В некоторых вариантах

осуществления спейсер представляет собой β -аланил.

В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_2\text{CO}-[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_2\text{CO}-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_2(\text{CH}_2)\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_2(\text{CH}_2)\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}-[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XIV:



Формула XIV

где

Y выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp, Lys и Gly;

n равен от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления Y выбран из группы, состоящей из γGlu и Gly. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой γGlu . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой Gly.

В некоторых вариантах осуществления спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой СО-липофильного заместителя. В некоторых вариантах осуществления один конец спейсера образует ковалентную связь с аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и другой конец спейсера образует ковалентную связь с атомом водорода или защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XV:



Формула XV

где

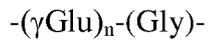
n равен от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n равен 1. В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления n равен 3. В некоторых вариантах осуществления n равен 4. В некоторых вариантах осуществления n равен 5.

В некоторых вариантах осуществления спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой СО-липофильного заместителя. В некоторых вариантах осуществления один конец спейсера

образует ковалентную связь с аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и другой конец спейсера образует ковалентную связь с атомом водорода или защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XVI:



Формула XVI

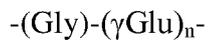
где

n равен от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления $(\gamma\text{Glu})_n$ выбран из группы, состоящей из γGlu ; $2(\gamma\text{Glu})$; $3(\gamma\text{Glu})$; $4(\gamma\text{Glu})$; и $5(\gamma\text{Glu})$. В некоторых вариантах осуществления $-(\gamma\text{Glu})_n-(\text{Gly})-$ выбран из группы, состоящей из $2(\gamma\text{Glu}), \text{Gly}$; и $3(\gamma\text{Glu}), \text{Gly}$.

В некоторых вариантах осуществления спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой СО-липофильного заместителя. В некоторых вариантах осуществления один конец спейсера образует ковалентную связь с аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и другой конец спейсера образует ковалентную связь с атомом водорода или защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XVII:



Формула XVII

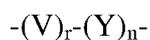
где

n равен от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой СО-липофильного заместителя. В некоторых вариантах осуществления один конец спейсера образует ковалентную связь с аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и другой конец спейсера образует ковалентную связь с атомом водорода или защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n равен 1. В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления n равен 3. В некоторых вариантах осуществления n равен 4. В некоторых вариантах осуществления n равен 5.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XVIII:



Формула XVIII

где

Y выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp и Gly;

V представляет собой $-\text{COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t\text{NH}-$;

г равен от 1 до 6;

n равен от 1 до 10; и

t равен от 1 до 6.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой γGlu . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой Gly.

В некоторых вариантах осуществления n выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n равен от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления n равен 1. В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления n равен 3. В некоторых вариантах осуществления n равен 4. В некоторых вариантах осуществления n равен 5.

В некоторых вариантах осуществления г равен от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления г равен 1. В некоторых вариантах осуществления г равен 2. В некоторых вариантах осуществления г равен 3. В некоторых вариантах осуществления г равен 4. В некоторых вариантах осуществления г равен 5.

В некоторых вариантах осуществления t равен от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления t выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

В одном варианте осуществления $-(V)_r-(Y)_n-$ представляет собой $-\text{[COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}]_2-\gamma\text{Glu}-$.

В некоторых вариантах осуществления спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой СО-липофильного заместителя. В некоторых вариантах осуществления один конец спейсера образует ковалентную связь с аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и другой конец спейсера образует ковалентную связь с атомом водорода или защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления спейсер содержит двухвалентную группу по формуле XIX:



Формула XIX

где

Y1 выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp и Gly;

Y2 выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp и Gly;

dpeg представляет собой $-\text{[CO(CH}_2\text{)O(CH}_2\text{)}_2\text{O(CH}_2\text{)NH]-}$;

г равен от 1 до 8;

n1 равен от 0 до 10; и

n2 равен от 0 до 10.

В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой γGlu . В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой Gly.

В некоторых вариантах осуществления Y2 представляет собой γ Glu. В некоторых вариантах осуществления Y2 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления Y2 представляет собой Gly.

В некоторых вариантах осуществления n1 выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n1 равен от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 0. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 1. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 2. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 3. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 4. В некоторых вариантах осуществления n1 равен 5.

В некоторых вариантах осуществления n2 выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. В некоторых вариантах осуществления n2 равен от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n2 равен 0. В некоторых вариантах осуществления n2 равен 1. В некоторых вариантах осуществления n2 равен 2. В некоторых вариантах осуществления n2 равен 3. В некоторых вариантах осуществления n2 равен 4. В некоторых вариантах осуществления n2 равен 5.

В некоторых вариантах осуществления r равен от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 1. В некоторых вариантах осуществления r равен 2. В некоторых вариантах осуществления r равен 3. В некоторых вариантах осуществления r равен 4. В некоторых вариантах осуществления r равен 5. В некоторых вариантах осуществления r равен 6. В некоторых вариантах осуществления r равен 7. В некоторых вариантах осуществления r равен 8.

В некоторых вариантах осуществления r равен 1, n1 равен 2 и n2 равен 0.

В некоторых вариантах осуществления r равен 1, n1 равен 2 и n2 равен 2.

В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой γ Glu и Y2 представляет собой γ Glu.

В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой γ Glu и n2 равен 0.

В некоторых вариантах осуществления Y1 представляет собой γ Glu, r равен 1, n1 равен 2 и n2 равен 0.

В некоторых вариантах осуществления $-(Y1)_{n1}-(dpeg)_r-(Y2)_{n2}$ выбран из группы, состоящей из $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-, $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg- γ Glu- γ Glu-, $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg- γ Glu-, $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-dpeg-, $-\gamma$ Glu- γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu-, $-dpeg-dpeg-\gamma$ Glu-, $-\gamma$ Glu- γ Glu- γ Glu-dpeg- и $-\gamma$ Glu-dpeg-.

В некоторых вариантах осуществления спейсер образует мостик между аминокислотной группой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой СО-липофильного заместителя. В некоторых вариантах осуществления один конец спейсера образует ковалентную связь с аминокислотной группой полипептида, представленного в данном изобретении, и другой конец спейсера образует ковалентную связь с атомом водорода или защитной группой.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или

ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и необязательно содержит спейсер.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель по формуле I.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель по формуле I и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулами XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII и XIX.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулами I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X и XI.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулой I.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулой II.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулой III.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулой IV. При употреблении в контексте данного документа как $(\gamma\text{Glu})_2$, так и $2(\gamma\text{Glu})$ обозначают $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ или $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$; как $(\gamma\text{Glu})_3$, так и $3(\gamma\text{Glu})$ обозначают $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ или $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$; и т. д.; если переменная присутствует в данной формуле больше чем один раз, то значение этой переменной каждый раз определяется независимо. Например, для группы $-(Y)_3-$, где Y может представлять собой γGlu , Asp, Lys или Gly, каждый Y независимо выбран из одной из данных четырех аминокислот. Соответственно, в качестве неограничивающего примера, $-(Y)_3-$ может представлять собой $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$, $-(\gamma\text{Glu})-(\text{Asp})-(\gamma\text{Glu})-$, $-(\text{Gly})-(\text{Asp})-(\gamma\text{Glu})-$ или $-(\text{Gly})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$.

Мостиковый фрагмент

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов необязательно замещен одним или большим числом мостиковых фрагментов. При употреблении в контексте данного документа термин «мостиковый фрагмент» означает ковалентную связь или любой двухвалентный линкер или фрагмент, которые соединяют две боковые цепи двух отдельных аминокислотных остатков. В

некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов необязательно замещен одним или большим числом лактамных мостиковых фрагментов. При употреблении в контексте данного документа термин «лактамный мостиковый фрагмент» означает лактамный мостик или лактамную связь, которая соединяет аминокислотные и карбоксисодержащие боковые цепи двух отдельных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между остатком лизина и остатком аспарагиновой кислоты, и аминокислотная боковая цепь лизина и карбоксисодержащая боковая цепь аспарагиновой кислоты ковалентно соединяются с потерей воды с образованием лактамного мостикового фрагмента. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между остатком лизина и остатком глутаминовой кислоты, и аминокислотная боковая цепь лизина и карбоксисодержащая боковая цепь глутаминовой кислоты ковалентно соединяются с потерей воды с образованием лактамного мостикового фрагмента. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между двумя аминокислотами, которые расположены на расстоянии трех, четырех или пяти остатков друг от друга в пептиде. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между двумя аминокислотами, которые расположены на расстоянии четырех остатков друг от друга в пептиде.

Промежуточные продукты-полипептиды и общие способы обеспечения наличия представленных соединений

Соединения согласно данному изобретению можно получать или выделять в общем синтетическими и/или полусинтетическими способами, известными специалистам в данной области техники для аналогичных соединений, и способами, подробно описанными в примерах, приведенных ниже.

В некоторых схематических изображениях, представленных ниже, в которых изображены конкретная защитная группа («PG»), уходящая группа («LG») или условия трансформации, рядовому специалисту в данной области техники будет понятно, что другие защитные группы, уходящие группы и условия трансформации являются также пригодными и рассматриваются в данном документе. Такие группы и условия трансформации подробно описаны в работах March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

При употреблении в контексте данного документа фраза «уходящие группы» (LG) включает в себя, но не ограничивается ими, галогены (например, фторид, хлорид, бромид, йодид), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензолсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), diazonий и тому подобное.

При употреблении в контексте данного документа фраза «кислородзащитная группа» включает в себя, например, карбонильные защитные группы, гидроксильные защитные группы и т. д. Гидроксильные защитные группы хорошо известны в данной области техники и включают в себя группы, подробно описанные в работе *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Примеры пригодных гидроксильных защитных групп включают в себя, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, ацетиловые, бензиловые), аллиловые эфиры, простые эфиры, силиловые эфиры, алкиловые эфиры, арилалкиловые эфиры, бензиловые эфиры и алкоксиалкиловые эфиры. Примеры таких сложных эфиров включают в себя формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают в себя формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, *p*-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалоат (триметилацетил), кротонат, 4-метокси-кротонат, бензоат, *p*-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-фторенилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и *p*-нитробензил. Примеры таких силиловых эфиров включают в себя триметилсилил, триэтилсилил, *t*-бутилдиметилсилил, *t*-бутилдифенилсилил, триизопропилсилил и другие триалкилсилиловые эфиры. Алкиловые эфиры включают в себя метиловые, бензиловые, *p*-метоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, *t*-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбонильные эфиры или их производные. Алкоксиалкиловые эфиры включают в себя ацетали, такие как метоксиметиловый, метилтиометиловый, (2-метоксиэтокси)метиловый, бензилоксиметиловый, бета-(триметилсилил)этоксиметиловый и тетрагидропираниловый эфиры. Примеры арилалкиловых эфиров включают в себя бензил, *p*-метоксибензил (MPM), 3,4-диметоксибензил, *O*-нитробензил, *p*-нитробензил, *p*-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, *p*-цианобензил и 2- и 4-пиколил.

Аминозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают в себя группы, подробно описанные в работе *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Пригодные аминозащитные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, аралкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и тому подобное. Примеры таких групп включают в себя *t*-бутилоксикарбонил (Boc), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксокарбонил (Cbz), аллил, фталимид, бензил (Bn), диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)этил (Dmb), 1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутил (ivDde), фторенилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и тому подобное.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение также относится к

синтетическим пептидам - промежуточным продуктам представленных в данном документе аналогов РУУ. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт-полипептид согласно данному изобретению представляет собой выделенный полипептид, содержащий любую аминокислотную последовательность из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 или SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, в котором по меньшей мере одна аминокислота ковалентно связана с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт-полипептид согласно данному изобретению представляет собой выделенный полипептид, содержащий любую аминокислотную последовательность из последовательностей от SEQ ID NO: 101 до SEQ ID NO: 181 или SEQ ID NO: 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 280 и 281, в котором по меньшей мере одна аминокислота ковалентно связана со спейсером, как определено в данном документе, при этом спейсер дополнительно ковалентно связан с защитной группой или атомом водорода. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт-полипептид содержит остаток лизина, связанный с защитной группой через аминогруппу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина ковалентно связан с Alloc или ivDde. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт-полипептид содержит остаток аспарагиновой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток аспарагиновой кислоты ковалентно связан с аллильной группой. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт-полипептид содержит остаток глутаминовой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток глутаминовой кислоты ковалентно связан с аллильной группой.

Иллюстративные промежуточные продукты-полипептиды

Соединения согласно данному изобретению можно получать или выделять в общем синтетическими и/или полусинтетическими способами, известными специалистам в данной области техники для аналогичных соединений, и способами, подробно описанными в примерах, приведенных ниже.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение также относится к синтетическим пептидам - промежуточным продуктам представленных в данном документе аналогов РУУ. В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт-полипептид согласно данному изобретению представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 390:

$X_0PX_2PX_4X_5PX_7X_8X_9X_{10}SPX_{13}X_{14}X_{15}X_{16}RX_{18}X_{19}X_{20}DX_{22}X_{23}HX_{25}X_{26}X_{27}WLTRX_{32}RX_{34}-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 390), или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X_0 отсутствует или представляет собой К;

X_2 представляет собой К;

X_4 представляет собой Е или К;

X_5 представляет собой А или К;

X_7 представляет собой G или K

X_8 представляет собой E, K или k;

X_9 представляет собой D или K;

X_{10} представляет собой A или K;

X_{13} представляет собой E или K;

X_{14} представляет собой E или K;

X_{15} представляет собой L или W;

X_{16} представляет собой D, E, K, N, Q, S, T, α -метилсерин или гомосерин;

X_{18} представляет собой K или Y;

X_{19} представляет собой K или Y;

X_{20} представляет собой A, D, E, K, k или Dar;

X_{22} представляет собой A, D, K или L;

X_{23} представляет собой K или R;

X_{25} представляет собой K или Y;

X_{26} представляет собой E, K или L;

X_{27} представляет собой K или N;

X_{32} представляет собой K или Q;

X_{34} представляет собой F, y, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β -гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X_0 , X_2 , X_4 , X_5 , X_7 , X_8 , X_{13} , X_{20} , X_{23} , X_{25} , X_{27} или X_{32} представляют собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с защитной группой или со спейсером, необязательно связанным с защитной группой, и

при этом, если X_8 или X_{20} представляют собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с защитной группой или со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{15} представляет собой L, то X_{22} представляет собой A.

В некотором варианте осуществления, если X_{16} представляет собой N, то X_{20} не представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления, если X_8 представляет собой E, то X_5 представляет собой K и X_{20} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления X_{15} представляет собой W.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_0 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления X_0 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_0

вариантах осуществления X_{25} представляет собой К, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{25} представляет собой К, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{25} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{26} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{26} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{26} представляет собой L.

В некоторых вариантах осуществления X_{27} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{27} представляет собой К, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{27} представляет собой К, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{27} представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой К, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой К, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой y. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 3-пиридинилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-пиридинилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-карбоксифенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-фторфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой 4-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилфенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомофенилаланин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой β -гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой гомотирозин. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилтирозин.

В некоторых вариантах осуществления промежуточный продукт-полипептид согласно данному изобретению представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: SEQ ID NO: 394:

PKPEX₅PGX₈DASPX₁₃EWX₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 394), или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X_5 представляет собой A или K;

X_8 представляет собой E, K или k;

X_{13} представляет собой E или K;

X_{16} представляет собой D, E, K или N;

X_{20} представляет собой A, D, E, K или k,

X_{22} представляет собой A или L;

X_{34} представляет собой F или N-метилтирозин;

при этом, если X_5 , X_8 , X_{13} или X_{20} представляют собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с защитной группой или со спейсером, необязательно связанным с защитной группой, и

при этом, если X_8 или X_{20} представляют собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с защитной группой или со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некотором варианте осуществления, если X_{16} представляет собой N, то X_{20} не представляет собой A.

В некоторых вариантах осуществления, если X_8 представляет собой E, то X_5 представляет собой K и X_{20} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_5 представляет собой K, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой k. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой k, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой k, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой A. В некоторых

вариантах осуществления X_{20} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой k. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой k, ковалентно связанный с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой k, ковалентно связанный со спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

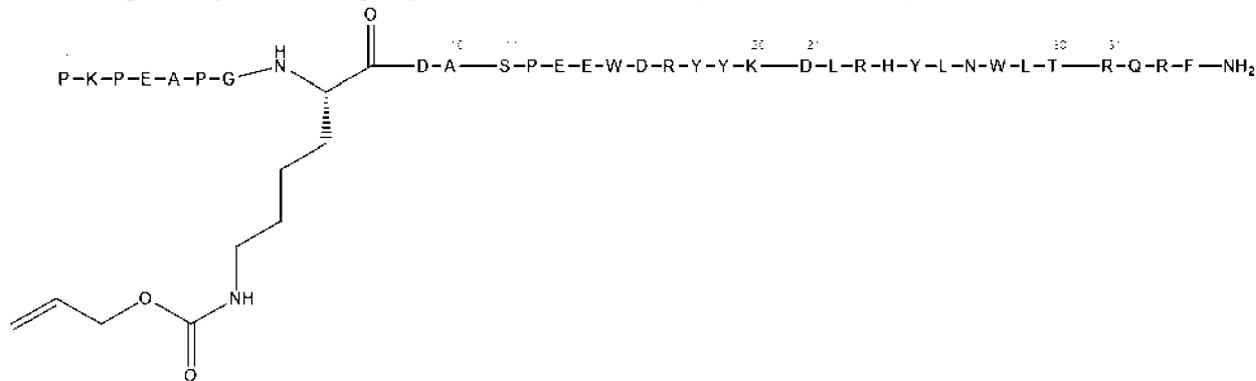
В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{22} представляет собой L.

В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_{34} представляет собой N-метилтирозин.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид согласно данному изобретению содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих пептидов, перечисленных в таблицах 9, 10, 11 и 12.

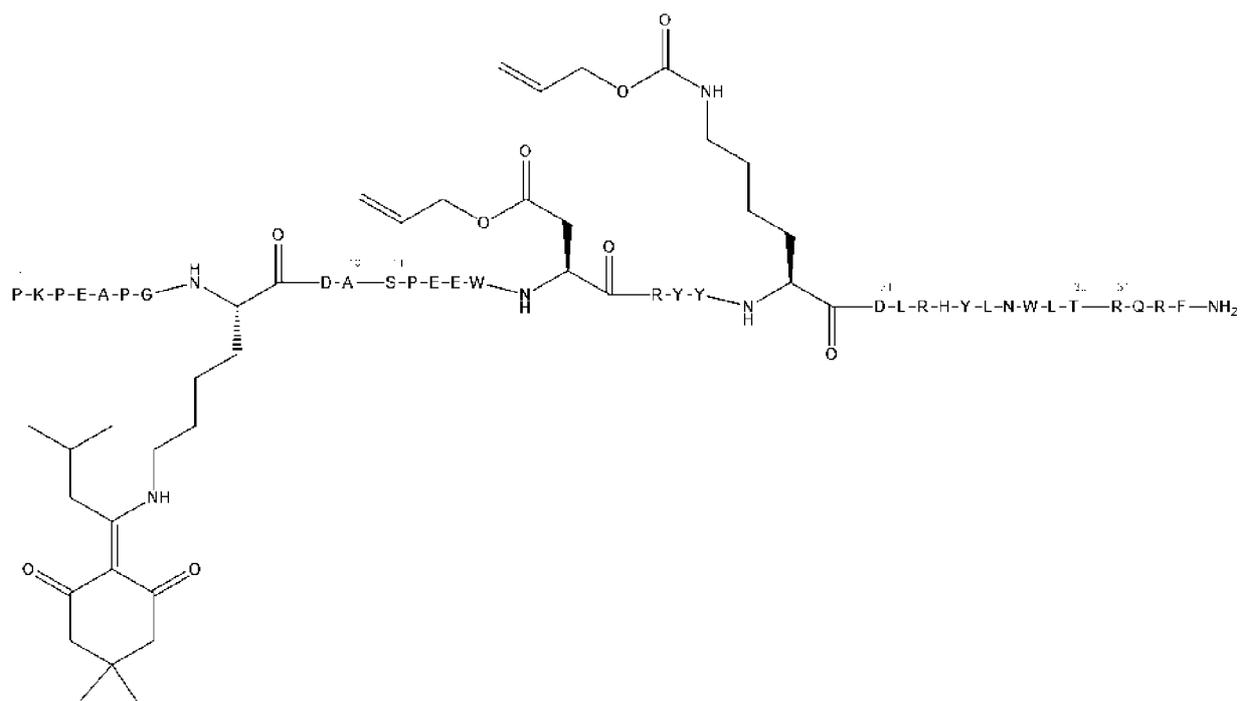
Таблица 9: иллюстративные полипептиды - промежуточные продукты последовательностей SEQ ID NO: 24, 42 и 43.

Промежуточный продукт соединения A24 (SEQ ID NO: 24):



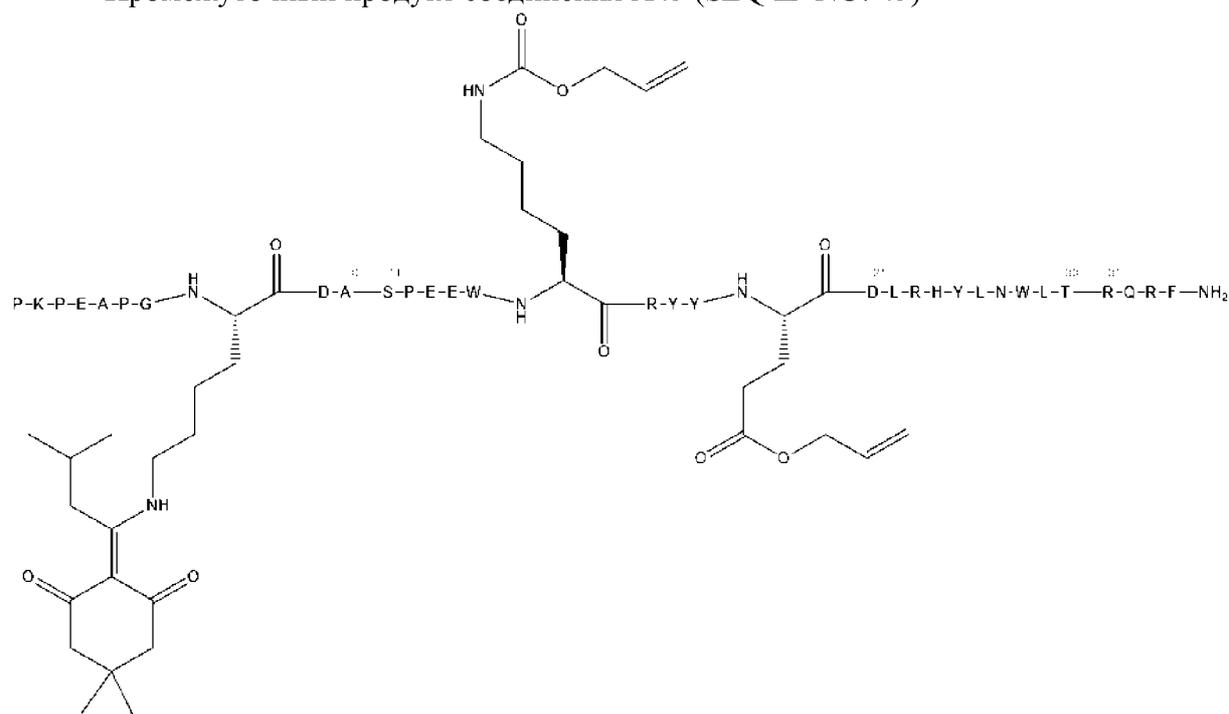
SEQ ID NO: 524 (F24)

Промежуточный продукт соединения A42 (SEQ ID NO: 42):



SEQ ID NO: 742 (H42)

Промежуточный продукт соединения A43 (SEQ ID NO: 43)



SEQ ID NO: 743 (H43)

Таблица 10: соединение A24 и его иллюстративные промежуточные продукты-полипептиды

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
A24	PKPEAPGK(γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWDRYYKDLRHYLNWLTRQRF-	SEQ ID NO: 24

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
	(NH ₂)	
D24	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu)DASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 324
E24	PKPEAPGK(γ Glu)DASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 424
B24	PKPEAPGKDASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 124
F24	PKPEAPGK(alloc)DASPEEWDRYYKDLRHLYLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 524

Примечания:

alloc=аллилоксикарбонильная защитная группа

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен пептид - промежуточный продукт соединения A24 (SEQ ID NO: 24). В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A24 содержит по меньшей мере одну аминокислоту, ковалентно связанную с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A24 содержит остаток лизина, связанный с защитной группой через аминогруппу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина ковалентно связан с Alloc или ivDde. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A24 содержит остаток аспарагиновой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток аспарагиновой кислоты ковалентно связан с аллильной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A24 содержит остаток глутаминовой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток глутаминовой кислоты ковалентно связан с аллильной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A24 содержит по меньшей мере одну аминокислоту, ковалентно связанную со спейсером, как определено в данном документе, при этом спейсер дополнительно ковалентно связан с защитной группой или атомом водорода. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен пептид - промежуточный продукт, указанный в таблице 10, приведенной выше. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 324. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 424. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 524.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен способ получения соединений согласно данному изобретению, таких как соединение A24 (SEQ ID NO:24), включающий в себя этап ацилирования полипептидов - промежуточных продуктов, таких как соединение D24 (SEQ ID NO:324), с помощью следующей активированной ацильной группы $(LG)CO(CH_2)_{ZZ}CO_2H$, где ZZ равен от 14 до 22 и LG является уходящей группой, как определено в данном документе, как проиллюстрировано ниже на схеме 1:

Схема 1:

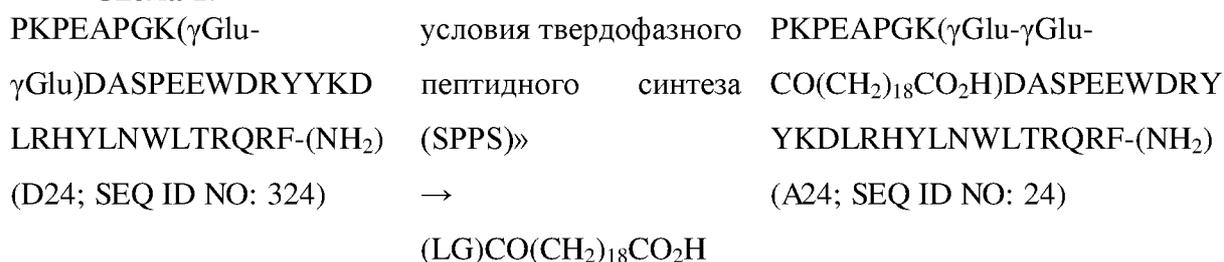


Таблица 11: Соединение A42 и его иллюстративные промежуточные продукты-полипептиды

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
A42	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWD*RYYK*DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 42
D42	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu)DASPEEWD*RYYK*DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 342
E42	PKPEAPGK(γ Glu)DASPEEWD*RYYK*DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 442
C42	PKPEAPGKDASPEEWD*RYYK*DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 242
F42	PKPEAPGK(ivDde)DASPEEWD*RYYK*DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 542
G42	PKPEAPGK(ivDde)DASPEEWD RYYK DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 642
H42	PKPEAPGK(ivDde)DASPEEWD(allyl)RYYK(alloc)DLRHYLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 742

Примечания:

каждая из пар K* и D* представляет собой ковалентную амидную связь, полученную из амино-боковой цепи K* и карбокси-боковой цепи D* (с потерей молекулы воды).

allos=аллилоксикарбонильная защитная группа

allyl=аллил (CH₂=CH-CH₂-) защитная группа

ivDde=1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильная защитная группа

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен пептид - промежуточный продукт соединения A42 (SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A42 содержит по меньшей мере одну аминокислоту, ковалентно связанную с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A42 содержит остаток лизина, связанный с защитной группой через аминогруппу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина ковалентно связан с Allos или ivDde. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A42 содержит остаток аспарагиновой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток аспарагиновой кислоты ковалентно связан с аллильной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A42 содержит остаток глутаминовой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток глутаминовой кислоты ковалентно связан с аллильной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A42 содержит по меньшей мере одну аминокислоту, ковалентно связанную со спейсером, как определено в данном документе, при этом спейсер дополнительно ковалентно связан с защитной группой или атомом водорода. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен пептид - промежуточный продукт, указанный в таблице 11, приведенной выше. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 442. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 242. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 542. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 642. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 742.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен способ

получения соединений согласно данному изобретению, таких как соединение A42 (SEQ ID NO: 42), включающий в себя этап ацилирования полипептидов - промежуточных продуктов, таких как соединение D42 (SEQ ID NO: 342), с помощью следующей активированной ацильной группы $(LG)CO(CH_2)_{ZZ}CO_2H$, где ZZ равен от 14 до 22 и LG является уходящей группой, как определено в данном документе, как проиллюстрировано ниже на схеме 2:

Схема 2:

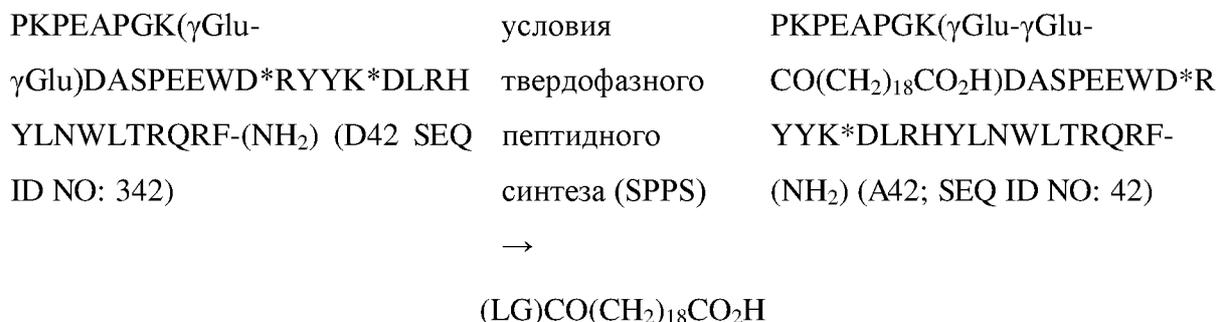


Таблица 12: Соединение A43 и его иллюстративные промежуточные продукты-полипептиды

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
A43	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)DASPEEWD*RYEK*DLRH YLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 43
D43	PKPEAPGK(γ Glu- γ Glu)DASPEEWD*RYEK*DLRH YLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 343
E43	PKPEAPGK(γ Glu)DASPEEWD*RYEK*DLRH YLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 443
C43	PKPEAPGKDASPEEWD*RYEK*DLRH YLNWLTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 243
F43	PKPEAPGK(ivDde)DASPEEWD*RYEK*DLRH YLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 543
G43	PKPEAPGK(ivDde)DASPEEWDKRYEKDLRH YLNWLTRQRF- (NH ₂)	SEQ ID NO: 643
H43	PKPEAPGK(ivDde)DASPEEWD(alloc)RYEK(allyl)DLRH YLNW LTRQRF-(NH ₂)	SEQ ID NO: 743

Примечания:

каждая из пар K* и E* представляет собой ковалентную амидную связь, полученную из амино-боковой цепи K* и карбокси-боковой цепи E* (с потерей молекулы воды).

alloc=аллилоксикарбонильная защитная группа

allyl=аллил ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$) защитная группа

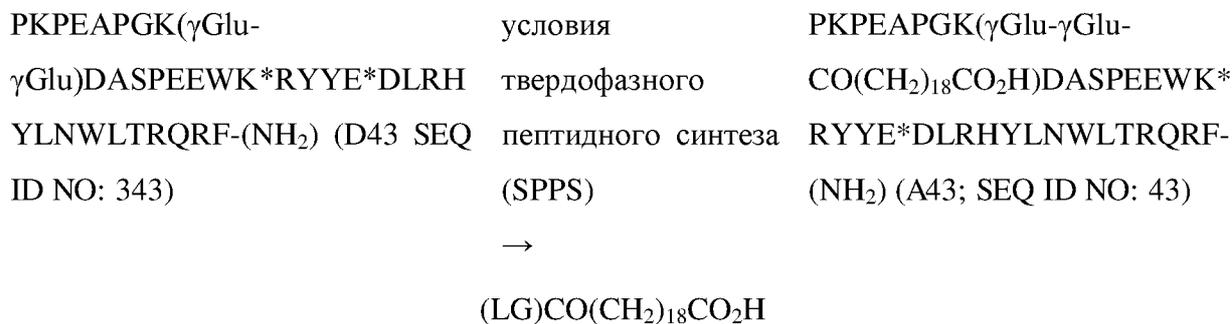
ivDde=1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутильная защитная группа

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен пептид - промежуточный продукт соединения A43 (SEQ ID NO: 43). В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A43 содержит по меньшей мере одну аминокислоту, ковалентно связанную с защитной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A43 содержит остаток лизина, связанный с защитной группой через аминогруппу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина ковалентно связан с Alloc или ivDde. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A43 содержит остаток аспарагиновой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток аспарагиновой кислоты ковалентно связан с аллильной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A43 содержит остаток глутаминовой кислоты, связанный с защитной группой через карбоксильную группу его боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления остаток глутаминовой кислоты ковалентно связан с аллильной группой. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт соединения A43 содержит по меньшей мере одну аминокислоту, ковалентно связанную со спейсером, как определено в данном документе, при этом спейсер дополнительно ковалентно связан с защитной группой или атомом водорода. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен пептид - промежуточный продукт, указанный в таблице 12, приведенной выше. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 443. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 543. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 643. В некоторых вариантах осуществления пептид - промежуточный продукт представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 743.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен способ получения соединений согласно данному изобретению, таких как соединение A43 (SEQ ID NO: 43), включающий в себя этап ацилирования полипептидов - промежуточных продуктов, таких как соединение D43 (SEQ ID NO: 343), с помощью следующей

активированной ацильной группы $(LG)CO(CH_2)_{ZZ}CO_2H$, где ZZ равен от 14 до 22 и LG является уходящей группой, как определено в данном документе, как проиллюстрировано ниже на схеме 3:

Схема 3:



Способы применения

Согласно другому варианту осуществления данное изобретение относится к способу лечения метаболического заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в лечении, включающему в себя предоставление субъекту эффективного количества полипептида - аналога PYY согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции. Метаболические заболевания или нарушения включают в себя сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2 и ожирение. Дополнительно данное изобретение относится к способу, вызывающему потерю веса у субъекта, включительно с субъектом-диабетиком, включающему в себя предоставление субъекту эффективного количества полипептида - аналога PYY согласно данному изобретению. В определенных вариантах осуществления данное изобретение относится к способам лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен способ лечения ожирения у субъекта-человека, обеспечивающий потерю веса у субъекта-человека или подавление аппетита у субъекта-человека, включающий в себя введение субъекту любого из полипептидов, описанных в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей любой из полипептидов, описанных в данном документе, или устройства осмотической доставки, содержащего любой из полипептидов, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен способ лечения сахарного диабета у субъекта-человека, включающий в себя введение субъекту любого из полипептидов, описанных в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей любой из полипептидов, описанных в данном документе, или устройства осмотической доставки, содержащего любой из полипептидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сахарный диабет представляет собой сахарный диабет типа 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сахарный диабет представляет собой сахарный диабет типа 2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у субъекта-человека,

включающий в себя введение субъекту любого из полипептидов, описанных в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей любой из полипептидов, описанных в данном документе, или устройства осмотической доставки, содержащего любой из полипептидов, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен способ лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у субъекта-человека, включающий в себя введение субъекту любого из полипептидов, описанных в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей любой из полипептидов, описанных в данном документе, или устройства осмотической доставки, содержащего любой из полипептидов, описанных в данном документе.

Полипептиды - аналоги РУУ согласно данному изобретению особенно полезны для лечения сахарного диабета, при этом способ включает в себя введение субъекту-диабетику эффективного количества полипептида - аналога РУУ. В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для лечения субъекта с сахарным диабетом типа 1 или типа 2 для контроля или снижения концентраций глюкозы в крови у субъекта, при этом уровни глюкозы в крови можно мониторировать или приближенно оценивать на основании измеренных концентраций гликированного гемоглобина в крови (гемоглобин A1c - HbA1c).

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для лечения субъекта, имеющего сахарный диабет типа 1;

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для лечения субъекта, имеющего сахарный диабет типа 2;

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для лечения ожирения; и

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для обеспечения потери веса субъекта, например, субъекта-диабетика,

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП),

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ),

при этом полипептид - аналог РУУ, применяемый согласно п. (i), (ii), (iii), (iv), (v) или (vi), содержит любой выделенный полипептид, описанный в данном документе, включительно с полипептидами, представленными любой из консенсусных последовательностей от SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 78, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ, применяемый согласно п. (i), (ii), (iii), (iv), (v) или (vi), содержит любой выделенный полипептид, описанный в данном документе, включительно с полипептидами, выбранными из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 13, 24, 42 и 43, или его фармацевтически

вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ применяют для лечения субъекта, имеющего НАСГ, при этом выделенный полипептид имеет последовательность согласно SEQ ID NO: 42, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ применяют для лечения субъекта, имеющего НАСГ, при этом выделенный полипептид имеет последовательность согласно SEQ ID NO: 43, или его фармацевтически приемлемую соль.

Определенные полипептиды - аналоги РУУ согласно данному изобретению, хотя и способны вызывать анорексические эффекты и эффекты снижения веса при введении в комбинации с агонистом рецептора ГПП-1, могут вызывать дозозависимые орексигенные эффекты и эффекты увеличения веса при введении отдельно. Это свойство компонентов согласно данному изобретению полезно при лечении различных истощающих нарушений. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению применяют для лечения нервной анорексии, саркопении, старческой астении, кахексии и тому подобного. В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ представляет собой SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления аналог РУУ представляет собой SEQ ID NO: 24.

При употреблении в контексте данного документа термины «пациент» или «субъект» относятся к грызуну или животному, предпочтительно - к млекопитающему, и наиболее предпочтительно - к человеку.

Комбинации

В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению составлен в виде фармацевтического состава в комбинации со вторым агентом. В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению составлен в виде фармацевтического состава в комбинации со вторым агентом, при этом второй агент представляет собой инкретиновый миметик. В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ согласно данному изобретению составлен в виде фармацевтического состава в комбинации со вторым агентом, при этом второй агент представляет собой инсулинотропное соединение.

Фраза «инкретиновые миметики» при употреблении в контексте данного документа включает в себя, но не ограничивается ими, пептид ГПП-1; ГПП-1 (7-36); агонисты рецептора ГПП-1; пептидные производные ГПП-1; пептидные аналоги ГПП-1; эксенатид; эксенатид, имеющий аминокислотную последовательность эксендина-4 (встречающаяся в природе форма эксенатида; эксенатид-LAR; ликсисенатид; лираглутид; семаглутид; дулаглутид; альбиглутид; таспоглутид; тирцепатид (LY3298176 от Eli Lilly или Y-(Aib)-EGTFTSDYSI-(Aib)-LDKIAQ-[диацид-гамма-Glu-(AEEA)₂-Lys]-AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂) SEQ ID NO: 805); глюкагон, а также его пептидные аналоги и его пептидные производные; глюкагоноподобный полипептид-2 (ГПП-2); РУУ, а также его пептидные аналоги и его пептидные производные; РУУ(3-36); оксинтомодулин, а также его пептидные аналоги и его пептидные производные); амилин, а также его пептидные аналоги и его пептидные производные; и гастроингибиторный

пептид (ГИП). Инкретиновые миметики также указаны в данном документе как «инсулинотропные пептиды». Инкретиновые миметики, которые нацелены на рецептор ГПП-1, также известны в литературе как «агонисты рецептора ГПП-1» или «агонисты ГПП-1», при этом оба данных термина употребляются в данном документе взаимозаменяемо.

Некоторые варианты осуществления данного изобретения включают в себя применение описанного в данном документе полипептида - РУУ согласно данному изобретению в комбинации со вторым терапевтическим агентом, таким как второй полипептид, такой как, в качестве неограничивающего примера, инсулинотропные пептиды. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую полипептид - аналог РУУ в комбинации со вторым агентом, применяют для лечения сахарного диабета типа 2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая любой из выделенных полипептидов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая любой из выделенных полипептидов, как описано в данном документе, и дополнительно содержащая второй полипептид. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид представляет собой аналог глюкагона. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид представляет собой аналог амилина. В предпочтительном варианте осуществления второй полипептид представляет собой агонист рецептора ГПП-1.

Термин «ГПП-1» относится к полипептиду, глюкагоноподобному пептид-1(7-36)-амиду - пептидному гормону, состоящему из 30 аминокислотных остатков, высвобождающемуся из L-клеток кишечника после потребления питательных веществ. ГПП-1 имеет аминокислотную последовательность (NAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂), SEQ ID NO: 801. ГПП-1 представляет собой регуляторный пептид, который связывается с внеклеточной областью рецептора ГПП-1 (ГПП-1R, англ. «GLP-1R») - рецептора, сопряженного с G-белком, на β-клетке и посредством активности аденилилциклазы и выработки цАМФ стимулирует инсулиновый ответ на питательные вещества, которые всасываются из кишечника [Baggio 2007, “Biology of incretins: GLP-1 and GIP,” *Gastroenterology*, vol. 132 (6): 2131-57; Holst 2008, “The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus,” *Mol Cell Endocrinology*, vol. 297 (1-2): 127-36]. Эффект агонизма ГПП-1R является множественным. ГПП-1 поддерживает гомеостаз глюкозы путем усиления эндогенной глюкозозависимой секреции инсулина, делая β-клетки глюкозокомпетентными и чувствительными к ГПП-1, подавляя высвобождение глюкагона, восстанавливая секрецию инсулина первой и второй фазы, замедляя опорожнение желудка, уменьшая потребление пищи и увеличивая чувство сытости [Holst 2008 *Mol. Cell Endocrinology*; Kjemis 2003 “The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects,” *Diabetes*, vol. 52 (2): 380-86; Holst 2013 “Incretin hormones and the satiation signal,”

Int J Obes (Lond), vol. 37 (9): 1161-69; Seufert 2014, “The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems,” Diabetes Obes Metab, vol. 16 (8): 673-88]. Учитывая способ действия ГПП-1, риск гипогликемии является минимальным.

Глюкагоноподобный пептид-1(7-36)-амид (ГПП-1) представляет собой пептидный гормон, состоящий из 30 аминокислотных остатков, высвобождающийся из L-клеток кишечника после потребления питательных веществ. Он потенцирует индуцированную глюкозой секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, увеличивает экспрессию инсулина, ингибирует апоптоз бета-клеток, способствует неогенезу бета-клеток, уменьшает секрецию глюкагона, задерживает опорожнение желудка, способствует насыщению и увеличивает периферическую утилизацию глюкозы. Эти множественные эффекты вызвали большой интерес к открытию длительно действующих агонистов рецептора ГПП-1 (ГПП-1Р) для лечения сахарного диабета типа 2. Термин «эксенатид» при употреблении в контексте данного документа включает в себя, но не ограничивается ими, эксенатид, эксенатид, имеющий аминокислотную последовательность (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂), SEQ ID NO: 802, нативный эксендин-4, пептиды эксенатида, аналоги пептидов эксенатида и производные пептидов эксенатида.

Эндогенный ГПП-1 высвобождается из кишечника в ответ на потребление питательных веществ. После приема пищи и ее переваривания в просвете кишечника появляются углеводы и жиры, которые стимулируют так называемый инкретиновый эффект - высвобождение инкретинов, таких как ГПП-1, из L-клеток кишечника. Высвобожденный ГПП-1 нацелен на поджелудочную железу, где он усиливает секрецию инсулина «глюкозозависимым образом». Другими словами, данный опосредованный ГПП-1 эффект на инсулин сохраняется при высоком уровне глюкозы, но безопасно рассеивается при падении уровня глюкозы. Следовательно, активность ГПП-1 саморегулируется для снижения риска гипогликемии (состояния, при котором уровень глюкозы падает до опасно низкого уровня). Поскольку ГПП-1 имеет короткий период полужизни ($t_{1/2}$), составляющий меньше чем пять минут, данный эндогенный пептид с коротким сроком жизни не пригоден для применения в качестве терапевтического агента.

Были разработаны синтетические аналоги ГПП-1 с более длительным периодом полужизни, которые аналогичным образом усиливают секрецию инсулина глюкозозависимым образом, как эндогенный ГПП-1, для применения при лечении сахарного диабета типа 2 и для обеспечения потери веса.

Многочисленные агонисты рецептора ГПП-1 (например, производные пептида ГПП-1 и его аналоги), демонстрирующие инсулинотропное действие, известны в данной области техники (см., например, патенты США № 5118666; № № 5120712; № 5512549; № 5545618; № 5574008; № 5574008; № 5614492; № 5958909; № 6191102; № 6268343; № 6329336; № 6451974; № 6458924; № 6514500; № 6593295; № 6703359; № 6706689; № 6720407; № 6821949; № 6849708; № 6849714; № 6887470; № 6887849; № 6903186; №

7022674; № 7041646; № 7084243; № 7101843; № 7138486; № 7141547; № 7144863; и № 7199217), а также в клинических испытаниях (например, таспоглутид и альбиглутид).

Определенные агонисты рецептора ГПП-1, включительно с препаратами Bydureon[®] (эксенатид) от AstraZeneca, г. Кембридж, Великобритания; Trulicity[®] (дулаглутид) от Eli Lilly and Co., г. Индианаполис, штат Индиана, США; и Victoza[®] (лираглутид), Ozempic[®] (семаглутид для инъекций) и Rybelsus[®] (семаглутид для перорального применения) от Novo Nordisk A/S, Багсвэрд, Дания, были одобрены многочисленными регулирующими органами, включительно с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA), для лечения пациентов, страдающих от сахарного диабета типа 2. Данные коммерчески доступные агонисты рецептора ГПП-1 были разработаны и составлены в виде фармацевтических составов для инъекционного и/или перорального введения пациентам. Однако степень соблюдения пациентами схем приема инъекционных и пероральных препаратов для лечения сахарного диабета типа 2, как известно, низкая, что не позволяет многим пациентам полностью и надолго реализовать терапевтический потенциал агонистов рецептора ГПП-1. Многие пациенты пропускают или прекращают периодическое самостоятельное введение предписанных инъекционных и пероральных агонистов рецептора ГПП-1 и, следовательно, не могут эффективно лечить и контролировать у себя состояние заболевания сахарного диабета типа 2.

Было обнаружено, что полипептиды - аналоги РУУ согласно данному изобретению в комбинации с агонистами рецептора ГПП-1 обеспечивают эффективность, подобную таковой от бариатрической хирургии, для снижения веса. Результаты наблюдений, указывающие на то, что улучшение гликемического контроля после обходного желудочного анастомоза по Ру (ОЖАР, англ. «RYGB») у пациентов с ожирением или с СД2 предшествует потере веса, наблюдаемой после ОЖАР, предполагает, что перестройка кишечника хирургическим путем приводит к физиологическим адаптациям, выходящим за рамки тех, которые обусловлены только потерей веса. Действительно, ОЖАР приводит к усилению постпрандиальной секреции ГПП-1 и РУУ, оба из которых высвобождаются из L-клеток, выстилающих дистальный отдел кишечника. Кишечные пептидные гормоны ГПП-1 и пептид тирозин-тирозин (РУУ) играют роль в энергетическом балансе всего организма посредством нескольких перекрывающихся биологических реакций на поступление энергии. Эти реакции, главным образом, включают в себя усиление индуцированной глюкозой секреции инсулина, ингибирование опорожнения желудка, индуцирование чувства сытости и ингибирование приема пищи.

Соответственно, комбинации полипептида - аналога РУУ согласно данному изобретению вместе с агонистом рецептора ГПП-1 подходят для лечения заболеваний и нарушений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора ГПП-1 представляет собой обладающий длительным действием агонист рецептора ГПП-1.

Оксинтомодулин представляет собой встречающийся в природе пептидный

гормон, состоящий из 37 аминокислот, который выявляется в толстой кишке, и, как было обнаружено, способен подавлять аппетит и способствует потере веса (Wynne K, et al., *Int J Obes (Lond)* 30 (12): 1729-36 (2006)). Последовательности оксинтомодулина, а также его пептидных аналогов и его пептидных производных, известны в данной области техники (например, Bataille D, et al., *Peptides* 2 (Suppl 2): 41-44 (1981); и патентные публикации США № 2005/0070469 и № 2006/0094652).

Гастроингибиторный пептид (ГИП, англ. «GIP») представляет собой инсулинотропный пептидный гормон (Efendic, S., et al., *Horm Metab Res.* 36: 742-6 (2004)) и секретируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и тощей кишки в ответ на поглощенные жиры и углеводы, которые стимулируют поджелудочную железу секретировать инсулин. ГИП циркулирует в качестве биологически активного пептида, состоящего из 42 аминокислот. ГИП также известен как глюкозозависимый инсулинотропный белок. ГИП представляет собой регуляторный пептид желудочно-кишечного тракта, состоящий из 42 аминокислот, который стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в присутствии глюкозы (Tseng, C., et al., *PNAS* 90: 1992-1996 (1993)). Последовательность ГИП, а также его пептидные аналоги и пептидные производные известны в данной области техники (e.g., Meier J. J., *Diabetes Metab Res Rev.* 21 (2): 91-117 (2005); и Efendic S., *Horm Metab Res.* 36 (11-12): 742-6 (2004)).

Глюкагон представляет собой пептидный гормон, вырабатываемый альфа-клетками поджелудочной железы, который повышает концентрацию глюкозы в крови. Его действие противоположно таковому инсулина, который снижает концентрацию глюкозы. Поджелудочная железа вырабатывает глюкагон, когда концентрация глюкозы в крови падает слишком низко. Глюкагон стимулирует печень преобразовывать запасенный гликоген в глюкозу, которая поступает в кровоток. Уровни глюкозы в крови стимулируют высвобождение инсулина. Инсулин позволяет глюкозе проникать внутрь и использоваться инсулин-зависимыми тканями. Следовательно, глюкагон и инсулин являются частью системы обратной связи, которая удерживает уровень глюкозы в крови на стабильный уровне.

Амилин человека, или островковый амилоидный полипептид (ОАП, англ. «IAPP»), представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 37 аминокислотных остатков. Амилин секретируется совместно с инсулином из β -клеток поджелудочной железы в соотношении около 100 : 1 (инсулин : амилин). Предшественник островкового амилоидного полипептида (т. е. про-ОАП, англ. «pro-IAPP») вырабатывается в β -клетках поджелудочной железы в виде пропептида, состоящего из 67 аминокислот и имеющего массу в 7404 Дальтон, который подвергается посттрансляционным модификациям, включительно с протеазным расщеплением, для образования амилина, состоящего из 37 аминокислотных остатков. Потеря функции β -клеток, которая происходит рано у пациентов с сахарным диабетом типа 1 и может произойти поздно у пациентов с сахарным диабетом типа 2, приводит к дефициту секреции инсулина и амилина.

Амилин функционирует как часть эндокринной поджелудочной железы - тех клеток внутри поджелудочной железы, которые синтезируют и секретируют гормоны. Амилин способствует контролю гликемии; он секретируется из островков поджелудочной железы в кровоток и выводится посредством расщепления пептидазами в почках. Метаболическая функция амилина хорошо охарактеризована как ингибирование появления питательных веществ, таких как глюкоза, в плазме крови. Следовательно, он функционирует как синергический партнер инсулина - пептида, который регулирует уровень глюкозы в крови и координирует распределение и усвоение глюкозы организмом. Роль инсулина в организме заключается, помимо прочего, в предотвращении слишком высокого повышения уровня глюкозы в крови, особенно после приема пищи.

Считается, что амилин играет роль в регуляции гликемии, замедляя опорожнение желудка и способствуя насыщению (т. е. ощущению сытости), тем самым предотвращая постпрандиальные (т. е. происходящие после приема пищи) скачки уровня глюкозы в крови. Общий эффект заключается в замедлении скорости появления глюкозы в крови после приема пищи. Амилин также снижает секрецию глюкагона поджелудочной железой. Роль глюкагона в организме заключается, помимо прочего, в предотвращении падения уровня глюкозы в крови до слишком низкого уровня. Это важно, поскольку некоторые пациенты с сахарным диабетом типа 1, например, склонны к секреции избыточного количества глюкагона, повышающего уровень глюкозы в крови, сразу после приема пищи.

По многим причинам амилин человека, имеющий период полужизни в сыворотке крови, составляющий около 13 минут, не подходит для применения в качестве терапевтического агента. Вместо этого был разработан прамлинтид (Symlin®, разработанный компанией Amylin Pharmaceuticals, Inc., г. Сан-Диего, штат Калифорния, США, и продаваемый AstraZeneca plc, г. Кембридж, Великобритания) как синтетический аналог амилина человека для лечения пациентов с сахарным диабетом типа 1 или типа 2, которые используют инсулин в связи с приемом пищи, но не могут достичь желаемого контроля гликемии, несмотря на оптимальную инсулинотерапию. Прамлинтид отличается от амилина человека по 3 из 37 аминокислот, содержащихся в нем. Данные модификации обеспечивают прамлинтиду более длительный период полужизни, составляющий около 48 минут у человека, и снижают его склонность к агрегации, характерную для амилина человека. Другие аналоги амилина человека описаны, например, в заявке на патент США № 16/598915 (соответствует международной PCT-заявке № PCT/US2019/055696), обе поданы 10 октября 2019 года.

Доставка посредством имплантации

В некоторых вариантах осуществления представлено устройство осмотической доставки, как описано в данном документе, содержащее любой из обладающих длительным действием полипептидов - аналогов РУУ, как описано в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую любой из обладающих длительным действием полипептидов - аналогов РУУ.

В некоторых вариантах осуществления устройство осмотической доставки включает в себя непроницаемый резервуар, содержащий внутреннюю и внешнюю поверхности и первый и второй открытые концы; полупроницаемую мембрану, герметично присоединяющуюся к первому открытому концу резервуара; осмотический двигатель внутри резервуара, примыкающий к полупроницаемой мембране; поршень, примыкающий к осмотическому двигателю, при этом поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара, при этом поршень разделяет резервуар на первую камеру и вторую камеру, при этом первая камера содержит осмотический двигатель; фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии, при этом вторая камера содержит фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии и фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии находится в жидкой форме и содержит выделенный полипептид; и регулятор диффузии, вставленный во второй открытый конец резервуара, при этом регулятор диффузии примыкает к фармацевтическому составу лекарственного препарата в виде суспензии.

Имплантируемое устройство осмотической доставки, как правило, включает в себя резервуар, имеющий по меньшей мере одно отверстие, через которое доставляется фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии. Фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии может храниться в резервуаре. В предпочтительном варианте осуществления имплантируемое устройство доставки лекарственного препарата представляет собой устройство осмотической доставки, в котором доставка лекарственного препарата выполняется посредством осмоса. Уже описаны некоторые устройства осмотической доставки и их составные части, например, устройство доставки DUROS® или аналогичные устройства (см., например, патенты США № 5609885; № 5728396; № 5985305; № 5997527; № 6113938; № 6132420; № 6156331; № 6217906; № 6261584; № 6270787; № 6287295; № 6375978; № 6395292; № 6508808; № 6544252; № 6635268; № 6682522; № 6923800; № 6939556; № 6976981; № 6997922; № 7014636; № 7207982; и № 7112335; № 7163688; заявки на патент США № 2005/0175701, 2007/0281024, 2008/0091176 и 2009/0202608).

Устройство осмотической доставки, как правило, состоит из цилиндрического резервуара, который содержит осмотический двигатель, поршень и фармацевтический состав лекарственного препарата. Резервуар закрыт с одного конца полупроницаемой мембраной с контролируемой скоростью потока, а с другого конца - регулятором диффузии, через который фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии высвобождается из резервуара с лекарственным препаратом. Поршень отделяет фармацевтический состав лекарственного препарата от осмотического двигателя и использует уплотнение для предотвращения попадания воды из отсека осмотического двигателя в резервуар с лекарственным препаратом. Регулятор диффузии предназначен, в сочетании с фармацевтическим составом лекарственного препарата, для предотвращения попадания жидкостей организма в резервуар с препаратом через отверстие.

Устройство осмотической доставки высвобождает лекарственный препарат с заранее определенной скоростью на основании принципа осмоса. Внеклеточная жидкость поступает в устройство осмотической доставки через полупроницаемую мембрану непосредственно в солевой двигатель, который расширяется для приведения в действие поршня с низкой и равномерной скоростью. Движение поршня выталкивает фармацевтический состав лекарственного препарата через отверстие или выходной порт с заданной скоростью сдвига. В одном варианте осуществления данного изобретения резервуар осмотического устройства заполнен фармацевтическим составом лекарственного препарата в виде суспензии, при этом устройство способно доставлять фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии субъекту в течение длительного периода времени (например, около 1, около 3, около 6, около 9, около 10 и около 12 месяцев) с заранее определенной, терапевтически эффективной скоростью доставки.

Скорость высвобождения лекарственного препарата из устройства осмотической доставки, как правило, доставляет субъекту заранее определенную целевую дозу лекарственного препарата, например, терапевтически эффективная суточная доза доставляется в течение суток; то есть, скорость высвобождения лекарственного препарата из устройства обеспечивает по существу стабильную доставку субъекту препарата в терапевтической концентрации.

Как правило, для устройства осмотической доставки объем камеры для полезного агента, содержащей фармацевтический состав полезного агента, составляет от около 100 мкл до около 1000 мкл, более предпочтительно - от около 120 мкл до около 500 мкл, более предпочтительно - от около 150 мкл до около 200 мкл.

Как правило, устройство осмотической доставки имплантируют в тело субъекта, например, субдермально или подкожно, для обеспечения подкожной доставки лекарственного препарата. Устройство (-а) может (могут) имплантироваться субдермально или подкожно в одну или обе руки (например, во внутреннюю часть, наружную часть или заднюю часть плеча) или в область живота. Предпочтительные участки в области живота находятся под кожей живота в участках ниже ребер и выше линии пояса. Чтобы обеспечить ряд участков для имплантации одного или большего числа устройств осмотической доставки в область живота, брюшную стенку можно разделить на 4 квадранта следующим образом: верхний правый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра ниже правых ребер, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров ниже правых ребер, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра правее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров правее средней линии; нижний правый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра выше линии пояса, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров выше линии пояса, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра правее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров правее средней линии; верхний левый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра ниже левых ребер,

например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров ниже левых ребер, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра левее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров левее средней линии; и нижний левый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра выше линии пояса, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров выше линии пояса, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра левее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров левее средней линии. Такое деление обеспечивает множество доступных участков для имплантации одного или большего числа устройств за один или большее число раз. Имплантация и удаление устройств осмотической доставки, как правило, выполняются медицинскими работниками с применением местной анестезии (например, лидокаина).

Прекращение лечения путем удаления устройства осмотической доставки из субъекта является простым процессом и обеспечивает важное преимущество немедленного прекращения доставки лекарственного препарата субъекту.

Предпочтительно, устройство осмотической доставки имеет отказоустойчивый механизм для предотвращения непреднамеренной избыточной или болюсной доставки лекарственного препарата в такой теоретической ситуации как засорение или закупоривание выходной части (регулятора диффузии), через которую доставляется фармацевтический состав лекарственного препарата. Для предотвращения непреднамеренной избыточной или болюсной доставки лекарственного препарата устройство осмотической доставки сконструировано и изготовлено так, что давление, необходимое для частичного или полного вытеснения или отделения регулятора диффузии из или от резервуара, превышает давление, необходимое для частичного или полного вытеснения или отделения полупроницаемой мембраны в объеме, необходимом для снятия давления в резервуаре. В таком случае давление будет нарастать внутри устройства до тех пор, пока оно не вытолкнет полупроницаемую мембрану на другом конце наружу, тем самым сбрасывая осмотическое давление. Устройство осмотической доставки затем станет статичным и больше не будет доставить фармацевтический состав лекарственного препарата при условии, что поршень герметично прилегает к резервуару.

Дозу и скорость доставки можно выбирать для достижения желаемой концентрации лекарственного препарата в крови, как правило, в течение меньше чем около 6 периодов полужизни лекарственного препарата в теле субъекта после имплантации устройства. Концентрацию лекарственного препарата в крови выбирают так, чтобы обеспечить оптимальный терапевтический эффект лекарственного препарата, избегая при этом нежелательных побочных эффектов, которые могут быть вызваны избыточной концентрацией лекарственного препарата, при этом в то же время избегая пиковых и минимальных концентраций, которые могут вызывать побочные эффекты, связанные с пиковыми и минимальными концентрациями лекарственного препарата в плазме крови.

Фармацевтические составы в виде суспензии можно также применять в инфузионных помпах, например, в осмотических помпах ALZET® (DURECT Corporation,

г. Купертино, штат Калифорния, США), которые представляют собой миниатюрные инфузионные помпы для непрерывного дозированного введения лабораторным животным (например, мышам и крысам).

Способы введения

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя введение полипептида - аналога РУУ согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в лечении, посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя введение полипептида - аналога РУУ согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции, составленной для перорального введения, субъекту, нуждающемуся в лечении.

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя введение полипептида - аналога РУУ согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в лечении, посредством имплантации. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя обеспечение непрерывного введения полипептида - аналога РУУ субъекту, нуждающемуся в лечении, из устройства осмотической доставки. Устройство доставки, такое как устройство осмотической доставки, содержит достаточное количество полипептида - аналога РУУ согласно данному изобретению для непрерывного введения в течение периода времени, составляющего вплоть до 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев или 24 месяцев. Следовательно, непрерывное введение полипептида - аналога РУУ согласно данному изобретению через устройство осмотической доставки исключает ежедневное или многократное в течение суток дозирование коммерчески доступных полипептидов - аналогов РУУ.

По существу стабильная доставка выделенного полипептида - аналога РУУ из устройства осмотической доставки является непрерывной в течение периода введения. В некоторых вариантах осуществления субъект или пациент представляет собой субъекта-человека или пациента-человека.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения период введения составляет, например, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере от около 3 месяцев до около одного года, по меньшей мере от около 4 месяцев до около одного года, по меньшей мере от около 5 месяцев до около одного года, по меньшей мере от около 6 месяцев до около одного года, по меньшей мере от около 8 месяцев до около одного года, по меньшей мере от около 9 месяцев до около одного года, по меньшей мере от около 10 месяцев до около одного года, по меньшей мере от около одного года до около двух лет, по меньшей мере от около двух лет до около трех лет.

В дополнительных вариантах осуществления способы лечения согласно данному изобретению обеспечивают значительное снижение концентрации глюкозы в плазме крови у субъекта натощак после имплантации субъекту устройства осмотической доставки (по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови у субъекта натощак до имплантации устройства осмотической доставки), которое достигается в течение около 7

суток, около 6 суток, около 5 суток, около 4 суток, около 3 суток, около 2 суток, около 1 суток или меньше число суток после имплантации устройства осмотической доставки субъекту. Значительное снижение глюкозы в плазме крови натощак, как правило, является статистически значимым, как показано путем применения соответствующего статистического теста или признано значимым для субъекта практикующим врачом. Значительное снижение глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с базовым уровнем до имплантации, как правило, сохраняется в течение периода введения.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в лечении. Способ включает в себя обеспечение непрерывной доставки лекарственного препарата из устройства осмотической доставки, при этом у субъекта достигается по существу стабильная доставка лекарственного препарата в терапевтических концентрациях. По существу стабильная доставка лекарственного препарата из устройства осмотической доставки непрерывна в течение периода введения, составляющего по меньшей мере около 3 месяцев. Лекарственный препарат имеет известный или определенный период полужизни у типичного субъекта. Люди являются предпочтительными субъектами для реализации данного изобретения на практике. Данное изобретение включает в себя лекарственный препарат, эффективный для лечения заболевания или состояния, а также устройство осмотической доставки, содержащее лекарственный препарат для применения в представленных способах лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в лечении. Преимущества данного изобретения включают в себя смягчение токсичности лекарственных препаратов, связанной с пиками, и минимизацию субоптимальной лекарственной терапии, связанной с минимальными остаточными концентрациями.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по существу стабильная доставка лекарственного препарата в терапевтических концентрациях достигается в течение периода времени, составляющего около 1 месяца, 7 суток, 5 суток, 3 суток или 1 суток после имплантации субъекту устройства осмотической доставки.

В данном изобретении также представлены способ содействия потере веса у субъекта, нуждающегося в этом, способ лечения избыточного веса или ожирения у субъекта, нуждающегося в этом, и/или способ подавления аппетита у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает в себя обеспечение доставки выделенного полипептида - аналоги РУУ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения выделенный полипептид - аналог РУУ непрерывно доставляется из имплантируемого устройства осмотической доставки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения достигается значительная стабильная доставка полипептида - аналога РУУ из устройства осмотической доставки, которая является по существу непрерывной в течение периода введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой человека.

Данное изобретение включает в себя устройство осмотической доставки,

содержащее полипептид - аналог РУУ, для применения в способах согласно данному изобретению у субъекта, нуждающегося в лечении. Субъект может иметь сахарный диабет типа 2. Субъект, нуждающийся в лечении, может иметь базовый уровень HbA1c %, равный больше чем 10,0%, т. е. может быть субъектом с высоким базовым уровнем (ВБУ). Субъект мог ранее не получать лекарственный препарат для лечения сахарного диабета типа 2.

В дополнительных вариантах осуществления способы лечения согласно данному изобретению обеспечивают значительное снижение концентрации глюкозы в плазме крови натощак у субъекта после имплантации субъекту устройства осмотической доставки (по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак у субъекта до имплантации устройства осмотической доставки), которое достигается в течение около 7 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту, в течение около 6 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту, в течение около 5 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту, в течение около 4 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту, в течение около 3 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту, в течение около 2 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту, или в течение около 1 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту. В предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения значительное снижение концентрации глюкозы в плазме крови натощак у субъекта после имплантации устройства осмотической доставки по сравнению с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак у субъекта до имплантации устройства достигается в течение около 2 суток или меньше, предпочтительно - в течение около 1 суток или меньше после имплантации устройства осмотической доставки субъекту, или, более предпочтительно - в течение около 1 суток после имплантации устройства осмотической доставки субъекту. Значительное снижение глюкозы в плазме крови натощак, как правило, является статистически значимым, как показано путем применения соответствующего статистического теста или признано значимым для субъекта практикующим врачом. Значительное снижение глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с базовым уровнем до имплантации, как правило, сохраняется в течение периода введения.

В вариантах осуществления всех аспектов данного изобретения, относящихся к способам лечения заболевания или состояния у субъекта, иллюстративное устройство осмотической доставки включает в себя следующее: непроницаемый резервуар, содержащий внутреннюю и внешнюю поверхности и первый и второй открытые концы; полупроницаемую мембрану, герметично присоединяющуюся к первому открытому концу резервуара; осмотический двигатель внутри резервуара, примыкающий к полупроницаемой мембране; поршень, примыкающий к осмотическому двигателю, при этом поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара, при этом поршень разделяет резервуар на первую камеру и вторую камеру, при этом

первая камера содержит осмотический двигатель; фармацевтический состав лекарственного препарата или фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии, при этом вторая камера содержит фармацевтический состав лекарственного препарата или фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии и фармацевтический состав лекарственного препарата или фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии находится в жидкой форме; и регулятор диффузии, вставленный во второй открытый конец резервуара, при этом регулятор диффузии примыкает к фармацевтическому составу лекарственного препарата в виде суспензии. В предпочтительных вариантах осуществления резервуар содержит титан или титановый сплав.

В вариантах осуществления всех аспектов данного изобретения, относящихся к способам лечения заболевания или состояния у субъекта, фармацевтический состав лекарственного препарата может содержать лекарственный препарат и состав-носитель. В качестве альтернативы, в способах используются фармацевтические составы в виде суспензии, и они могут, например, включать в себя фармацевтический состав, содержащий частицы лекарственного препарата и состав-носитель. Составы-носители для использования в получении фармацевтического состава лекарственного препарата в виде суспензии согласно данному изобретению могут, например, содержать растворитель и полимер.

Резервуары устройств осмотической доставки могут, например, содержать титан или титановый сплав.

В вариантах осуществления всех аспектов данного изобретения имплантируемое устройство осмотической доставки можно использовать для обеспечения подкожной доставки.

В вариантах осуществления всех аспектов данного изобретения непрерывная доставка может, например, представлять собой контролируруемую непрерывную доставку нулевого порядка.

Фармацевтические композиции

Согласно другому варианту осуществления в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, т. е. выделенный полипептид согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемое производное, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая любой из описанных в данном документе полипептидов, составленных в виде их фармацевтически приемлемых солей, таких как трифторацетатная соль, ацетатная соль или гидрохлоридная соль. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая любой из описанных в данном документе полипептидов, составленный в виде трифторацетатной соли. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая любой из описанных в данном

документе полипептидов, составленный в виде ацетатной соли. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая любой из описанных в данном документе полипептидов, составленный в виде гидрохлоридной соли.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым они составлены.

При употреблении в контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» предназначен для включения в себя любых и всех растворителей, полимеров, дисперсионных сред, покрытий, антибактериальных и противогрибковых агентов, изотонических и задерживающих абсорбцию агентов и т. п., совместимых с фармацевтическим введением. Подходящие носители описаны в наиболее позднем издании «Фармацевтических наук Ремингтона» («Remington's Pharmaceutical Sciences») - стандартной цитируемой работе в данной области техники, которая включена в данный документ посредством ссылки. Предпочтительные примеры таких носителей или разбавителей включают в себя, но не ограничиваются ими, воду, солевой раствор, растворы Рингера, раствор декстрозы и 5% сывороточный альбумин человека. Также можно использовать липосомы и неводные несущие среды, такие как нелетучие масла. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. Предполагается их использование в композициях, за исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным соединением, предполагается. Также в композиции можно включать дополнительные активные соединения.

Репрезентативные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые можно использовать в описанных в данном документе композициях, включают в себя, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое производное любого из описанных в данном документе полипептидов, составленных в виде их фармацевтически приемлемых солей, таких как трифторацетатная соль, ацетатная соль или гидрохлоридная соль. «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное

соединения согласно данному изобретению, которое при введении реципиенту способно прямо или косвенно обеспечивать соединение согласно данному изобретению или его активный метаболит или остаток.

Фармацевтическая композиция содержит лекарственный препарат и может быть составлена в виде «фармацевтического состава из частиц», как более подробно описано ниже. Фармацевтическая композиция и/или фармацевтический состав из частиц могут включать в себя стабилизирующие компоненты (также называемые в данном документе «эксципиенты»). Примеры стабилизирующих компонентов включают в себя, но не ограничиваются ими, углеводы, антиоксиданты, аминокислоты, буферы, неорганические соединения и поверхностно-активные вещества.

Количество соединения в композициях согласно данному изобретению является таким, которое эффективно для измеримой активации одного или большего числа рецепторов РУУ (например, человека, крысы, макаки и т. д.) в биологическом образце или в организме пациента. В определенных вариантах осуществления количество соединения в композициях согласно данному изобретению является таким, которое эффективно для обеспечения измеримой активации рецепторов РУУ человека в отсутствие или присутствии сывороточного альбумина человека, в биологическом образце или в организме пациента. В определенных вариантах осуществления композиция согласно данному изобретению составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно данному изобретению составлена для инъекционного введения пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно данному изобретению составлена для введения пациенту посредством имплантируемого устройства доставки, такого как устройство осмотической доставки.

Выделенные полипептиды согласно данному изобретению (также называемые в данном документе «активные соединения») и их производные, фрагменты, аналоги и гомологи, могут быть включены в фармацевтические композиции, подходящие для введения. Такие композиции, как правило, содержат выделенный полипептид или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическую композицию согласно данному изобретению составляют так, чтобы она была совместима с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают в себя парентеральное (например, внутривенное, интрадермальное, субдермальное, подкожное), пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (т. е. местное), трансмукозальное, ректальное введение, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или выделенный полипептид согласно данному изобретению составлены для введения местным путем. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или выделенный полипептид согласно данному изобретению составлены для введения путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения с помощью устройства или другого подходящего механизма доставки, которые подходят

для субдермальной или подкожной имплантации и доставляют фармацевтическую композицию подкожно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения с помощью имплантируемого устройства, которое подходит для субдермальной или подкожной имплантации и доставляет фармацевтическую композицию подкожно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения с помощью устройства осмотической доставки, например, имплантируемого устройства осмотической доставки, которое подходит для субдермального или подкожного размещения, или другой имплантации, и доставляет фармацевтическую композицию подкожно. Растворы или суспензии, используемые для парентерального применения, внутрикожного применения, субдермального применения, подкожного применения, или их комбинации, могут включать в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТУ); буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. рН можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может находиться в ампулах, одноразовых шприцах или многодозовых флаконах, изготовленных из стекла или пластика.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекции, включают в себя стерильные водные растворы (в случае растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Подходящие носители для внутривенного введения включают в себя физиологический раствор, бактериостатическую воду, Stomorphol EL (BASF, г. Парсиппани, штат Нью-Джерси, США) или фосфатно-солевой буфер (ФСБ). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и текучей в такой степени, чтобы ее было легко набрать в шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую сыпучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях в композицию предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, или

хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно изготавливать путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. В общем случае дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способами приготовления являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, которые приводят к получению порошка активного ингредиента вместе с любым дополнительным активным ингредиентом из его ранее стерильно-профильтрованного раствора.

Композиции для перорального введения, как правило, включают в себя инертный разбавитель или съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. В целях перорального терапевтического введения активное соединение можно включать вместе с эксципиентами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального введения также можно изготавливать, используя жидкий носитель для применения в виде ополаскивателя для рта, при этом соединение в жидком носителе применяется перорально с полосканием и выплевыванием или глотанием. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адьювантные материалы также могут быть включены в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения схожей природы: связующий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

В случае введения путем ингаляции соединения доставляют в форме аэрозоля, спрея из находящегося под давлением контейнера или распределителя, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из небулайзера.

Системное введение можно также осуществлять трансмукозальными или трансдермальными способами. В случае трансмукозального или трансдермального введения в составе используются пенетранты, подходящие для проникновения через данный барьер. Такие пенетранты в целом известны в данной области техники и включают в себя, например в случае трансмукозального введения, детергенты, желчные соли и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно

осуществлять путем использования назальных спреев или суппозиториев. Для трансдермального введения активные соединения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как в целом известно в данной области техники.

В одном варианте осуществления активные соединения изготавливают с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, состав с контролируемым высвобождением, включительно с имплантатами и микрокапсулированными системами доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы приготовления таких фармацевтических составов будут очевидны для специалистов в данной области техники. Материалы можно приобрести коммерческим путем у Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей можно также использовать липосомальные суспензии. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811.

В особенности предпочтительно составлять композиции для перорального или парентерального введения в единичной дозированной форме для простоты введения и постоянства дозы. В контексте данного документа единичная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для подлежащего лечению субъекта; каждая единица содержит предопределенное количество активного соединения, рассчитанное так, чтобы оказывать необходимый терапевтический эффект, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификации для единичных дозированных форм согласно данному изобретению обусловлены и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного достигаемого терапевтического действия, и ограничений, свойственных области техники составления соединений, например, активного соединения для лечения субъектов.

Фармацевтические композиции могут быть заключены в контейнер, упаковку или диспенсер вместе с инструкцией по применению.

Фармацевтические составы из частиц лекарственного препарата

Соединения, т. е. выделенные полипептиды или их фармацевтически приемлемые соли, для применения данного изобретения на практике, как правило, добавляют в фармацевтические составы из частиц, которые используют для получения содержащих полипептид частиц, которые равномерно суспендируют, растворяют или диспергируют в несущей среде для суспензии с образованием суспензионного фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления полипептид - аналог РУУ составляют в виде фармацевтического состава из частиц и преобразуют (например, высушивают распылением) в частицы. В некоторых вариантах осуществления частицы, содержащие полипептид - аналог РУУ, суспендируют в составе-носителе, в результате чего получают суспензионный фармацевтический состав-носитель и суспендированные частицы, содержащие полипептид - аналог РУУ.

Предпочтительно, фармацевтические составы из частиц могут быть сформированы в виде частиц с помощью таких способов, как сушка распылением, лиофилизация, сушка, сублимационная сушка, измельчение, гранулирование, распыление ультразвуком, кристаллизация, осаждение, или других методик, доступных в данной области техники для формирования частиц из смеси компонентов. В одном варианте осуществления данного изобретения частицы сушат распылением. Частицы предпочтительно имеют по существу одинаковые форму и размер.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлены фармацевтические составы из частиц лекарственного препарата для фармацевтического применения. Фармацевтический состав из частиц, как правило, содержит лекарственный препарат и включает в себя один или большее число стабилизирующих компонентов (также называемых в данном документе «эксципиенты»). Примеры стабилизирующих компонентов включают в себя, но не ограничиваются ими, углеводы, антиоксиданты, аминокислоты, буферы, неорганические соединения и поверхностно-активные вещества. Количества стабилизаторов в фармацевтическом составе из частиц могут быть определены экспериментально на основании активности стабилизаторов и желательных характеристик фармацевтического состава в соответствии с идеями, представленными в данном документе.

В любом из вариантов осуществления фармацевтический состав из частиц может содержать от около 50% масс. до около 90% масс. лекарственного препарата, от около 50% масс. до около 85% масс. лекарственного препарата, от около 55% масс. до около 90% масс. лекарственного препарата, от около 60% масс. до около 90% масс. лекарственного препарата, от около 65% масс. до около 85% масс. лекарственного препарата, от около 65% масс. до около 90% масс. лекарственного препарата, от около 70% масс. до около 90% масс. лекарственного препарата, от около 70% масс. до около 85% масс. лекарственного препарата, от около 70% масс. до около 80% масс. лекарственного препарата или от около 70% масс. до около 75% масс. лекарственного препарата

Как правило, количество углеводов в фармацевтическом составе определяется проблемами агрегации. В общем, количество углеводов не должно быть слишком высоким, чтобы избежать стимулирования роста кристаллов в присутствии воды из-за избытка углеводов, не связанных с лекарственным препаратом.

Как правило, количество антиоксиданта в фармацевтическом составе из частиц определяется проблемами окисления, в то время как количество аминокислот в фармацевтическом составе определяются проблемами окисления и/или образования частиц во время сушки распылением.

Как правило, количество буфера в фармацевтическом составе из частиц определяется проблемами предварительной обработки, проблемами устойчивости и образования частиц во время сушки распылением. Буфер может потребоваться для стабилизации лекарственного препарата в процессе обработки, например, для

приготовления раствора и сушки распылением, когда все стабилизаторы солюбилизированы.

Примеры углеводов, которые могут быть включены в фармацевтический состав из частиц, включают в себя, но не ограничиваются ими, моносахариды (например, фруктозу, мальтозу, галактозу, глюкозу, D-маннозу и сорбозу), дисахариды (например, лактозу, сахарозу, трегалозу и целлобиозу), полисахариды (например, рафинозу, мелезитозу, мальтодекстрины, декстраны и крахмалы) и альдитолы (ациклические полиолы, например, маннитол, ксилитол, мальтитол, лактитол, ксилитол-сорбитол, пиранозилсорбитол и миоинозитол). Подходящие углеводы включают в себя дисахариды и/или невосстанавливающие сахара, такие как сахароза, трегалоза и рафиноза.

Примеры антиоксидантов, которые могут быть включены в фармацевтический состав из частиц, включают в себя, но не ограничиваются ими, метионин, аскорбиновую кислоту, тиосульфат натрия, каталазу, платину, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТУ), лимонную кислоту, цистеин, тиоглицерол, тиогликолевую кислоту, тиосорбитол, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол и пропилгаллат. Кроме того, аминокислоты, которые легко окисляются, могут быть использованы в качестве антиоксидантов, например, цистеин, метионин и триптофан.

Примеры аминокислот, которые могут быть включены в фармацевтический состав из частиц, включают в себя, но не ограничиваются ими, аргинин, метионин, глицин, гистидин, аланин, лейцин, глутаминовую кислоту, изолейцин, L-треонин, 2-фениламин, валин, норвалин, пролин, фенилаланин, триптофан, серин, аспарагин, цистеин, тирозин, лизин и норлейцин. Подходящие аминокислоты включают в себя те, которые легко окисляются, например, цистеин, метионин и триптофан.

Примеры буферов, которые могут быть включены в фармацевтический состав из частиц, включают в себя, но не ограничиваются ими, цитрат, гистидин, сукцинат, фосфат, малеат, ТРИС, ацетат, углеводный буфер и Gly-Gly. Подходящие буферы включают в себя цитрат, гистидин, сукцинат и ТРИС.

Примеры неорганических соединений, которые могут быть включены в фармацевтический состав из частиц, включают в себя, но не ограничиваются ими, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂ и MgCl₂.

Кроме того, фармацевтический состав из частиц может включать в себя другие стабилизаторы/эксципиенты, такие как поверхностно-активные вещества и соли. Примеры поверхностно-активных веществ включают в себя, но не ограничиваются ими, полисорбат 20, полисорбат 80, PLURONIC® (BASF Corporation, г. Маунт-Олив, штат Нью-Джерси, США) F68 и додецилсульфат натрия (SDS). Примеры солей включают в себя, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, хлорид кальция и хлорид магния.

Частицы, как правило, имеют такие размеры, что они могут быть доставлены с помощью имплантируемого устройства осмотической доставки. Однородная форма и размер частиц, как правило, помогают обеспечить последовательную и равномерную скорость высвобождения из такого устройства доставки; однако, можно также применять

препарат из частиц, частицы которого имеют ненормальный профиль распределения размеров частиц. Например, в типичном имплантируемом устройстве осмотической доставки, имеющем отверстие доставки, размер частиц составляет меньше чем около 30%, более предпочтительно - меньше чем около 20%, более предпочтительно - меньше чем около 10% от диаметра отверстия доставки. В одном варианте осуществления фармацевтического состава из частиц для применения с системой осмотической доставки, при котором диаметр отверстия доставки в имплантате составляет около 0,5 мм, размер частиц может составлять, например, от меньше чем около 150 микрон до около 50 микрон. В одном варианте осуществления фармацевтического состава из частиц для применения с системой осмотической доставки, при котором диаметр отверстия доставки в имплантате составляет около 0,1 мм, размер частиц может составлять, например, от меньше чем около 30 микрон до около 10 микрон. В одном варианте осуществления размер отверстия составляет около 0,25 мм (250 микрон), а размер частиц - от около 2 микрон до около 5 микрон.

Рядовым специалистам в данной области техники будут понятно, что популяция частиц соответствует принципам распределения частиц по размерам. Широко используемые, признанные в данной области техники способы описания распределения частиц по размерам включают в себя, например, средние диаметры и значения D , такие как значения D_{50} , которое широко используется для представления среднего диаметра в диапазоне размеров частиц данного образца.

Частицы фармацевтического состава из частиц имеют средний диаметр, составляющий от около 2 микрон до около 150 микрон, например, диаметр меньше чем 150 микрон, диаметр меньше чем 100 микрон, диаметр меньше чем 50 микрон, диаметр меньше чем 30 микрон, диаметр меньше чем 10 микрон, диаметр меньше чем 5 микрон и диаметр около 2 микрон. Предпочтительно частицы имеют диаметр от около 2 микрон до около 50 микрон.

Частицы фармацевтического состава из частиц, содержащего выделенный полипептид - аналог РУУ, имеют средний диаметр, составляющий от около 0,3 микрон до около 150 микрон. Частицы фармацевтического состава из частиц, содержащего выделенный полипептид - аналог РУУ, имеют средний диаметр, составляющий от около 2 микрон до около 150 микрон, например, средний диаметр меньше чем 150 микрон, средний диаметр меньше чем 100 микрон, средний диаметр меньше чем 50 микрон, средний диаметр меньше чем 30 микрон, средний диаметр меньше чем 10 микрон, средний диаметр меньше чем 5 микрон и средний диаметр около 2 микрон. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют средний диаметр, составляющий от около 0,3 микрон до 50 микрон, например, от около 2 микрон до около 50 микрон. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют средний диаметр, составляющий от 0,3 микрон до 50 микрон, например, от около 2 микрон до около 50 микрон, при этом каждая частица имеет диаметр, составляющий меньше чем около 50 микрон.

Как правило, частицы фармацевтических составов из частиц, введенные в несущую

среду для суспензии, не оседают в течение меньше чем около 3 месяцев, предпочтительно - не оседают в течение меньше чем около 6 месяцев, более предпочтительно - не оседают в течение меньше чем около 12 месяцев, более предпочтительно - не оседают в течение меньше чем около 24 месяцев при температуре доставки, и наиболее предпочтительно - не оседает в течение меньше чем около 36 месяцев при температуре доставки. Несущие среды для суспензий, как правило, имеют вязкость, составляющую от около 5000 до около 30000 пуаз, предпочтительно - от около 8000 до около 25000 пуаз, более предпочтительно - от около 10000 до около 20000 пуаз. В одном варианте осуществления несущая среда для суспензии имеет вязкость, составляющую около 15000 пуаз, плюс или минус около 3000 пуаз. Говоря в общем, более мелкие частицы, как правило, имеют более низкий уровень оседания в вязких несущих средах для суспензий, чем более крупные частицы. Соответственно, как правило желательными являются частицы с размерами от микронных до нанометровых. В вязком составе-носителе для суспензии частицы размером от около 2 микрон до около 7 микрон согласно данному изобретению не будут оседать в течение по меньшей мере 20 лет при комнатной температуре на основании исследований посредством имитационного моделирования. В одном варианте осуществления фармацевтический состав из частиц согласно данному изобретению для использования в имплантируемом устройстве осмотической доставки содержит частицы размером меньше около 50 микрон, более предпочтительно - меньше чем около 10 микрон, более предпочтительно - в диапазоне от около 2 микрон до около 7 микрон.

Подводя итог, представленные в данном документе полипептиды или их фармацевтически приемлемые соли составляют в качестве высушенных порошков в виде частиц в твердом состоянии, которые сохраняют максимальную химическую и биологическую стабильность лекарственного препарата. Частицы обеспечивают долговременную стабильность при хранении при высокой температуре, и, следовательно, позволяют доставлять субъекту стабильный и биологически эффективный лекарственный препарат на протяжении длительных периодов времени. Частицы суспендируют в несущих средах для суспензий для введения пациентам.

Суспензии частиц в несущих средах

В одном аспекте несущая среда для суспензии обеспечивает устойчивую среду, в которой диспергирован фармацевтический состав из частиц лекарственного препарата. Фармацевтические составы из частиц лекарственного препарата являются химически и физически стабильными (как описано выше) в несущей среде для суспензии. Несущая среда для суспензии, как правило, содержит один или большее число полимеров и один или большее число растворителей, которые образуют раствор с вязкостью, достаточной чтобы равномерно суспендировать частицы, содержащие лекарственный препарат. Несущая среда для суспензии может содержать дополнительные компоненты, включительно со следующими, но не ограничиваясь ими: поверхностно-активные вещества, антиоксиданты и/или другие соединения, растворимые в несущей среде.

Вязкость несущей среды для суспензии, как правило, достаточна для

предотвращения осаждения фармацевтического состава из частиц лекарственного препарата во время хранения и применения в способе доставки, например, в имплантируемом устройстве осмотической доставки. Несущая среда для суспензии является биоразлагаемой, поскольку несущая среда для суспензии распадается или разрушается в течение периода времени в ответ на биологическую среду, в то время как частицы лекарственного препарата растворяются в биологической среде и активный фармацевтический ингредиент (т. е. лекарственный препарат) в частице абсорбируется.

В вариантах осуществления несущая среда для суспензии является «однофазной» несущей средой для суспензии и представляет собой твердую, полутвердую или жидкую гомогенную систему, которая физически и химически равномерна по всему объему.

Растворитель, в котором растворен полимер, может повлиять на характеристики фармацевтического состава в виде суспензии, такие как поведение фармацевтического состава из частиц лекарственного препарата во время хранения. Растворитель может быть выбран в комбинации с полимером, так что получаемая в результате несущая среда для суспензии покажет разделение фаз при контакте с водной средой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения растворитель может быть выбран в комбинации с полимером, так что получаемая в результате несущая среда для суспензии покажет разделение фаз при контакте с водной средой, имеющей меньше чем около 10% воды.

Растворитель может быть приемлемым растворителем, который не смешивается с водой. Растворитель также может быть выбран так, чтобы полимер был растворим в данном растворителе в высоких концентрациях, таких как концентрации полимера, составляющие больше чем около 30%. Примеры растворителей, используемых в практике данного изобретения, включают в себя, но не ограничиваются ими, лауриловый спирт, бензилбензоат, бензиловый спирт, лауриллактат, деканол (также называемый дециловым спиртом), этилгексиллактат и длинноцепочечные (C8-C24) алифатические спирты, сложные эфиры, или их смеси. Растворитель, используемый в несущей среде для суспензии, может быть «сухим», то есть иметь низкое содержание влаги. Предпочтительные растворители для применения при изготовлении несущей среды для суспензии включают в себя лауриллактат, лауриловый спирт, бензилбензоат и их смеси.

Примеры полимеров для изготовления несущих сред для суспензии согласно данному изобретению включают в себя, но не ограничиваются ими, сложный полиэфир (например, полимолочная кислота и сополимер полимолочной кислоты и полигликолевой кислоты), полимер, содержащий пирролидоны (например, поливинилпирролидон, имеющий молекулярную массу в диапазоне от около 2000 до около 1000000), сложный эфир или простой эфир ненасыщенного спирта (например, винилацетат), блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, или их смеси. Поливинилпирролидон можно охарактеризовать по его К-значению (например, К-17), которое является индексом вязкости. В одном варианте осуществления полимер представляет собой поливинилпирролидон, имеющий молекулярную массу от 2000 до 1000000. В предпочтительном варианте осуществления полимер представляет собой

поливинилпирролидон К-17 (как правило, имеющий приблизительный диапазон средней молекулярной массы 7900-10800). Полимер, используемый в несущей среде для суспензии, может включать в себя один или большее число различных полимеров, или может включать в себя различные типы одного полимера. Полимер, используемый в несущей среде для суспензии, также может быть сухим или иметь низкое содержание влаги.

Говоря в целом, несущая среда для суспензии для применения в данном изобретении может отличаться по составу на основании желаемых рабочих характеристик. В одном варианте осуществления несущая среда для суспензии может содержать от около 40% масс. до около 80% масс. полимера (-ов) и от около 20% масс. до около 60% масс. растворителя (-ей). Предпочтительные варианты осуществления несущих сред для суспензии включают в себя несущие среды, выполненные из комбинации полимера (-ов) и растворителя (-ей) в следующих соотношениях: около 25% масс. растворителя и около 75% масс. полимера; около 50% масс. растворителя и около 50% масс. полимера; около 75% масс. растворителя и около 25% масс. полимера. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления несущая среда для суспензии может содержать выбранные компоненты, а в других вариантах осуществления - состоять по существу из выбранных компонентов.

Несущая среда для суспензии может демонстрировать природу ньютоновской жидкости. Несущую среду для суспензии, как правило, составляют с возможностью обеспечения вязкости, которая поддерживает однородную дисперсию частиц фармацевтического состава в течение предварительно определенного периода времени. Это помогает облегчить изготовление фармацевтического состава в виде суспензии с возможностью обеспечения контролируемой доставки лекарственного препарата, содержащегося в фармацевтическом составе из частиц лекарственного препарата. Вязкость несущей среды для суспензии может варьироваться в зависимости от желаемого применения, размера и типа частиц фармацевтического состава, и нагрузки фармацевтического состава из частиц в несущей среде для суспензии. Вязкость несущей среды для суспензии можно изменять путем изменения типа или относительного количества используемых растворителя или полимера.

Несущая среда для суспензии может иметь вязкость в диапазоне от около 100 пуаз до около 1000000 пуаз, предпочтительно - от около 1000 пуаз до около 100000 пуаз. В предпочтительных вариантах осуществления несущие среды для суспензий, как правило, имеют вязкость, которая при температуре 33°C равна от около 5000 до около 30000 пуаз, предпочтительно - от около 8000 до около 25000 пуаз, более предпочтительно - от около 10000 до около 20000 пуаз. В одном варианте осуществления несущая среда для суспензии имеет вязкость около 15000 пуаз, плюс или минус около 3000 пуаз, при температуре 33°C. Вязкость можно измерять при температуре 33°C, при скорости сдвига 10-4/с, с использованием реометра с плоскопараллельным зазором.

Несущая среда для суспензии может демонстрировать разделение фаз при контакте

с водной средой; однако, как правило, несущая среда для суспензии не демонстрирует по существу никакого разделения фаз в зависимости от температуры. Например, при температуре в диапазоне от около 0°C до около 70°C и при циклическом изменении температуры, например, циклическом изменении температуры от 4°C до 37°C до 4°C, несущая среда для суспензии, как правило, не демонстрирует разделение фаз.

Несущую среду для суспензии можно получать путем объединения полимера и растворителя в сухих условиях, например, в сухом боксе. Полимер и растворитель можно объединять при повышенной температуре, например, от около 40°C до около 70°C, и оставлять для сжижения и образования единой фазы. Ингредиенты можно смешивать в вакууме для удаления пузырьков воздуха, выделившихся из сухих ингредиентов. Ингредиенты можно объединять с помощью обычного миксера, такого как лопастной миксер с двойной спиралью или аналогичный миксер, установленный на скорость, составляющую около 40 об/мин. Однако для смешивания ингредиентов можно также применять более высокие скорости. После получения жидкого раствора из ингредиентов несущую среду для суспензии можно охлаждать до комнатной температуры. Для подтверждения того, что несущая среда для суспензии представляет собой одну фазу, можно использовать данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Кроме того, компоненты несущей среды (например, растворитель и/или полимер) могут быть обработаны для существенного снижения количества или по существу удаления пероксидов (например, путем обработки метионином; см., например, публикацию заявки на патент США № 2007-0027105).

Фармацевтический состав из частиц лекарственного препарата добавляют в несущую среду для суспензии для образования фармацевтического состава в виде суспензии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде суспензии может содержать фармацевтический состав из частиц лекарственного препарата и несущую среду для суспензии, а в других вариантах осуществления он по существу состоит из фармацевтического состава из частиц лекарственного препарата и несущей среды для суспензии.

Фармацевтический состав в виде суспензии можно получать путем диспергирования фармацевтического состава из частиц в несущей среде для суспензии. Несущую среду для суспензии можно нагревать и фармацевтический состав из частиц добавлять в несущую среду для суспензии в сухих условиях. Ингредиенты можно смешивать в вакууме при повышенной температуре, например, от около 40°C до около 70°C. Ингредиенты можно смешивать с достаточной скоростью, например, от около 40 об/мин до около 120 об/мин, а также в течение достаточного количества времени, например, около 15 минут, для достижения однородной дисперсии фармацевтического состава из частиц в несущей среде для суспензии. Смеситель может представлять собой смеситель с двойной спиральной лопаткой или другой подходящий смеситель. Полученную смесь можно удалять из смесителя, запечатывать в сухом контейнере, чтобы вода не загрязняла фармацевтический состав в виде суспензии, и оставлять для

охлаждения до комнатной температуры до дальнейшего использования, например, введения в имплантируемое устройство доставки лекарственного препарата, контейнер с одной дозой или контейнер с множественными дозами.

Фармацевтический состав в виде суспензии, как правило, имеет общее содержание влаги, составляющее меньше чем около 10% масс., предпочтительно - меньше чем около 5% масс и более предпочтительно - меньше чем около 4% масс.

В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические составы в виде суспензии согласно данному изобретению являются по существу однородным и текучим, чтобы обеспечить доставку субъекту фармацевтического состава из частиц лекарственного препарата из устройства осмотической доставки.

Подводя итог, компоненты указанной несущей среды для суспензии обеспечивают биосовместимость. Компоненты указанной несущей среды для суспензии предлагают соответствующие физико-химические свойства для образования стабильных суспензий фармацевтических составов из частиц лекарственных препаратов. Указанные свойства включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: вязкость суспензии; чистоту несущей среды; остаточную влажность несущей среды; плотность несущей среды; совместимость с сухими порошками; совместимость с имплантируемыми устройствами; молекулярную массу полимера; стабильность несущей среды; а также гидрофобность и гидрофильность несущей среды. Указанными свойствами можно манипулировать и контролировать их, например, путем изменения состава несущей среды и манипуляции с соотношением компонентов, используемых в указанной несущей среде для суспензии.

Фармацевтические составы в виде суспензии, описанные в данном документе, можно использовать в имплантируемом устройстве осмотической доставки для обеспечения непрерывной, контролируемой и устойчивой доставки нулевого порядка соединения на протяжении длительного периода времени, например, на протяжении недель, месяцев, или до около одного года или дольше. Такое имплантируемое устройство осмотической доставки, как правило, способно доставлять указанный фармацевтический состав в виде суспензии, содержащий лекарственный препарат, с желательной скоростью потока на протяжении желательного периода времени. Указанный фармацевтический состав в виде суспензии можно помещать в указанное имплантируемое устройство осмотической доставки с помощью обычных методик.

Примеры

Следующие ниже примеры представлены для того, чтобы предоставить рядовым специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как применять на практике данное изобретение, и они не предназначены для ограничения объема того, что авторы данного изобретения рассматривают как свое изобретение. Были приняты меры для того, чтобы сохранить точность по отношению к использованным цифрам (например, количествам, концентрациям и процентным изменениям), однако следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, температура указана в градусах по Цельсию, а давление равно атмосферному или

близко к нему.

Пример 1: получение полипептидов - аналогов РУУ, обладающих длительным действием

Аналоги РУУ, обладающие длительным действием, представленные в таблице 3, синтезировали на пептидном синтезаторе Prelude (Protein Technologies Inc., г. Тусон, штат Аризона, США)) твердофазными способами с использованием стратегии Fmoc с активацией N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий-гексафторфосфат-N-оксидом (HATU) или 2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний-гексафторфосфатом (HCTU) (5-кратный молярный избыток по отношению к аминокислоте) в N,N-диметилформамиде (DMF), а N'-N-диизопропилэтиламин (DIEA) использовали в качестве основания. Для снятия защиты Fmoc использовали 20% раствор пиперидина/DMF. Использовали смолу Rink Amide MBHA LL (Novabiochem) с нагрузкой (0,30-0,40) ммоль/г по шкале (20-400) мкмоль.

После завершения твердофазного синтеза линейного полипептида смолу промывали дихлорметаном (DCM) и сушили под вакуумом в течение 30 минут. Для аналогов, содержащих аллилоксикарбонильную (Alloc) защитную группу, удаление осуществляли с помощью раствора Pd (PPh₃)₃ в смеси (хлороформ/уксусная кислота/n-метил-морфолин, 37:2:1). Для аналогов, содержащих *трет*-бутилоксикарбонил (BOC)-Lys-фторенилметилоксикарбонил (Fmoc)-ОН, защитную группу Fmoc удаляли с использованием 20% пиперидина/DMF. Полученную в результате смолу, не защищенную Fmoc, промывали в DMF (6 x 30 секунд). Затем поэтапно осуществляли удлинение спейсерной области с добавлением каждого строительного блока вручную в условиях предварительной активации. Добавление липофильного заместителя (также называемого «ацильной цепью») осуществляли в условиях твердофазного пептидного синтеза (ТФПС, англ. «SPPS») без стадии предварительной активации. Окончательное снятие защиты и отщепление пептида от твердой подложки осуществляли путем обработки смолы смесью (95% ТФК, 2% воды, 2% тиоанизола и 1% триизопропилсилана) в течение 2-3 часов. Отщепленный пептид осаждали с помощью холодного диэтилового эфира. Слой диэтилового эфира декантировали и твердое вещество снова растирали с холодным диэтиловым эфиром и осаждали центрифугированием.

Для аналогов, содержащих лактамный мостик, соответствующие аминокислотные строительные блоки, защищенные аллилом, встраивали в нормальных условиях твердофазного синтеза, как описано выше. Кроме того, встраивали Fmoc-Lys-ε-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутил(ivDde)-ОН в качестве фрагмента, способствующего последующему включению ацильного спейсера и боковой цепи. По завершении получения линейного пептида аллил-защитные группы удаляли, как описано выше. Образование лактамных мостиков обеспечивали с помощью твердофазного протокола с использованием активации бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафторфосфатом (PyBOP, 0,5 M) и DIEA в качестве основания. Удаление защитных

групп Fmoc и ivDde обеспечивали с помощью 4% раствора гидразина в DMF. Полученную в результате смолу без указанных защитных групп промывали в DMF (6 x 30 секунд). Удлинение спейсерной области и добавление липофильного заместителя осуществляли, как описано в предшествующих параграфах. Окончательное снятие защиты и отщепление пептида от твердой подложки осуществляли путем обработки смолы смесью (95% ТФК, 2% воды, 2% тиоанизола и 1% триизопропилсилана) в течение 2-3 часов. Отщепленный пептид осаждали с помощью холодного диэтилового эфира. Диэтиловый эфир декантировали и твердое вещество снова растирали с холодным диэтиловым эфиром и осаждали центрифугированием.

Затем неочищенный продукт растворяли в растворе ацетонитрила (ACN)/H₂O, 0,1% ТФК. К каждому раствору неочищенного пептидного продукта добавляли 10%-й раствор уксусной кислоты и перемешивали до тех пор, пока анализ с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ/МС, англ. «LC/MS») показал удаление любых аддуктов CO₂. Полученный раствор замораживали и лиофилизировали. Очистку осуществляли способами, описанными в примере 2.

Пример 2: очистка и характеристика обладающих длительным действием полипептидов - аналогов PYY, т. е. линейного полипептида, без какого-либо липофильного заместителя и необязательного спейсера

Продукт из примера 1 лиофилизировали и анализировали с помощью комбинации жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ЖХ/МС-ИЭР, англ. «ESI-LC/MS») и аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ, англ. «HPLC»), и получили показатель высокой чистоты указанного продукта (>98%). Результаты масс-спектрометрии соответствовали расчетным значениям.

Характеризацию пептидных аналогов осуществляли посредством C18 ВЭЖХ, анализа ЖХ/МС (Acquity SQD Waters Corp, г. Милфорд, штат Массачусетс, США) и УФ-детектирования, выполненного на основании двойных сигналов абсорбции при 215 нм и 280 нм с использованием одного из трех способов: способа А, способа В, способа С или способа D.

Способ А, условия ЖХ/МС: выполняли с использованием анализатора Phenomenex HPLC Aeris™ Peptide XB, колонка C18 35, 1,7 пм, 2,1 X 100 мм или колонка Acquity VEN300, или VEN130 CT8, 1,77 пм, 2,1 X 100 мм с использованием 5-65% ацетонитрила/воды с 0,05% ТФК в течение 30 минут, со скоростью потока, составляющей 0,5 мл/мин, λ составляла 215 нм, 280 нм.

Способ В, условия C18 ВЭЖХ: анализ ВЭЖХ выполняли на колонке Acquity VEN130, C18, 1,7 мкм, 100 X 2,10 мм при температуре 25°C, 5-65% ацетонитрила/воды с 0,05% ТФК в течение 30 минут, скорость потока составляла 0,5 мл/мин, λ составляла 215 нм, 280 нм.

Способ С, условия ВЭЖХ: анализ ВЭЖХ выполняли на колонке Acquity VEN130, C18, 1,7 мкм, 100 X 2,10 мм при температуре 25°C, 5-65% ацетонитрила/воды с 0,05%

ТФК в течение 20 минут, скорость потока составляла 0,5 мл/мин, λ составляла 215 нм, 280 нм.

Способ D, условия ВЭЖХ: анализ ВЭЖХ выполняли на колонке Acquity VEN130, C18, 1,7 мкм, 100 X 2,10 мм при температуре 25°C, 5-65% ацетонитрила/воды с 0,05% ТФК в течение 10 минут, скорость потока составляла 0,5 мл/мин, λ составляла 215 нм, 280 нм. 5,0 мкл образца вводили в инъекционном режиме PLNO («частичная петля с переполнением иглы»).

Полипептиды-аналоги без липофильного заместителя и необязательного спейсера иногда указаны в данном документе как «линейные полипептиды». Полипептиды-аналоги, имеющие по меньшей мере один ковалентно связанный липофильный заместитель и необязательный спейсер, иногда указаны в данном документе как «конъюгированные полипептиды». В таблице 13 представлены результаты характеристики описанных в данном документе иллюстративных полипептидов - аналогов РУУ, обладающих длительным действием.

Полипептиды-аналоги без липофильного заместителя и необязательного спейсера иногда указаны в данном документе как «линейные полипептиды». Полипептиды-аналоги, имеющие по меньшей мере один ковалентно связанный липофильный заместитель и необязательный спейсер, иногда указаны в данном документе как «конъюгированные полипептиды».

Таблица 13: иллюстративные соединения: полипептиды - аналоги РУУ

Соединение №	SEQ ID NO:	MW родительского соединения	Расчитанная масса (MW родительского соединения) M+3	Наблюдаемая масса (MW родительского соединения) M+3	Расчитанная масса (MW родительского соединения) M+4	Наблюдаемая масса (MW родительского соединения) M+4
A1	SEQ ID NO: 1	4948,58	1650,53	1651,7	--	--
A2	SEQ ID NO: 2	4803,43	1602,14	1603,4	--	--
A3	SEQ ID NO: 3	4936,57	1646,52	1647,7	--	--
A4	SEQ ID NO: 4	4903,55	1637,2	1635,52	--	--
A5	SEQ ID NO: 5	4775,37	1595	1592,79	--	--
A6	SEQ ID NO: 6	4774,43	1594	1592,48	--	--
A7	SEQ ID NO: 7	4846,5	1617,9	1616,5	--	--
A8	SEQ ID NO: 8	4774,43	1593,5	1592,48	--	--
A9	SEQ ID NO: 9	4789,44	1599,2	1597,48	--	--
A10	SEQ ID NO: 10	4817,45	1606,82	1608,6	--	--

A11	SEQ ID NO: 11	4817,45	1606,82	1608,5	--	--
A12	SEQ ID NO: 12	4803,43	1602,14	1603,4	--	--
A13	SEQ ID NO: 13	4787,43	1596,81	1598,9	--	--
A14	SEQ ID NO: 14	4844,52	1615,84	1617,8	--	--
A15	SEQ ID NO: 15	4787,43	1596,81	1597,5	--	--
A16	SEQ ID NO: 16	5134,84	1712,61	1714,3	--	--
A17	SEQ ID NO: 17	5077,74	1693,58	1694,7	--	--
A18	SEQ ID NO: 18	5134,84	1712,61	1714,2	--	--
A19	SEQ ID NO: 19	4901,62	1634,87	1637,2	--	--
A20	SEQ ID NO: 20	4844,57	1615,85	1617,8	--	--
A21	SEQ ID NO: 21	4844,52	1615,84	1617,1	--	--
A22	SEQ ID NO: 22	4802,44	1601,81	1603,2	--	--
A23	SEQ ID NO: 23	4858,55	1620,52	1622,4	--	--
A24	SEQ ID NO: 24	4845,51	1616,17	1617,8	--	--
A25	SEQ ID NO: 25	4817,5	1606,83	1608,4	--	--
A26	SEQ ID NO: 26	4831,52	1611,51	1612,4	--	--
A27	SEQ ID NO: 27	4900,68	--	--	1226,17	1227,1
A28	SEQ ID NO: 28	4900,68	--	--	1226,17	1227,1
A29	SEQ ID NO: 29	4901,62	--	--	1226,41	1227,1
A30	SEQ ID NO: 30	4831,52	--	--	1208,88	1209,8
A31	SEQ ID NO: 31	4831,52	--	--	1208,88	1209,8
A32	SEQ ID NO: 32	4817,45	--	--	1205,36	1206,5
A33	SEQ ID NO: 33	4831,48	1611,49	1612,6	--	--
A34	SEQ ID NO: 34	4902,6	1635,2	1637	--	--
A35	SEQ ID NO: 35	4874,55	1625,85	1626,1	--	--
A36	SEQ ID NO: 36	4887,59	1630,2	1631,7	--	--
A37	SEQ ID NO: 37	4900,68	1634,56	1635,9	--	--
A38	SEQ ID NO: 38	4873,57	1626,1	1626,1	--	--
A39	SEQ ID NO: 39	4897,68	--	--	1225,42	1226,3
A40	SEQ ID NO: 40	4883,65	--	--	1221,91	1222,7
A41	SEQ ID NO: 41	4841,52	--	--	1211,38	1212,7
A42	SEQ ID NO: 42	4827,49	--	--	1207,87	1208,9
A43	SEQ ID NO: 43	4841,52	--	--	1211,38	1212,7
A44	SEQ ID NO: 44	4827,49	--	--	1207,87	1209

A49	SEQ ID NO: 49	4817,45	1606,82	1607,7	--	--
A50	SEQ ID NO: 50	4787,47	1596,82	1598,6	--	--
A51	SEQ ID NO: 51	4801,5	1601,5	1602,4	--	--
A52	SEQ ID NO: 52	4752,43	1585,14	1587,5	--	--
A53	SEQ ID NO: 53	4759,41	1587,47	1588,4	--	--
A54	SEQ ID NO: 54	4844,52	1615,84	1617,7	--	--
A55	SEQ ID NO: 55	4801,5	1601,5	1603,1	--	--

«--»=не определено

Пример 3: стабильность и растворимость обладающих длительным действием полипептидов - аналогов РУУ

Полипептиды-аналоги, описанные в данном документе, тестировали на растворимость в солевом растворе или в водной среде (деионизированная вода, ДИ-вода) при комнатной температуре. Образцы визуальнo проверяли на предмет прозрачности образца, любого появления мутности или помутнения. Результаты данного анализа представлены в таблице 14.

Ряд обладающих длительным действием полипептидов - аналогов РУУ, описанных в данном документе, исследовали в виде трифторацетатной соли на предмет стабильности в водной среде (т. е. в ДИ-воде) или в солевом растворе (при концентрации 1 мг/мл). Данные полипептиды-аналоги инкубировали при 37°C, и образцы отбирали через разные промежутки времени и анализировали с помощью ЖХ/МС и ВЭЖХ для определения чистоты и массы родительского пептида и уровня любых продуктов деградации. Результаты анализа чистоты данных образцов представлены в таблице 14 и считаются показателями стабильности.

Таблица 14: растворимость и стабильность обладающих длительным действием полипептидов - аналогов РУУ

Соединение №	Солевая форма	Растворимость (в воде, КТ) мг/мл	Стабильность (37°C/КТ, Т0:3/25/20)	Стабильность (37°C/КТ, 14 суток)	Стабильность (37°C/КТ, 28 суток)
A1	ТФК	58	98	--	--
A3	ТФК	48	96,3	--	--
A10	ТФК	53	94,2	--	--
A13	ТФК	40	93,9	--	--
A14	ТФК	79	94,2	--	--

A18	ТФК	95	94,5	--	--
A19	ТФК	59	88,8	--	--
A20	ТФК	103	98,6	--	--
A21	ТФК	114	96,4	--	--
A22	ТФК	57	96,1	--	--
A24	ТФК	90	98,1	--	--
A24	Ацетат	<0,8	97,7	--	--
A25	ТФК	37	97,6	--	--
A26	ТФК	68	99,8	--	--
A39	ТФК	16	95,9	--	--
A40	ТФК	27	98,1	--	--
A41	ТФК	26	95,7	--	--
A42	ТФК	53	98	--	--

«--»=не определено

Пример 4: функциональный анализ рецепторов NPY человека и крысы

Семейство сопряженных с G-белками рецепторов NPY включает в себя Y1, Y2, Y4 и Y5 у человека и крысы. Каждый рецептор связывает фармакологически отличный набор эндогенных пептидных гормонов-агонистов или нейромедиаторов, принадлежащих к семейству NPY, включительно с нейропептидом Y (NPY), пептидом тирозин-тирозин (PYY) и полипептидом поджелудочной железы (PP). В то время как NPY и PYY (1-36) связывают рецепторы Y1, Y2 и Y5 с относительно высокой аффинностью, PYY (3-36) селективно связывает рецептор Y2, а PP селективен к рецептору Y4. После связывания с агонистом комплекс рецептор - G-белок активирует нижестоящий внутриклеточный сигнальный каскад, который приводит к ингибированию аденилатциклазы и снижению внутриклеточных уровней цАМФ.

Обработка клеток и анализы накопления цАМФ

Клетки HEK-CNG, стабильно экспрессирующие рецепторы Y1, Y2, Y4 или Y5 человека или крысы (Codex Biosolutions), использовали для характеристики функциональной активности пептидных агонистов с использованием набора для окрашивания мембранного потенциала ActOne™ (Codex Biosolutions). В дополнение к каждому рецептору NPY каждая клеточная линия кодирует проприетарный экзогенный канал, управляемый циклическими нуклеотидами (CNG) (Codex Biosolutions). Данный канал активируется повышенными внутриклеточными уровнями цАМФ, что приводит к ионному потоку и деполяризации клеточной мембраны, которые могут быть обнаружены с помощью чувствительного к кальцию красителя или флуоресцентного красителя мембранного потенциала (МП). Клетки культивировали в питательной среде, содержащей 90% DMEM, 10% ЭТС, 250 мкг/мл G418 и 1 мкг/мл пурамицина, в течение не более 15 пассажей.

Перед исследованием клетки подсчитывали и распределяли по 14000 клеток на лунку (Y1, Y4 и Y5) или по 28000 клеток на лунку (Y2) в черные, покрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты, по 20 мкл на лунку. Затем запечатанные планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут с последующей ночной инкубацией при 37°C в 5% CO₂. На следующий день среду удаляли и лунки промывали один раз с помощью 40 мкл фосфатно-солевого буфера Дульбекко (ФСБД). В каждую лунку добавляли по двадцать микролитров DMEM с последующим добавлением 20 мкл раствора для загрузки красителя, содержащего 1X буфер-разбавитель из набора реактивов для окрашивания мембранного потенциала ACTOne™, 1X раствор для окрашивания мембранного потенциала ACTOne™ (Codex Biosolutions) и 50 мкМ ингибитора фосфодиэстеразы Ro20-1724, планшеты запечатывали и предварительно инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов в темноте. Во время данной предварительной инкубации исследуемые пептиды и стандарты (NPY для Y1 и Y5, PYY (3-36) для Y2 и PP для Y4) последовательно разводили в 12 концентрациях до концентрации 5X (в диапазоне от 5 x 10⁻⁷ M до 5 x 10⁻¹³ M) в буфере для разведения агонистов, содержащем 1X ФСБД, 0,5% казеина, 125 мкМ Ro20-1724 и 1,5 мкМ изопротеренола для стимуляции опосредованной b1/b2-адренорецепторами продукции цАМФ. После предварительной инкубации выполняли начальное считывание (Ex530/Em590) на считывателе флуоресценции планшетов Flexstation 3 (Molecular Devices, г. Саннивейл, штат Калифорния, США). В лунки добавляли по десять микролитров исследуемого пептида или пептидного стандарта в трех повторностях и инкубировали в течение 50 минут при комнатной температуре в темноте. После данного этапа инкубации планшеты считывали снова, как и раньше (конечное считывание).

Анализ и интерпретация данных

Активацию рецептора NPY, приводящую к снижению внутриклеточных уровней цАМФ, обнаруживают как уменьшение индуцированного изопротеренолом флуоресцентного сигнала. Значения для стандартных и экспериментальных пептидов первоначально преобразовывали с помощью Excel по следующей формуле: конечное считывание/начальное считывание. Преобразованные значения затем нормализовывали относительно стандартных рецептор-специфичных значений (1 x минимум при 10⁻¹³ M и 1 x максимум при 10⁻⁷ M), используя следующую формулу: (тестовое значение - среднее значение минимального стандарта) / (среднее значение максимального стандарта - среднее значение минимального стандарта)*100. Нормализованные экспериментальные значения представляют собой скорректированный относительно базового уровня процент от максимального ответа рецепторной системы, вызванного контрольным пептидом для каждого анализа (NPY для Y1R и Y5R, PYY(3-36) для Y2R, и PP для Y4R). Аналоги, активность которых составляла ≤ 70% от максимума контрольного пептида, идентифицируются как частичные агонисты. Нормализованные данные анализировали из тестов в трех повторностях и использовали для оценки EC₅₀ для каждого тестируемого пептида на каждом рецепторе. Данные анализировали с использованием программного

обеспечения GraphPad Prism (версия 8.2.1) путем встраивания данных в 3-параметрическую модель логистической кривой: $Y = \text{низ кривой} + (\text{верх кривой} - \text{низ кривой}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC50} - X)})$. Значения EC50 преобразовывали в значения pEC50 по формуле: $pEC50 = -\text{Log}(EC50)$. Все сообщаемые значения соответствовали параметру встраивания в модель кривой $r^2 \geq 0,8$.

Результаты данного анализа представлены в таблице 15.

Таблица 15: активность полипептидов - аналогов PYY в отношении рецепторов PYY

Соединение №	NPY1R pEC50	NPY2R pEC50	NPY4R pEC50	NPY5R pEC50
PYY (3-36)	8,5	10,3	<7,0	9,4
A1	9,1*	10,5	8,8	8,8
A2	9,3*	10,5	9,2	8,9
A3	9,1*	10,7	9,1	9
A4	н/у	8,7	неактивно	7,3
A5	н/у	7,7	неактивно	8
A6	н/у	8,9	неактивно	7,7
A7	н/у	9,7	неактивно	6
A8	н/у	9,6	неактивно	7,1
A9	н/у	9,6	неактивно	6
A10	8,4*	9,7	неактивно	7,7
A11	н/у	9,5	неактивно	7,1
A12	н/у	9,7	неактивно	7,1
A13	неактивно	10,2	неактивно	8,7
A19	н/у	10,5	н/у	8,7
A20	н/у	10,5	н/у	8,7
A21	н/у	10,4	н/у	8,3
A22	н/у	10,5	н/у	8,7
A23	н/у	10,4	н/у	8,6
A24	неактивно	10,5	неактивно	8,7
A25	н/у	10,9	н/у	8,4
A26	н/у	10,7	н/у	8,5
A14	8,5*	10,1	н/у	8,3
A15	9,6*	10,2	н/у	8
A16	н/у	10,2	н/у	9,1

A17	8,3*	10,2	н/у	8,7
A18	н/у	10,3	н/у	9,3
A27	н/у	10,7	н/у	8,9
A28	н/у	10,5	н/у	8,8
A29	н/у	10,9	н/у	9
A30	н/у	10,3	н/у	8,5
A31	н/у	10,4	н/у	8,7
A32	н/у	10,8	н/у	9
A33	н/у	10,4	н/у	8,9
A34	н/у	10,2	н/у	8,8
A35	н/у	10,5	н/у	9,1
A36	н/у	10,9	н/у	8,7
A37	н/у	10,8	н/у	8,6
A38	8,6*	11,1	н/у	8,4
A39	9,1*	10,4	н/у	8,9
A40	н/у	10,1	н/у	9
A41	н/у	10,5	н/у	9,3*
A42	н/у	10,3	н/у	9,1
A43	9,2*	10,5	н/у	8,5
A44	8,1*	9,7	н/у	9,2
A49	н/у	7,6	неактивно	6
A50	н/у	6	неактивно	6
A51	н/у	6	неактивно	6
A52	н/у	8,4	неактивно	8
A53	н/у	8,7	неактивно	7,3
A54	н/у	7,7	неактивно	8,0
A55	н/у	8,9	неактивно	7,7
A56	н/у	9,7	неактивно	неактивно
A57	н/у	9,6	неактивно	7,1
A58	8,8*	10,3	неактивно	8,8
A59	н/у	8,8	неактивно	6
A60	8,9*	10,3	неактивно	8,6
A61	8,6*	10	неактивно	8,3
A62	8,1*	9,4	неактивно	8,2

A63	н/у	7,5	неактивно	6
A64	н/у	8,6	неактивно	7,9
A65	8,0*	10,2	н/у	8,6
A66	н/у	10,3	н/у	8,3
A67	н/у	10,3	н/у	8,5
A68	н/у	9,7	н/у	7,9
A69	н/у	10	н/у	8,3
A70	н/у	10,4	н/у	8,7
A71	н/у	10,7	н/у	8,8
A72	9,0*	10,8	н/у	8,8
A73	н/у	10,3	н/у	8,6
A74	9,3*	10,3	н/у	9
A75	н/у	10,6	н/у	9,3
A76	10,6*	10,4	н/у	8,9
A77	н/у	10,3	н/у	9,2
A78	н/у	10,2	н/у	8,5

* максимальный ответ $\leq 70\%$ по сравнению с максимальным ответом NPY с NPY1R; «н/у» - «не указано»

Пример 5: фармакокинетические исследования метаболической стабильности (T1/2) аналогов PYY in vitro

Мембраны щеточной каймы почек крысы и человека (МЩКП, англ. «кBBM»)

Инкубации препаратов мембран щеточной каймы почек (МЩКП) in vitro использовали для характеристики способности пептидов противостоять деградации протеазами и пептидазами в системном кровообращении. МЩКП были выбраны потому, что они содержат высокую концентрацию набора разнообразных протеаз и пептидаз, многие из которых присутствуют по всему организму. В целом, пептиды с низким клиренсом (CL) in vivo являются стабильными в данном анализе, в то время как пептиды с высоким CL in vivo являются нестабильными в данном анализе.

Мембраны щеточной каймы из ткани почек крысы и человека получали центрифугированием и хранили при температуре -70°C . Размороженные запасы МЩКП крысы или человека разводили до соответствующей концентрации в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4), содержащем 1% казеина, и аликвотировали в 96-луночный планшет. Растворы МЩКП предварительно нагревали в течение 10 минут при температуре 37°C . Реакции запускали добавлением тестируемого пептида (конечная концентрация 1 мкМ), также растворенного в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4), содержащем 1% казеина. Конечная концентрация МЩКП в каждой инкубации составляла 50 мкг белка/мл. Реакции поддерживали при температуре 37°C в водяной бане со встряхиванием. В моменты

времени 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 ч после запуска реакций удаляли по 30 мкл реакционной смеси и помещали в 96-луночный планшет, содержащий 120 мкл ледяного метанола, содержащего 2,5% муравьиной кислоты. После остановки реакции образцы центрифугировали при $2178 \times g$ в течение 10 мин, а затем часть надосадочной жидкости переносили в чистый 96-луночный планшет и разбавляли водой 1:1. Образцы анализировали с помощью СВЭЖХ-МС/МС. Результаты данных анализов представлены в таблицах 16, 17 и 18.

Гомогенаты подкожной ткани человека

In vitro-инкубации в гомогенатах подкожной (п/к) ткани использовали для характеристики способности пептидов противостоять предсистемной деградации протеазами и пептидазами после п/к-введения. Неклинические исследования in vivo показали, что активность пептидазы в п/к-пространстве может ограничивать биодоступность пептида после п/к-введения. Пептиды с высокой п/к-биодоступностью являются стабильными в данном анализе, в то время как пептиды с низкой п/к-биодоступностью являются нестабильными в данном анализе.

П/к-ткань человека гомогенизировали в холодном 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4, 10-кратный объем в пересчете на массу образца), а затем фильтровали через двойной слой марли. Фильтраты аликвотировали, мгновенно замораживали на бане с метанолом/сухим льдом и хранили при температуре -80°C . Концентрацию белка в каждой объединенной партии определяли с помощью ВСА-анализа белка. Размороженные образцы гомогенатов п/к-ткани человека разбавляли до 1,0 мг белка/мл в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4) и аликвотировали в 96-луночный планшет. Разведенные п/к-гомогенаты предварительно нагревали в течение 10 минут при температуре 37°C . Реакции запускали добавлением тестируемого пептида (конечная концентрация 10 мкМ), также растворенного в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4). Реакции поддерживали при температуре 37°C в водяной бане со встряхиванием. В моменты времени 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 ч после запуска реакций удаляли по 50 мкл реакционной смеси и помещали в 96-луночный планшет, содержащий 150 мкл ледяного метанола, содержащего 2,5% муравьиной кислоты. После остановки реакции образцы центрифугировали при $2178 \times g$ в течение 10 мин, а затем часть надосадочной жидкости переносили в чистый 96-луночный планшет и разбавляли водой 1:10. Образцы анализировали с помощью СВЭЖХ-МС/МС. Результаты данных анализов представлены в таблицах 16, 17 и 18.

Доля несвязанного соединения (f_u) в плазме крови

Традиционные способы измерения связывания с белками плазмы крови, такие как равновесный диализ, ультрафильтрация и ультрацентрифугирование, ненадежны в отношении пептидов вследствие их склонности адсорбироваться на поверхности пластиковых трубок, диализных мембран и фильтров с отсечением по молекулярной массе. В результате степень связывания ацилированных пептидов с сывороточным альбумином оценивали с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР, англ. «SPR»). Полезность данной методики для обеспечения надежной оценки доли

лекарственного препарата, связанного с белками плазмы крови, была продемонстрирована в литературе. Результаты данного анализа для соединений A13 (SEQ ID NO: 24) и A24 (SEQ ID NO: 24) представлены в таблицах 17 и 18. На основании этих данных, оценочный период полужизни соединений A13 и A24 у человека составляет около 4 суток каждый.

Таблица 16: фармакокинетика метаболической стабильности полипептидов - аналогов РУУ

Соединение №	МЦКП крысы t1/2 (ч)	МЦКП человека t1/2 (ч)	Стабильность в гомогенате ПКТ t1/2 (ч)
A27	--	10	0,2
A28	--	5,2	0,2
A29	--	8,7	1,1
A35	--	5,6	1,3
A21	>12	>12	2,5
A26	>12	>12	4
A14	>12	>12	4,5
A23	>12	>12	4,5
A25	>12	>12	4,7
A34	--	6,7	4,9
A30	--	>12	5,1
A31	--	>12	5,6
A22	>12	>12	7,2
A16	>12	>12	7,3
A15	>12	>12	9,6
A17	>12	>12	9,7
A33	--	>12	9,9
A12	>12	--	10,2
A2	>12	>12	10,6
A24	>12	>12	10,8
A13	>12	>72	10,8
A10	>12	>72	11,2
A11	>12	--	>12

Таблица 17: фармакокинетика метаболической стабильности и доля несвязанного соединения A13 - аналога РУУ

	МЩКП t1/2 (ч)	Стабильность в гомогенате ПКТ t1/2 (ч)	% f_u
Крыса	>12	2,9	0,68%
Макака	>12	Н/О	0,43%
Человек	>72	10,8	0,44%

Н/О=«не определено»

Таблица 18: фармакокинетика метаболической стабильности и доля несвязанного соединения А24 - аналога РУУ

	МЩКП t1/2 (ч)	Стабильность в гомогенате ПКТ t1/2 (ч)	% f_u
Крыса	>12	7,1	0,27%
Макака	Н/О	Н/О	0,17%
Человек	>12	10,8	0,22%

Н/О=«не определено»

Пример 6: фармакокинетический анализ полипептидов - аналогов РУУ

Внутривенная инфузия обладающих длительным действием полипептидов - аналогов РУУ для оценки клиренса (CL) пептидов

Пептиды растворяли в 0,05% Твин-20 в ФСБ (рН7,4) и вводили в виде 1-часовой подкожной инфузии не натошак крысам-самцам линии Спрег-Доули (n=3 на группу) через канюлю в бедренной вене в конечной дозе 0,033 мг/кг. Фармацевтические составы вводили со скоростью 0,150 мл/ч/кг. Образцы крови (около 250 мкл) собирали для фармакокинетического анализа через канюлю в яремной вене через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,17, 1,33, 1,5, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после начала инфузии в пробирки Microtainer, содержащие К₂ЭДТА в качестве антикоагулянта и 25 мкл смеси ингибиторов протеаз. Плазму получали центрифугированием и хранили при температуре -80°C до проведения анализа.

Подкожная болюсная инъекция обладающих длительным действием полипептидов - аналогов РУУ для оценки биодоступности (F) полипептидов

Пептиды растворяли в стерильном физиологическом растворе и вводили не натошак крысам-самцам линии Спрег-Доули (n=3 на группу) в дозе 0,1 мг/кг посредством однократной болюсной инъекции в подкожное пространство в области между лопатками. Образцы крови (около 250 мкл) собирали для фармакокинетического анализа через канюлю в яремной вене через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96 и 120 ч после введения дозы в пробирки Microtainer, содержащие К₂ЭДТА в качестве антикоагулянта и 25 мкл смеси ингибиторов протеаз. Плазму получали центрифугированием и хранили при температуре -80°C до проведения анализа.

Подготовка образцов плазмы крови для фармакокинетических исследований

Аликвоту каждого образца плазмы крови объемом 70 мкл помещали в 96-

луночный планшет. В каждую лунку добавляли по 210 мкл 0,1% ТФК в соотношении 2:1 этанол:ацетонитрил, содержащей соответствующий внутренний стандарт. Планшеты перемешивали вихревым способом в течение 10 мин при 1300 об/мин, а затем центрифугировали в течение 10 мин при 500 x g. Надосадочные жидкости (по 210 мкл) помещали в чистый 96-луночный планшет и выпаривали под струей азота при температуре 45°C. Оставшийся материал восстанавливали в 80 мкл 20% ацетонитрила (водн.), содержащего 0,1% муравьиной кислоты.

Количественное определение полипептидов РУУ в плазме крови способом ЖХ/МС

Все калибровочные стандарты готовили в контрольной плазме крови крысы, содержащей К₂ЭДТА и смесь ингибиторов протеаз.

Образцы и стандарты анализировали с помощью УЭЖХ-МС/МС с ионизацией электрораспылением (ИЭР) с использованием системы, состоящей из автоинжектора СТС HTS PAL (Leap, г. Каррборо, штат Северная Каролина, США), системы Agilent Infinity 1290 с колоночным термостатом (г. Пало-Альто, штат Калифорния, США), переключающего клапана Valco (г. Хьюстон, штат Техас, США), и масс-спектрометра Sciex TripleTOF® 5600 (г. Фреймингхем, штат Массачусетс, США). Образцы вводили в аналитическую обращенно-фазовую колонку C18 с размерами 2,1 × 50 мм, как правило - Waters CORTECS UPLC C18+, 1,6 мкм (Waters Corporation, г. Милфорд, штат Массачусетс, США) или аналогичную. Хроматографическое разделение осуществляли посредством градиентного способа с использованием воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (А) и ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (В), в качестве подвижной фазы. Начальные условия состояли из 95% А и 5% В. Органический компонент повышали линейно до 95% В в течение 3-4 минут в зависимости от пептида. Типичные скорости потока составляли 550 мкл/мин. Температуру колонки поддерживали постоянной на уровне 45°C. Пептиды определяли количественно путем мониторинга одного или большего числа ионов продукта, полученных из многозарядного исходного иона. Результаты данных анализов представлены в таблице 19. Подробные профили фармакокинетики и ADME для соединений A13 (SEQ ID NO: 13) и A24 (SEQ ID NO: 24) представлены в таблицах 20 и 21, соответственно. Изменения концентраций A13 и A24 в плазме крови после болюсной и внутривенной инфузии представлены на фиг. 4 и 5.

Таблица 19: количественное определение РУУ в плазме крови

Соединение №	CL (мл/мин/кг)	в/в t _{1/2} (ч)	F (%)
A2	0,0749	26,6	46,2
A7	0,326	6,44	66,7
A10	0,0600	43,2	58,7
A13	0,0589	32,4	51,4
A24	0,0564	28,7	49,8
A25	0,0696	16,2	28,4

Таблица 20: профиль фармакокинетики и профиль ADME для соединения A13 в крысиной модели

Путь	Доза (мг/кг)	Клиренс (мл/мин/кг)	$V_{\text{равновесн.}}$ (мл/кг)	$T_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	F (%)
в/в- инфузия	0,033	0,0589	119	32,4	Н/О	Н/О	Н/О
п/к- болюс	0,100	Н/О	Н/О	30,9	24	211	51,4

Н/О=«не определено»

Таблица 21: профиль фармакокинетики и профиль ADME для соединения A24 в крысиной модели

Путь	Доза (мг/кг)	Клиренс (мл/мин/кг)	$V_{\text{равновесн.}}$ (мл/кг)	$T_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	F (%)
в/в- инфузия	0,033	0,0564	101	28,7	Н/О	Н/О	Н/О
п/к- болюс	0,100	Н/О	Н/О	33,5	24	210	49,8

Н/О=«не определено»

Пример 7а: эффективность аналога РУУ в обеспечении потери веса в комбинации с обладающим длительным действием агонистом рецептора ГПП-1 у крыс LE DIO

Хронические исследования эффективности потери веса проводили на модели ожирения у крыс линии Лонг Эванс (LE) с ожирением, вызванным диетой (DIO), чтобы изучить эффективность и устойчивость обладающего (-их) длительным действием аналога (-ов) РУУ отдельно и в комбинации с обладающим длительным действием агонистом рецептора ГПП-1 (ОДД ГПП-1). Использовали самцов крыс LE DIO (Envigo Laboratories, Inc., г. Индианаполис, штат Индиана, США) и, начиная с отъема, крыс кормили кормом с высоким содержанием жира (Teklad TD 95217, 40% ккал от жира, Harlan Laboratories, г. Мэдисон, штат Висконсин, США). Крыс помещали по 1 в клетку и предоставляли им неограниченный доступ к корму с высоким содержанием жиров (Harlan TD.95217) и воде, поддерживали в 12-часовом цикле свет/темнота с 5:00 утра до 5:00 вечера при температуре 21°C и относительной влажности воздуха 50%, и давали акклиматизироваться по меньшей мере в течение 10 суток после отправки перед использованием. В начале исследования возраст крыс составлял 16-18 недель. Все процедуры выполняли в соответствии с Законом США о защите животных, нормами Министерства сельского хозяйства США, и процедуры были одобрены Институциональным комитетом Mipspro по содержанию и использованию животных. Животных рандомизировали на группы воздействия в соответствии с массой тела и

жировой массой (n=8 крыс/группа). Крысам LE DIO вводили дозы обладающего длительным действием PYY и/или агониста рецептора ГПП-1 путем подкожной (п/к) инъекции один раз в двое суток (РДС) в указанных дозах, или вводили контрольную несущую среду (солевой раствор). Результаты хронических исследований соединения A13 (SEQ ID NO: 13) с ОДД ГПП-1 - средняя потеря веса (%) \pm стандартная ошибка среднего относительно базового уровня и контрольной несущей среды ($\Delta\Delta$) - показаны на фиг. 1. Сравнительные данные касательно эксенатида и семаглутида представлены на фиг. 6.

Пример 7b: эффективность аналога PYY в обеспечении увеличения веса при введении отдельно крысам LE DIO

Эксперименты, описанные в примере 7a, в которых исследовали ответы на обладающий длительным действием агонист PYY в комбинации с обладающим длительным действием агонистом ГПП-1, были отдельно проведены на крысах LE DIO, которые получали только обладающий длительным действием агонист PYY (соединение A24; SEQ ID NO: 24). К удивлению, в отличие от синергического снижения потребления пищи и синергической потери веса, наблюдаемых для комбинации соединения A24 (SEQ ID NO: 24) и обладающего длительным действием агониста рецептора ГПП-1, показанных в виде нижних панелей на фиг. 8, агонист PYY сам по себе вызывал дозозависимое увеличение потребления пищи и увеличение массы тела, как показано на верхних панелях фиг. 8. Похожая картина увеличения потребления пищи и увеличения веса также наблюдалась при применении другого обладающего длительным действием агониста PYY (соединения A13; SEQ ID NO: 13) при его введении отдельно. Орексирующий эффект (стимулирующий прием пищи) и эффект увеличения массы тела, наблюдаемые для обоих агонистов PYY (A13 и A24) при их введении отдельно, контрастируют с ранее описанными паттернами изменения массы тела при применении аналогично селективных агонистов (Y2) PYY. Это первый пример агента, орексирующего самого по себе, который в комбинации с агонистом ГПП-1 способствует более сильному анорексическому эффекту, чем тот эффект, который наблюдается при применении агониста ГПП-1 отдельно.

Орексирующий эффект SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 24 сложно объяснить одним лишь длительным действием данных пептидов как таковых. Другие селективные агонисты PYY, продолжительность действия которых была увеличена, например, за счет ПЭГилирования или связывания с Fmoc, проявляли только анорексические эффекты, а не орексирующие эффекты. Подобным образом, орексирующие эффекты данных пептидов нелегко приписать связыванию с альбумином как таковому, поскольку конъюгаты PYY-альбумин не проявляют данный эффект и являются только анорексирующими. К тому же, ранее не сообщалось, что ацилированные агонисты PYY, обратимо связывающие альбумин, стимулируют потребление пищи и увеличение веса.

Орексирующий эффект класса агонистов PYY, иллюстрируемого соединениями A13 и A24 (см. верхнюю левую панель фиг. 8), будет полезен в определенных условиях патогенной потери веса или снижения содержания энергии в организме. Примеры таких состояний включают в себя нервную анорексию - состояние, для лечения которого

существует лишь несколько фармакологических вариантов, и которое связано с ~ 10% смертностью, главным образом у молодых людей. Другие примеры включают в себя формы кахексии, связанные со злокачественными новообразованиями и осложняющие их лечение. Другой пример - старческая астения или недоедание, связанное со старением. Было обнаружено, что компонент данного состояния, представленный потерей мышечной массы, называемый саркопенией, вовлечен во многочисленные связанные со старением патологические состояния и ухудшение качества жизни, включительно с потерей подвижности, склонностью к переломам крупных костей и медленному восстановлению таких переломов.

Такие терапевтически полезные эффекты увеличения массы тела, вызываемые классом агонистов PYY, иллюстрируемым соединениями A13 и A24 (см. верхнюю правую панель фиг. 8 и верхний правый квадрант фиг. 9), могут быть вызваны введением данных агентов по отдельности или в комбинации с другими агентами, которые вызывают полезные эффекты через отдельные механизмы. Примеры отдельных полезных агентов включают в себя орексигенные агенты, такие как агонисты грелина и/или мотилина, или агенты, которые способствуют росту мышц, такие как анаболические стероиды и активаторы оси гормон роста/инулиноподобный фактор роста. Комбинации, которые являются полезными при вышеуказанных состояниях, не включают в себя агонист PYY, иллюстрируемый соединениями A13 и A24, в комбинации с агонистом рецептора ГПП-1, поскольку такая комбинация связана с потерей массы тела (нижние панели фиг. 8 и нижний левый квадрант фиг. 9).

Пример 8: противодиабетическая эффективность аналогов PYY в комбинации с агонистом ГПП-1 у крыс ZDF

Проводили хронические исследования для определения противодиабетических эффектов непрерывного введения полипептида - аналога PYY в комбинации с агонистом рецептора ГПП-1 на HbA1c (первичный параметр диагностики сахарного диабета) после 27 суток лечения у крыс линии Цукер с сахарным диабетом и ожирением (ZDF). Самцов крыс ZDF получали в возрасте шести (6) недель (Charles River, г. Роли, штат Северная Каролина, США) и использовали для исследования в возрасте восьми (8) недель. После получения крыс помещали по одному животному в клетку со свободным доступом к корму Purina 5008 (Lab Diet, г. Сент-Луис, штат Миссури, США) и воде, поддерживали в 12-часовом цикле свет/темнота с 5:00 утра до 5:00 вечера при температуре 21°C и относительной влажности воздуха 50%, и позволяли акклиматизироваться в течение девяти (9) суток до начала исследования. Образцы крови брали в виде образцов до кровотечения (сутки -3) через хвостовую вену для измерения уровня глюкозы и HbA1c. Крыс ZDF рандомизировали в группы воздействия (n=10/группа) с одинаковым средним уровнем HbA1c и глюкозы. Им подкожно (п/к) имплантировали осмотические мини-помпы Alzet (по две (2) помпы на животное), содержащие либо указанные дозы полипептида - аналога PYY и/или агониста рецептора ГПП-1 (по 10 мкг/кг/сут), либо несущую среду (20% ДМСО в воде) (n=10 животных/группа воздействия). Аналоги PYY,

ФК которых поддерживала введение доз один раз в двое суток, вводили путем п/к-инъекции вместо введения посредством мини-помпы. Все остальные процедуры были такими же, как описано в предшествующем примере. Образцы крови брали повторно в 14-е и 27-е сутки (конец исследования) для измерения уровней глюкозы и HbA1c. Конечные образцы цельной крови брали путем пункции сердца под анестезией изофлураном (27-е сутки). Анализ HbA1c выполняли с использованием анализатора клинической химии Carolina Chemistries CLC720i (Mindray Inc., г. Мава, штат Нью-Йорк, США) согласно протоколу и параметрам способа, описанным производителем. Результаты измерений HbA1c, выраженные в виде среднего % изменения относительно базового уровня и контрольной несущей среды ($\Delta\Delta$) из хронических исследований комбинации соединения A13 (SEQ ID NO: 13) с агонистом рецептора ГПП-1 показаны на фиг. 2. Сравнительные данные касательно тирцепатида и семаглутида представлены на фиг. 7.

Другие варианты осуществления данного изобретения

Хотя данное изобретение было изложено в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема данного изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в рамках объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90:

$X_0PX_2PX_4X_5PX_7X_8X_9X_{10}SPX_{13}X_{14}X_{15}X_{16}RX_{18}X_{19}X_{20}DX_{22}X_{23}HX_{25}X_{26}X_{27}WLTRX_{32}RX_{34}$ -(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 90), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X_0 отсутствует или представляет собой K;

X_2 представляет собой K;

X_4 представляет собой E или K;

X_5 представляет собой A или K;

X_7 представляет собой G или K

X_8 представляет собой E, K или k;

X_9 представляет собой D или K;

X_{10} представляет собой A или K;

X_{13} представляет собой E или K;

X_{14} представляет собой E или K;

X_{15} представляет собой L или W;

X_{16} представляет собой D, E, K, N, Q, S, T, α -метилсерин или гомосерин;

X_{18} представляет собой K или Y;

X_{19} представляет собой K или Y;

X_{20} представляет собой A, D, E, K, k или Dar;

X_{22} представляет собой A, D, K или L;

X_{23} представляет собой K или R;

X_{25} представляет собой K или Y;

X_{26} представляет собой E, K или L;

X_{27} представляет собой K или N;

X_{32} представляет собой K или Q;

X_{34} представляет собой F, y, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β -гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X_0 , X_2 , X_4 , X_5 , X_7 , X_8 , X_{13} , X_{20} , X_{23} , X_{25} , X_{27} или X_{32} представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X_8 или X_{20} представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X_9 и X_{13} ,

или в положениях X₁₆ и X₂₀, или в положениях X₂₂ и X₂₆.

2. Выделенный полипептид по п. 1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91

PKPEX₅PX₇X₈DASPX₁₃EX₁₅X₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 91), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₇ представляет собой G или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₅ представляет собой L или W;

X₁₆ представляет собой D, E, K, N, S, α-метилсерин или гомосерин;

X₂₀ представляет собой A, D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β-гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₇, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X₁₆ и X₂₀.

3. Выделенный полипептид по п. 1 или п. 2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92:

PKPEX₅PX₇X₈DASPX₁₃EX₁₅X₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 92), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₇ представляет собой G или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₅ представляет собой L или W;

X₁₆ представляет собой D, E, K, S, α-метилсерин или гомосерин;

X₂₀ представляет собой A, D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-

карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β-гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₇, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X₁₆ и X₂₀.

4. Выделенный полипептид по п. 1 или п. 2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93:

PKPEX₅PX₇X₈DASPX₁₃EX₁₅X₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 93), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₇ представляет собой G или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₅ представляет собой L или W;

X₁₆ представляет собой D, E, K, N, S, α-метилсерин или гомосерин;

X₂₀ представляет собой D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F, 3-пиридинилаланин, 4-пиридинилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-фторфенилаланин, 4-метилфенилаланин, N-метилфенилаланин, гомофенилаланин, β-гомотирозин, гомотирозин или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₇, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X₁₆ и X₂₀.

5. Выделенный полипептид по п. 1 или п. 2, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 94:

PKPEX₅PGX₈DASPX₁₃EWX₁₆RYYX₂₀DX₂₂RHYLNWLTRQRX₃₄-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 94), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₈ представляет собой E, K или k;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₆ представляет собой D, E, K или N;

X₂₀ представляет собой A, D, E, K или k,

X₂₂ представляет собой A или L;

X₃₄ представляет собой F или N-метилтирозин;

при этом, если X₅, X₈, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₈ или X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X₁₆ и X₂₀.

6. Выделенный полипептид по любому из пп. 1, 2 или 5, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95:

PKPEX₅PGK₈DASPX₁₃EWX₁₆RYYX₂₀DLRHYLNWLTRQRF-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 95), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X₅ представляет собой A или K;

X₁₃ представляет собой E или K;

X₁₆ представляет собой D, E, K или N;

X₂₀ представляет собой A, D, E, K или k; и

при этом, если X₅, X₁₃ или X₂₀ представляет собой K, то остаток лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при этом K₈ необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер, и

при этом, если X₂₀ представляет собой k, то остаток D-лизина необязательно ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер,

при условии, что полипептид содержит по меньшей мере один остаток, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер; и

при этом полипептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и

аспарагиновой кислоты или между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты, при этом остатки, образующие лактамный мостик, расположены в положениях X_{16} и X_{20} .

7. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что если X_{15} представляет собой L, то X_{22} представляет собой A.

8. Выделенный полипептид по любому из пп. 1, 2 или 5-7, отличающийся тем, что если X_{16} представляет собой N, то X_{20} не представляет собой A.

9. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-5, 7 или 8, отличающийся тем, что если X_8 представляет собой E, то X_5 представляет собой K и X_{20} представляет собой K, и остаток лизина в любом из положений X_5 или X_{20} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

10. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-5 или 7-9, отличающийся тем, что X_{34} представляет собой F.

11. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-5, 7, 8 или 10, отличающийся тем, что X_8 представляет собой K.

12. Выделенный полипептид по п. 6 или п. 11, отличающийся тем, что остаток лизина в 8-м положении полипептидной последовательности ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер.

13. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-7 или 10-12, отличающийся тем, что X_{16} представляет собой K, X_{20} представляет собой D или E и полипептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями остатков, расположены в положениях X_{16} и X_{20} .

14. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-7 или 10-12, отличающийся тем, что X_{16} представляет собой D или E, X_{20} представляет собой K и полипептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями остатков, расположены в положениях X_{16} и X_{20} .

15. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что липофильный заместитель образует амидную связь между аминокгруппой выделенного полипептида и СО-группой липофильного заместителя.

16. Выделенный полипептид по п. 15, отличающийся тем, что липофильный заместитель имеет формулу I:



Формула I

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$; и

m равен от 4 до 24.

17. Выделенный полипептид по п. 16, отличающийся тем, что Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

18. Выделенный полипептид по п. 16 или п. 17, отличающийся тем, что m равен от 14 до 20.

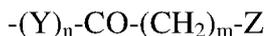
19. Выделенный полипептид по любому из пп. 16-18, отличающийся тем, что m

равен 16, 17 или 18.

20. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что липофильный заместитель ковалентно связан с выделенным полипептидом через спейсер.

21. Выделенный полипептид по п. 20, отличающийся тем, что липофильный заместитель $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}$ связан с аминогруппой выделенного полипептида через спейсер, при этом спейсер образует мостик между аминогруппой выделенного полипептида и группой $-\text{CO}-$ липофильного заместителя.

22. Выделенный полипептид по п. 20 или п. 21, отличающийся тем, что липофильный заместитель и спейсер имеют формулу II:



Формула II

где

Y выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp, Lys и Gly;

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24; и

n равен от 1 до 10.

23. Выделенный полипептид по п. 22, отличающийся тем, что Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

24. Выделенный полипептид по п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что m равен от 14 до 20.

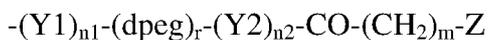
25. Выделенный полипептид по любому из пп. 22-24, отличающийся тем, что m равен 16, 17 или 18.

26. Выделенный полипептид по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что Y представляет собой γGlu .

27. Выделенный полипептид по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что n равен от 1 до 5.

28. Выделенный полипептид по любому из пп. 22-27, отличающийся тем, что n равен 2.

29. Выделенный полипептид по п. 20 или п. 21, отличающийся тем, что липофильный заместитель и спейсер имеют формулу IV:



Формула IV

где

Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равен от 4 до 24;

Y1 выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp и Gly;

Y2 выбран из группы, состоящей из γGlu , Asp и Gly;

dpeg представляет собой $-\text{[CO}(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)\text{NH]-}$;

r равен от 1 до 8;

n1 равен от 0 до 10; и

- n₂ равен от 0 до 10.
30. Выделенный полипептид по п. 29, отличающийся тем, что Z представляет собой -CO₂H.
31. Выделенный полипептид по п. 29 или п. 30, отличающийся тем, что m равен от 14 до 20.
32. Выделенный полипептид по любому из пп. 29-31, отличающийся тем, что m равен 16, 17 или 18.
33. Выделенный полипептид по любому из пп. 29-32, отличающийся тем, что Y₁ представляет собой γGlu.
34. Выделенный полипептид по любому из пп. 29-33, отличающийся тем, что n₁ равен от 0 до 3.
35. Выделенный полипептид по любому из пп. 29-34, отличающийся тем, что Y₂ представляет собой γGlu.
36. Выделенный полипептид по любому из пп. 29-35, отличающийся тем, что n₂ равен от 0 до 3.
37. Выделенный полипептид по любому из пп. 29-36, отличающийся тем, что r равен от 1 до 3.
38. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что карбокси-концевая аминокислота X₃₄ представляет собой -X₃₄-(NH₂).
39. Выделенный полипептид, содержащий любую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 1-78, или его фармацевтически приемлемая соль.
40. Выделенный полипептид по п. 39, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, представленных последовательностями SEQ ID NO: 13, 24, 42 и 43.
41. Выделенный полипептид по п. 39, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, или его фармацевтически приемлемая соль.
42. Выделенный полипептид по п. 39, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или его фармацевтически приемлемая соль.
43. Выделенный полипептид по п. 39, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, или его фармацевтически приемлемая соль.
44. Выделенный полипептид по п. 39, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, или его фармацевтически приемлемая соль.
45. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенный полипептид по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый адъювант, переносчик или несущую среду.
46. Фармацевтическая комбинация, содержащая выделенный полипептид по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемую соль, и агонист рецептора ГПП-1.
47. Устройство осмотической доставки, содержащее выделенный полипептид по любому из пп. 1-44, фармацевтическую композицию по п. 45 или фармацевтическую

комбинацию по п. 46.

48. Устройство осмотической доставки по п. 47, содержащее:

непроницаемый резервуар, содержащий внутреннюю и внешнюю поверхности и первый и второй открытые концы;

полупроницаемую мембрану, герметично присоединяющуюся к первому открытому концу резервуара;

осмотический двигатель внутри резервуара, примыкающий к полупроницаемой мембране;

поршень, примыкающий к осмотическому двигателю, при этом поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара, при этом поршень разделяет резервуар на первую камеру и вторую камеру, при этом первая камера содержит осмотический двигатель;

фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии, при этом вторая камера содержит фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии, а фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии находится в жидкой форме и содержит выделенный полипептид; и

регулятор диффузии, вставленный во второй открытый конец резервуара, при этом регулятор диффузии примыкает к фармацевтическому составу лекарственного препарата в виде суспензии.

49. Способ лечения ожирения у субъекта-человека, обеспечивающий потерю веса субъектом-человеком, или подавления аппетита у субъекта-человека, включающий в себя введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей выделенный полипептид по любому из пп. 1-44, фармацевтической композиции по п. 45, фармацевтической комбинации по п. 46 или устройства осмотической доставки по п. 47 или п. 48.

50. Способ лечения сахарного диабета у субъекта-человека, включающий в себя введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей выделенный полипептид по любому из пп. 1-44, фармацевтической композиции по п. 45, фармацевтической комбинации по п. 46 или устройства осмотической доставки по п. 47 или п. 48.

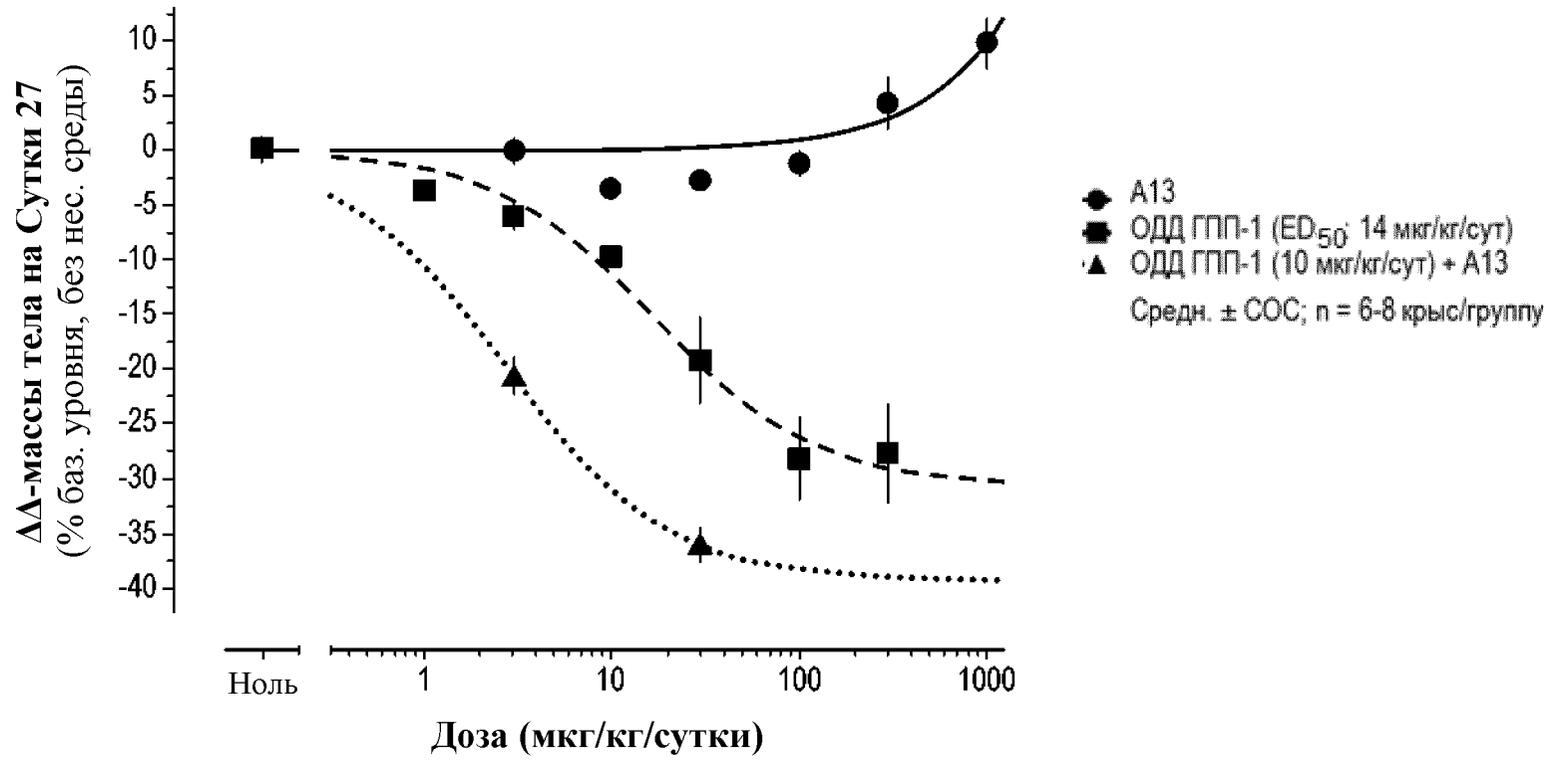
51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что сахарный диабет представляет собой сахарный диабет типа 1.

52. Способ по п. 50, отличающийся тем, что сахарный диабет представляет собой сахарный диабет типа 2.

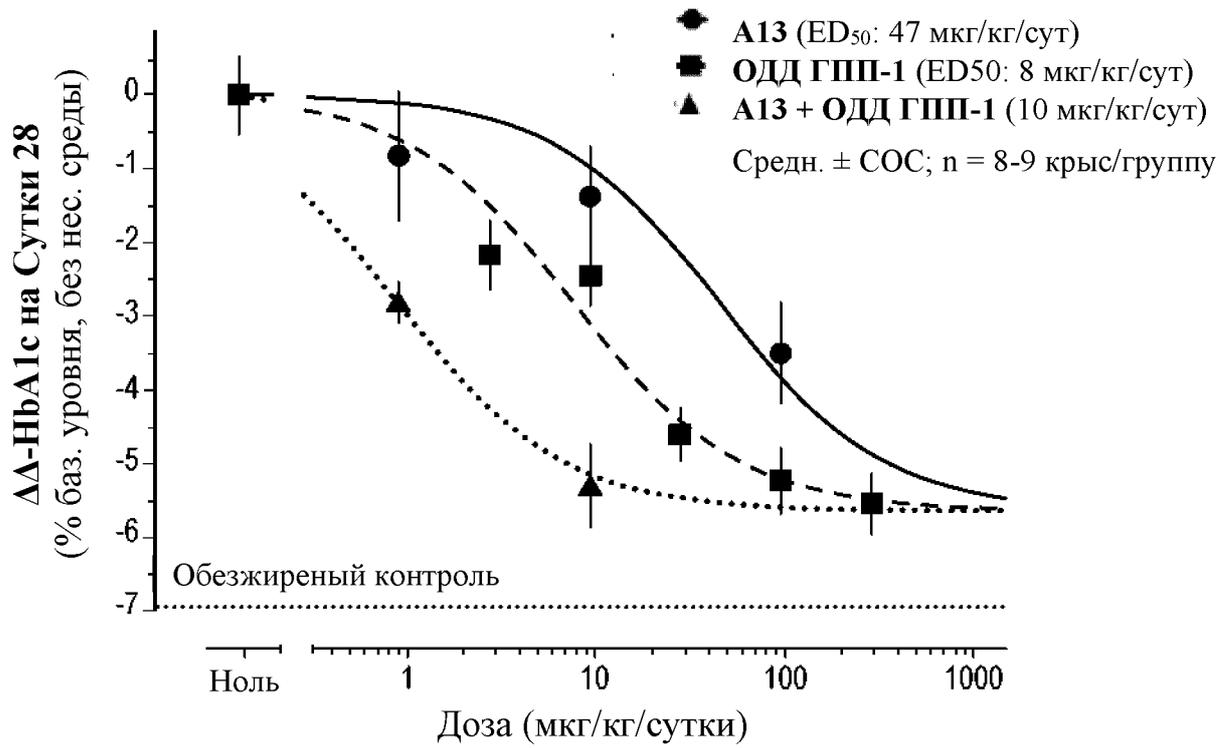
53. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у субъекта-человека, включающий в себя введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей выделенный полипептид по любому из пп. 1-44, фармацевтической композиции по п. 45, фармацевтической комбинации по п. 46 или устройства осмотической доставки по п. 47 или п. 48.

По доверенности

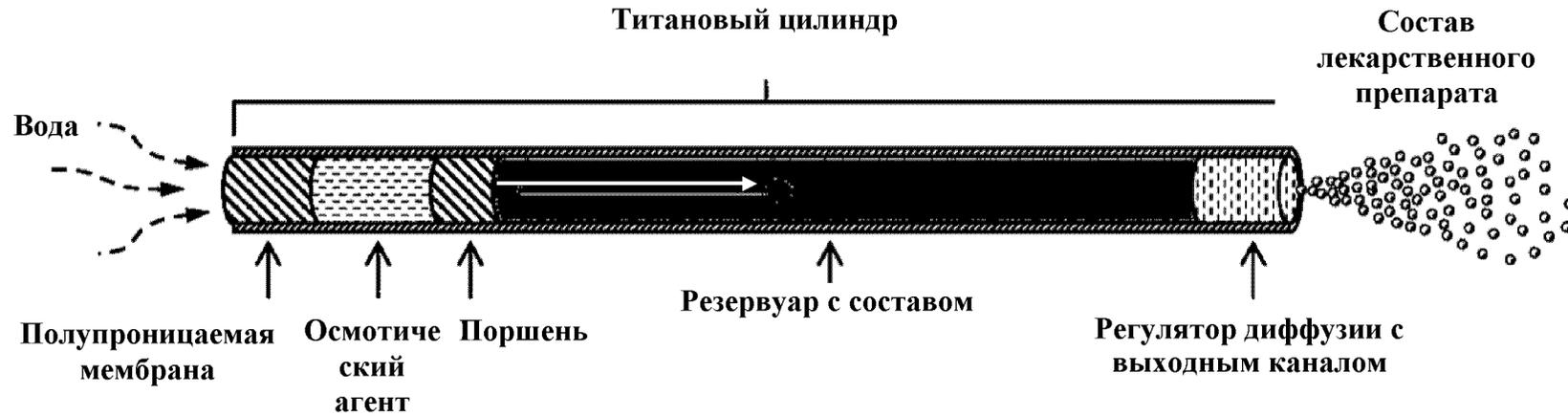
ФИГ. 1

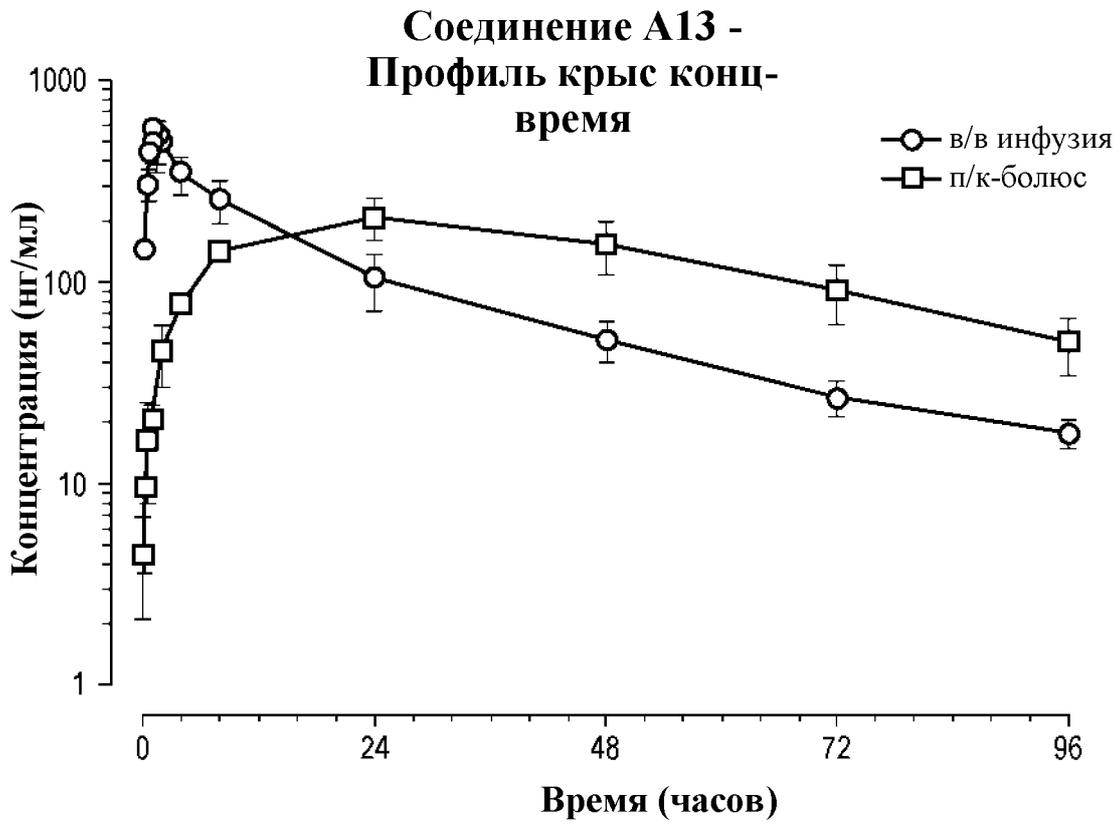


ФИГ. 2

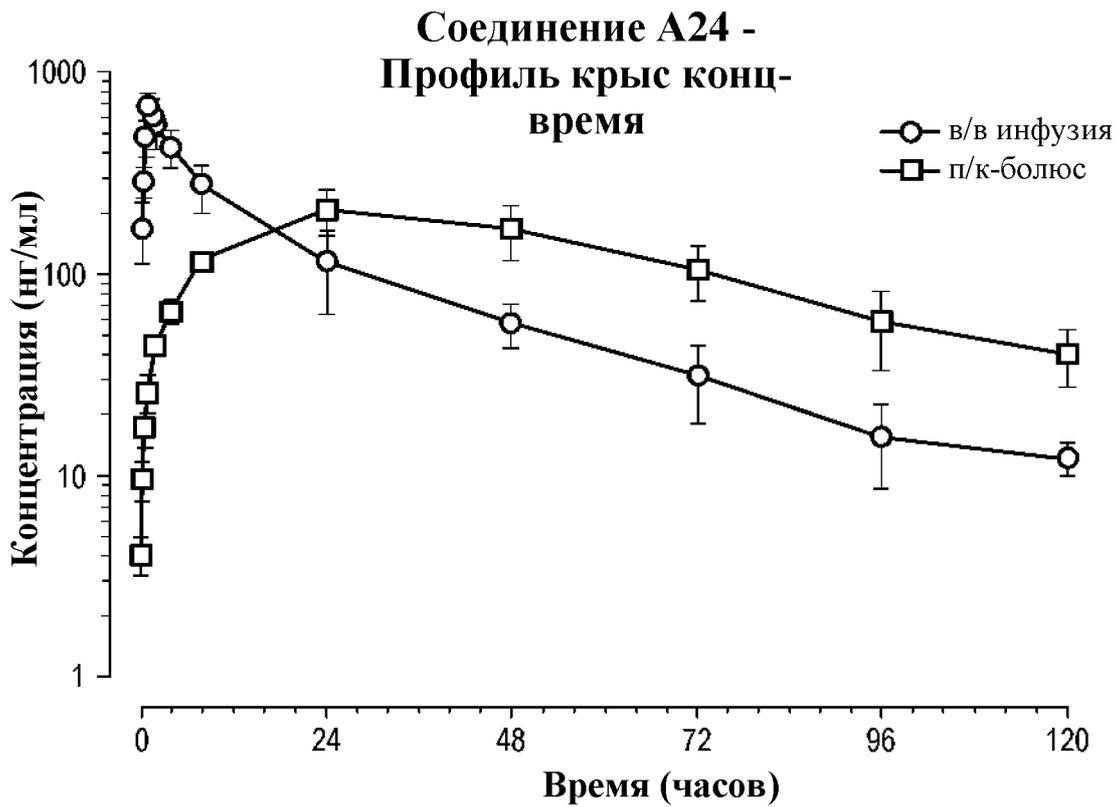


ФИГ. 3



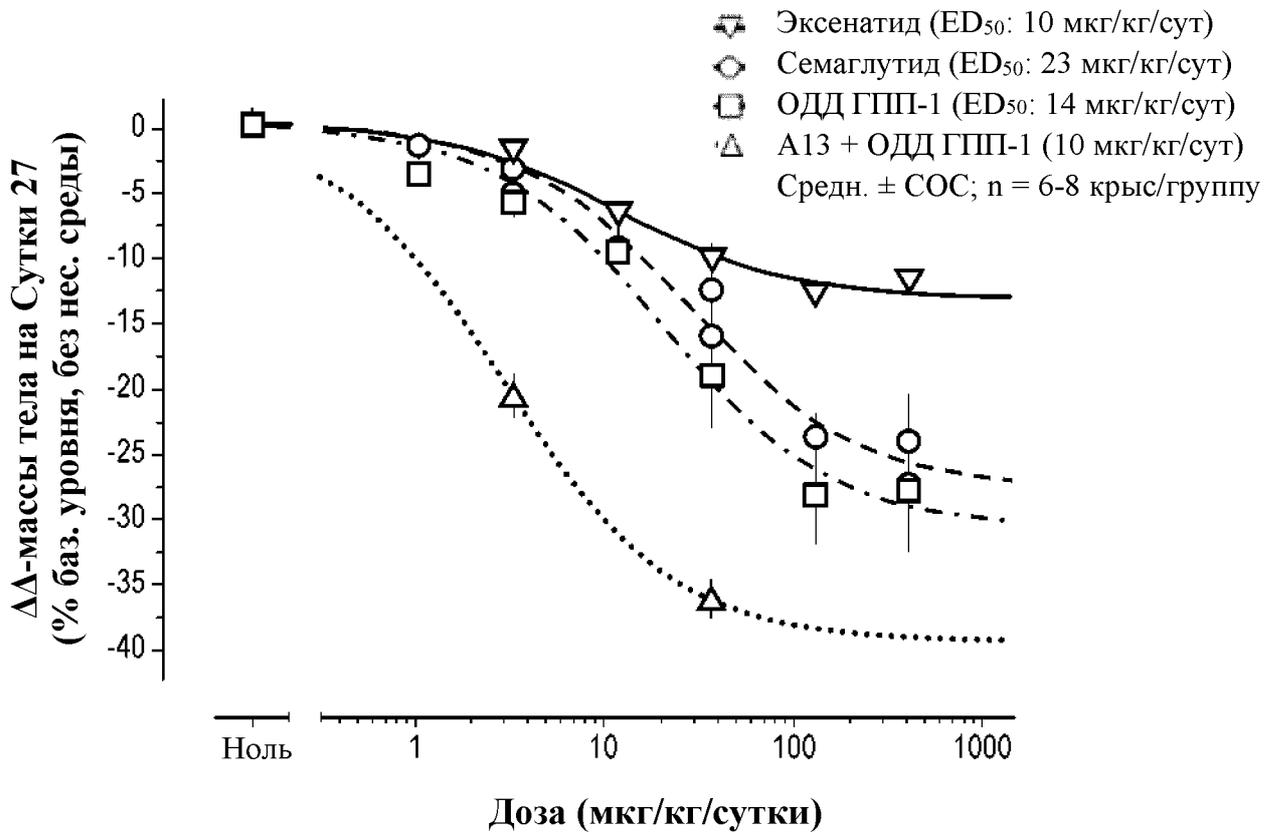


Фиг. 4.

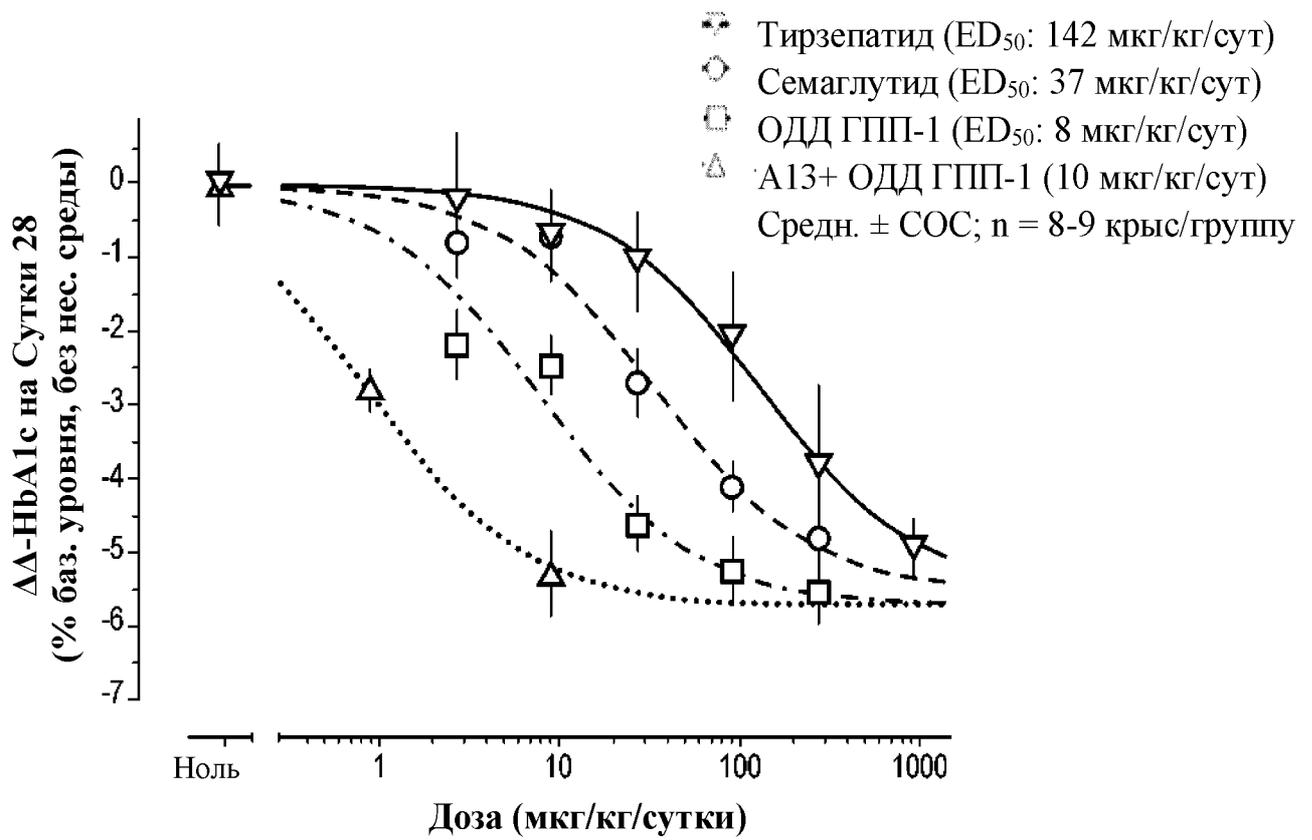


Фиг. 5

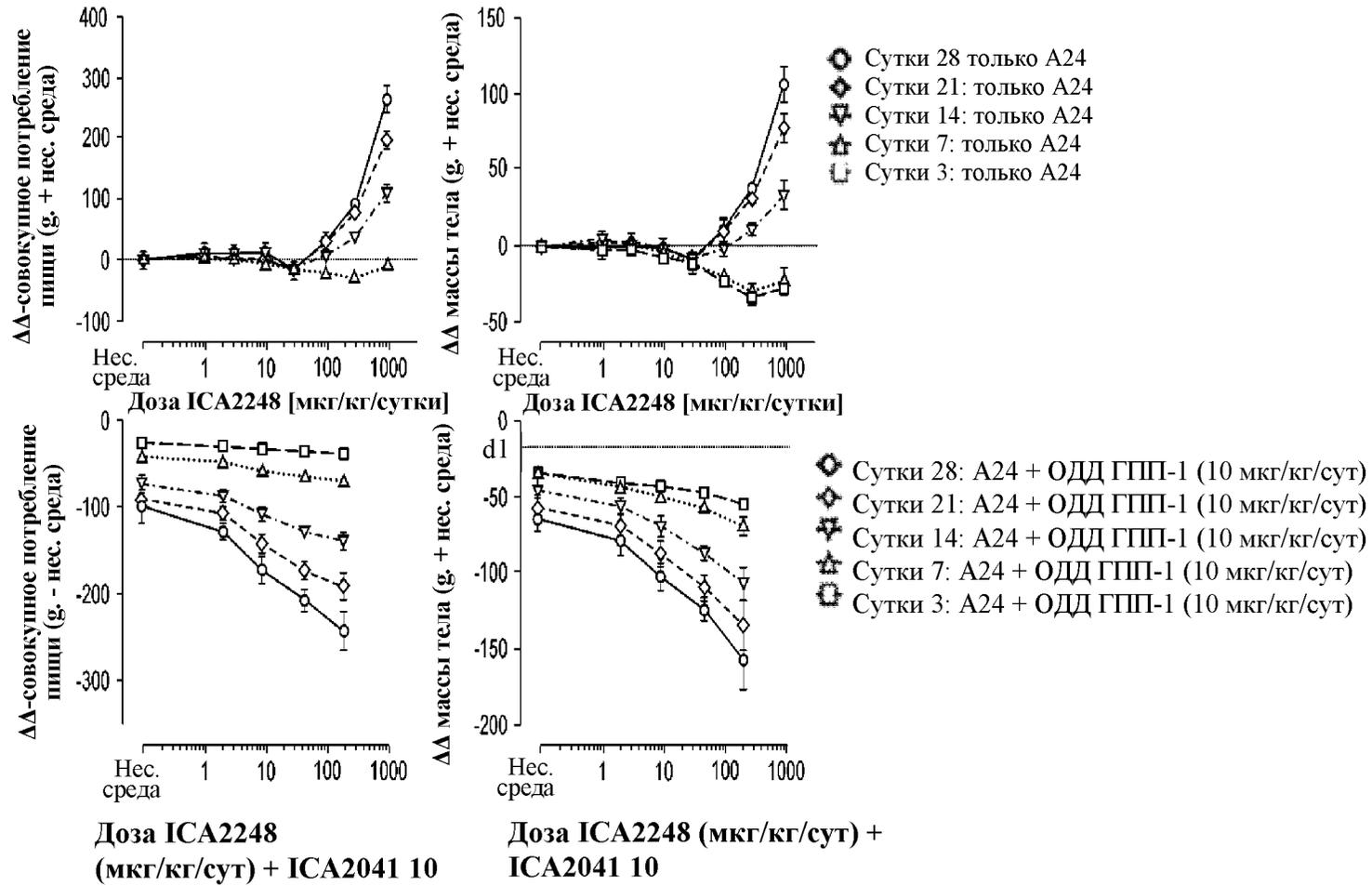
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9

