

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391480** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.10.19**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.11.19**

(51) Int. Cl. *A61K 38/00* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*C07K 7/02* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 37/02* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 7/00* (2006.01)

**(54) КОМПОЗИЦИИ ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-23**

(31) **63/116,568; 63/275,222**

(32) **2020.11.20; 2021.11.03**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/060183**

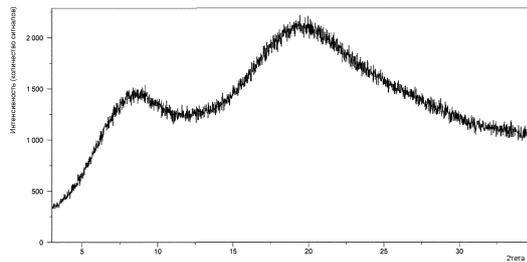
(87) **WO 2022/109328 2022.05.27**

(71) Заявитель:  
**ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА  
НВ (BE); ПРОТАГОНИСТ  
ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Ди Преторо Джустино, Сунь Дацзюнь,  
Раджан Гонал, Брукс Жеральдина,  
Мертенс Натали (BE), Ли Шу, Лай  
Феликс, Масджедизаде Мохаммад,  
Бхандари Ашок, Ниламкавил  
Сантхош Фрэнсис, Найт Беверли М.,  
Фури Энн М., Полидори Дэвид, Моди  
Нишит, Чэнь Сяоли (US)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к композициям пептидных ингибиторов рецептора интерлейкина-23 (IL-23R) или их фармацевтически приемлемой соли или сольватированных форм, соответствующим фармацевтическим композициям, способам и/или применению для лечения аутоиммунного воспаления и связанных с ним заболеваний и расстройств.



**202391480  
A1**

**202391480**

**A1**

## КОМПОЗИЦИИ ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-23

### 5                                    **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительным заявкам на патенты США № 63/116,568 и № 63/275,222, поданным 20 ноября 2020 г. и 03 ноября 2021 г. соответственно, которые полностью включены в настоящий документ для всех целей.

### 10                                   **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

**[0002]** Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате ASCII и настоящим включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Копия перечня в формате ASCII, созданная 09 ноября 2021 г., называется 056365\_518001WO\_SL\_ST25.txt и имеет размер

15    1 202 байт.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

**[0003]** Настоящее изобретение относится к пептидным ингибиторам рецептора интерлейкина-23 (IL-23R) или их фармацевтически приемлемой соли или сольватированным формам, соответствующим фармацевтическим композициям, способам и/или применению для лечения аутоиммунного воспаления и связанных с ним заболеваний и расстройств.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0004]** Цитокин интерлейкин-23 (IL-23) играет решающую роль в патогенезе аутоиммунного воспаления и связанных заболеваний и расстройств, таких как рассеянный склероз, астма, ревматоидный артрит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), например язвенный колит и болезнь Крона. Исследования в острых и хронических мышинных моделях ВЗК выявили основную роль IL-23R и нижерасположенных эффекторных цитокинов в патогенезе заболевания. IL-23R экспрессируется на различных адаптивных и врожденных иммунных клетках, которые могут включать, без ограничений, клетки Th17,  $\gamma\delta$  T-клетки, натуральные киллерные клетки (NK), дендритные клетки, макрофаги и

врожденные лимфоидные клетки, которые в избытке присутствуют в кишечнике. Обнаружено, что на поверхности слизистой оболочки кишечника уровни экспрессии гена и белка IL-23R повышены у пациентов с ВЗК. Считается, что IL-23 опосредует этот эффект путем стимуляции развития патогенной популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которая реагирует на IL-6, продуцируя IL22, IL-17 и фактор некроза опухолей (ФНО).

5 [0005] Продукция IL-23 обогатена в кишечнике, при этом считается, что он играет ключевую роль в регулировании баланса между толерантностью и иммунитетом посредством зависимых от Т-клеток и не зависимых от Т-клеток путей воспаления кишечника посредством воздействия на ассоциированные с Т-хелперами 1 (Th1) и Th17 цитокинами, а также сдерживания реакции ответов регуляторных Т-клеток в 10 кишечнике, способствует воспалению. Кроме того, полиморфизмы рецептора IL-23 (IL-23R) были ассоциированы с восприимчивостью к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), что дополнительно создает критическую роль пути IL-23 в гомеостазе кишечника.

15 [0006] Было показано, что псориаз (ПС), хроническое заболевание кожи, поражающее около 2–3% населения в целом, опосредовано воспалительными механизмами Т-клеточного ответа организма. IL-23 содержит один из нескольких интерлейкинов, участвующих в качестве ключевого фактора в патогенезе псориаза, предположительно путем поддержания хронического аутоиммунного воспаления 20 посредством индукции интерлейкина-17, регуляции Т-клеток памяти и активации макрофагов. Было показано, что экспрессия IL-23 и IL-23R повышена в тканях пациентов с псориазом, а антитела, которые нейтрализуют IL-23, показали IL-23-зависимое ингибирование развития псориаза в животных моделях псориаза. Кроме того, антитело к IL-23, гуселькумаб, одобрено FDA для лечения у людей 25 бляшковидного псориаза умеренной или тяжелой степени.

[0007] IL-23 представляет собой гетеродимер, состоящий из уникальной субъединицы p19 и субъединицы p40, совместно применяемый с IL-12, который представляет собой цитокин, участвующий в развитии интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-продуцирующих Т-хелперных клеток 1 типа (Т<sub>H</sub>1). Хотя как IL-23, так и IL-12 содержат субъединицу p40, они имеют разные фенотипические свойства. Например, животные с дефицитом по IL-12 восприимчивы к воспалительным аутоиммунным заболеваниям, тогда как животные с дефицитом по IL-23 являются устойчивыми, предположительно из-за сниженного количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, продуцирующих IL-6, IL-17 и TNF в ЦНС

животных с дефицитом IL-23. IL-23 связывается с IL-23R, который представляет собой гетеродимерный рецептор, состоящий из субъединиц IL-12R $\beta$ 1 и IL-23R. Связывание IL-23 с IL-23R активирует сигнальные молекулы Jak2, Tyk2 и Stat1, Stat 3, Stat 4 и Stat 5, хотя активация Stat4 является по сути более слабой, и в ответ на IL-23 образуются  
5 и другие ДНК-связывающие комплексы Stat по сравнению с IL-12. IL-23R ассоциирует конститутивно с Jak2 и лиганд-зависимым способом с Stat3. В отличие от IL-12, который действует главным образом на наивных CD4(+) Т-клетках, IL-23 предпочтительно действует на CD4(+) Т-клетки памяти.

**[0008]** Были предприняты усилия для идентификации терапевтических фрагментов, которые ингибируют путь IL-23, для применения в лечении заболеваний и нарушений, связанных с IL-23. Было идентифицировано количество антител, которые связываются с IL-23 или IL-23R, включая устекинумаб, антитело, которое связывает субъединицу p40 IL-23, которое было одобрено для лечения бляшковидного псориаза умеренной или тяжелой степени, активного псориатического артрита, болезни Крона умеренной или  
15 выраженной активности и язвенного колита умеренной или выраженной активности. Недавно были идентифицированы ингибиторы полипептида, которые связываются с IL-23R и ингибируют связывание IL-23 с IL-23R (см., например, публикацию заявки на патент США № US 2013/0029907). Клинические испытания при болезни Крона или псориазе с применением бриакинумаба (который, например, также нацелен на общую субъединицу p40) и тилдракизумаба, гуселькумаба, MEDI2070 и BI-655066 (которые, например, нацелены на уникальную субъединицу p19 IL-23) подчеркивают потенциал  
20 блокады сигнальной группы IL-23 в лечении воспалительных заболеваний человека. Хотя эти результаты являются многообещающими, сохраняются проблемы в отношении успешной доставки указанных терапевтических средств к их мишени.  
25 Эффективная доставка может улучшить лечение воспаления кишечника, такого как заболевания кишечника, включая болезнь Крона, язвенный колит и связанные с ними расстройства.

**[0009]** В данной области техники по-прежнему существует потребность в разработке эффективных фармацевтических несущих сред, таких как фармацевтические композиции, для доставки терапевтических агентов для лечения и профилактики  
30 заболеваний, ассоциированных с IL-23 и/или IL-23R, особенно ассоциированных с аутоиммунным воспалением, например в кишечном тракте, которое может включать,

без ограничений, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), язвенный колит, болезнь Крона (БК), псориаз или псориатический артрит и т. п.

**[0010]** Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этих потребностей путем обеспечения фармацевтических композиций пептидных ингибиторов или их фармацевтически приемлемой соли или сольватированных форм, которые:

- связывают IL-23R для ингибирования связывания IL-23, передачи сигналов от IL-23 через рецептор IL-23 и/или путь IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств (которые например, могут включать, без ограничений, псориаз, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона и т. п.),
- которые включают, без ограничений, вышеупомянутые заболевания или расстройства, которые могут быть умеренной или тяжелой степени и для которых является приемлемым пероральное введение.

Кроме того, фармацевтические композиции и соответствующие способы и/или применение для специфического нацеливания на IL-23R из внутренней стороны кишечника могут обеспечивать терапевтическое преимущество у пациентов с ВЗК, страдающих локальным воспалением ткани кишечника.

**[0011]** Настоящее изобретение направлено на преодоление этих и других проблем, возникающих в данной области.

### **ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0012]** В целом настоящее изобретение относится к пептидным ингибиторам рецептора интерлейкина-23 (IL-23R) или их фармацевтически приемлемой соли или сольватированным формам, соответствующим фармацевтическим композициям, способам и/или применению для лечения аутоиммунного воспаления и связанных с ним заболеваний и расстройств.

**[0013]** Настоящее изобретение относится к композициям, описанным в настоящем документе, которые содержат пептид SEQ ID NO: 1:

Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID  
NO: 1); или

его фармацевтически приемлемую соль или сольватированные формы, имеющие структуру:



**[0019]** В настоящем изобретении предложен способ получения таблетки, который включает стадии, на которых:

гранулируют смесь, которая содержит:

пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму; и капринат натрия;

добавляют к гранулированной смеси:

микrokристаллическую целлюлозу;

сорбит;

разрыхлитель; и

гидрофильный диоксид кремния

с образованием внутренней фазы;

выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы;

причем:

внешняя фаза содержит силикатизированную

микrokристаллическую целлюлозу;

наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и

наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием таблетки.

**[0020]** В некоторых аспектах способ получения таблетки включает стадии, на которых:

гранулируют смесь, которая содержит:

пептид SEQ ID NO: 1; и капринат натрия;

добавляют к гранулированной смеси:

микrokристаллическую целлюлозу;

сорбит;

разрыхлитель; и

гидрофильный диоксид кремния

с образованием внутренней фазы;

выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы;

причем:

внешняя фаза содержит силикатизированную

микrokристаллическую целлюлозу;

наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и

наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием таблетки.

**[0021]** В настоящем изобретении предложен препарат для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, получаемый посредством стадий, на которых:

гранулируют смесь, которая содержит: пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму; и капринат натрия;

добавляют к гранулированной смеси:

микrokристаллическую целлюлозу;

сорбит;

разрыхлитель; и

гидрофильный диоксид кремния с образованием внутренней фазы; выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит силикатизированную микrokристаллическую целлюлозу;

наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и

наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием препарата.

**[0022]** В настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительного заболевания, в котором терапевтически эффективное количество композиции настоящего изобретения вводят субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, как описано в настоящем документе.

**[0023]** В настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в котором терапевтически эффективное количество композиции вводят субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0024]** В настоящем изобретении предложено применение композиций настоящего изобретения в получении лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

**[0025]** В настоящем изобретении предложен способ лечения псориаза или псориатического артрита у субъекта, в котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество композиции, описанной в настоящем документе.

**[0026]** В настоящем изобретении предложено применение композиций настоящего изобретения в получении лекарственного средства для лечения псориаза или псориатического артрита.

**[0027]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств посредством доставки системно-активного пептида SEQ ID NO: 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы, или фармацевтической композиции субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0028]** Настоящее изобретение относится к способу системного ингибирования или фармакологического блокирования рецептора IL-23, передачи сигналов IL-23 через рецептор IL-23 или путь IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств посредством перорального введения терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы, или фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0029]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы, или фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0030]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы, или фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0031]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0032]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17A в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ

ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

5 **[0033]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17A в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

10 **[0034]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17F в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

15 **[0035]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17F в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

20 **[0036]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-22 в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

25 **[0037]** Настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-22 в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

30 **[0038]** На ФИГ. 1 показан спектр рентгеновской порошковой дифрактометрии пептида SEQ ID NO:1, полученного посредством процедуры, описанной в примере 1.

[0039] На ФИГ. 2 представлен график уровней интерлейкина-17А в крови крысы в зависимости от доз для приема внутрь пептида SEQ ID NO: 1 (0,03–100 мг/кг, перорально) после стимуляции крови крысы 4 нг/мл IL-23 плюс 4 нг/мл IL-1β.

5 [0040] На ФИГ. 3 представлен график уровней интерлейкина-17А в крови крысы в зависимости от доз для приема внутрь пептида SEQ ID NO: 1 (0,03–100 мг/кг, перорально) после стимуляции крови крысы 20 нг/мл IL-23 плюс 4 нг/мл IL-1β.

[0041] На ФИГ. 4 представлен график уровней интерлейкина-17А в крови крысы в зависимости от доз для приема внутрь пептида SEQ ID NO: 1 (0,03–100 мг/кг, перорально) после стимуляции крови крысы 100 нг/мл IL-23 плюс 4 нг/мл IL-1β.

10 [0042] На ФИГ. 5 представлен график уровней интерлейкина-17А в крови крысы в зависимости от доз для приема внутрь пептида SEQ ID NO: 1 (0,03–100 мг/кг, перорально) после стимуляции крови крысы 4 нг/мл IL-1β.

[0043] На ФИГ. 6 показаны уровни интерлейкина 17А в крови крысы, стимулированной IL-23, в зависимости от дозы 10 мг/кг для приема внутрь пептида  
15 SEQ ID NO: 1 (обозначенного как «Формула (I)») через 2 часа и 6 часов после введения дозы.

[0044] На ФИГ. 7 показаны изменения в экспрессии гена интерлейкина-17А (IL-17A) в коже у не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или  
20 пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день) или внутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипического антитела.

[0045] На ФИГ. 8 показаны изменения в экспрессии гена интерлейкина-17F (IL-17F) в коже у не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или  
25 пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день) или внутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипического антитела.

[0046] На ФИГ. 9 показаны изменения в экспрессии гена интерлейкина-22 (IL-22) в коже у не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или  
30 пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день) или внутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипического антитела.

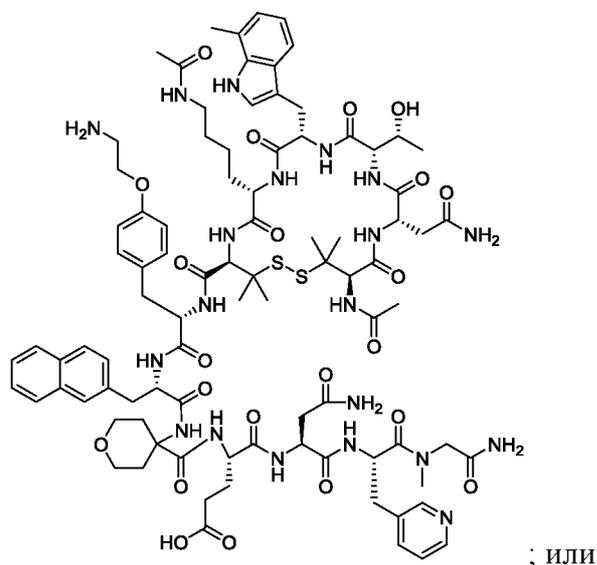
- 5 [0047] На ФИГ. 10 показано изменение в толщине уха не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день) или внутривнутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипического антитела.
- 10 [0048] На ФИГ. 11 показано увеличение массы тела с течением времени у не подвергавшихся воздействию крыс или потеря массы с течением времени у крыс после внутрикишечного введения тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS) с пероральным введением воды (с -2 по 6 день) или пептида SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/сут; с -2 по 6 день).
- 15 [0049] На ФИГ. 12 показаны изменения в соотношении массы и длины толстой кишки у не подвергавшихся воздействию крыс или у крыс после внутрикишечного введения TNBS с пероральным введением воды (с -2 по 6 день) или пептида SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/сут; с -2 по 6 день).
- 20 [0050] На ФИГ. 13 показаны изменения в оценке воспаления толстой кишки у не подвергавшихся воздействию крыс или у крыс после внутрикишечного введения TNBS с пероральным введением воды или пептида SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/сут; с -2 по 6 день).
- 25 [0051] На ФИГ. 14 показаны данные по ингибированию индуцированной IL-23 продукции IFN $\gamma$  в процентах (среднее  $\pm$  стандартная ошибка) из множества указанных временных точек в день 1 и день 10 для когорт многократных нарастающих доз (MAD) по сравнению с исходным уровнем.
- [0052] На ФИГ. 15 показаны данные по ингибированию индуцированного IL-23 pSTAT3 в процентах (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего) из множества указанных временных точек в день 1 и день 10 для когорты MAD 25 мг.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### I. Общая информация

- 30 [0053] В целом настоящее изобретение относится к пептидным ингибиторам рецептора интерлейкина-23 (IL-23R) или их фармацевтически приемлемой соли или сольватированным формам, соответствующим фармацевтическим композициям, способам и/или применению для лечения аутоиммунного воспаления и связанных с ним заболеваний и расстройств.

**[0054]** Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, описанным в настоящем документе, которые содержат пептид SEQ ID NO: 1: Ас-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ас)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[ТНР]-Е-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1), химическая структура которого показана ниже:



; или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму.

**[0055]** Пептид SEQ ID NO: 1 ранее был описан как пептид № 104 в публикациях РСТ WO 2021146441 и в US 2021/0261622, содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

**[0056]** Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, описанным в настоящем документе, которые подходят для способов или применения для лечения различных аутоиммунных воспалений и связанных с ними заболеваний и расстройств, которые могут включать, без ограничений, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), язвенный колит, болезнь Крона (БК), псориаз или псориатический артрит и т. п.

**[0057]** Каждый аспект настоящего изобретения, определенный в данном или в любом другом разделе, может включать определения и ограничения, такие как те, которые приведены в разделах I–VI настоящей заявки и по всему тексту первоначально поданных описания, спецификации и формулы изобретения.

## II. Определения

**[0058]** Термин «тот или иной» при использовании в настоящем документе в отношении группы заместителей или «группы-заместителя», означает по меньшей мере один.

**[0059]** Термин «около», относящийся к значению, включает в себя указанное значение +/- 10% от указанного значения. Например, «около 50%» включает диапазон от 45% до 55%, а «около 20 молярных эквивалентов» включает диапазон от 18 до 22 молярных эквивалентов. Соответственно, в отношении диапазона «около» относится к каждому из указанных значений +/- 10% от указанного значения каждого конца диапазона. Например, соотношение от около 1 до около 3 (масс./масс.) включает диапазон от 0,9 до 3,3. Однако в случае единиц массы термин «около» означает плюс или минус 5 мг. Например, «масса около 10 мг» относится к диапазону от 5 мг до 15 мг, а «масса около 50 мг» относится к диапазону от 45 мг до 55 мг.

**[0060]** «Усилитель абсорбции» (АЕ) относится к компоненту, который улучшает или облегчает абсорбцию лекарственного средства через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, например усилитель проницаемости (РЕ) или усилитель интестинальной проницаемости. Как принято считать в данной области, усилители проницаемости представляют собой агенты, направленные на улучшение пероральной доставки терапевтических лекарственных средств с низкой биодоступностью. РЕ способны увеличивать параклеточное и/или трансклеточное прохождение лекарственных средств. Фармацевтические эксципиенты, которые могут увеличивать проницаемость, называются «модифицирующими абсорбцию эксципиентами» (АМЕ). АМЕ можно использовать в композициях для перорального применения, например в виде смачивающих агентов (додецилсульфат натрия), антиоксидантов (например, ЭДТА) и эмульгаторов (например, глицериды макрогола), и можно специально включать в композиции в качестве РЕ для улучшения биодоступности. РЕ можно классифицировать по тому, каким образом они изменяют целостность барьера посредством параклеточных или трансклеточных путей. В настоящем описании термин «усилитель абсорбции», или АЕ, считается синонимом термина «усилитель проницаемости», или РЕ.

**[0061]** Термин «введение» относится к введению композиции настоящего изобретения субъекту.

**[0062]** Используемый в настоящем документе термин «композиция» охватывает препарат, который включает установленный активный фармацевтический ингредиент

(АФИ) препарата и фармацевтически приемлемые эксципиенты, носители или разбавители, как описано в настоящем документе, например в установленных количествах, определенных в первоначально поданном описании, который является результатом комбинации конкретных компонентов, таких как установленные ингредиенты в установленных количествах, как описано в настоящем документе.

**[0063]** Используемый в настоящем документе термин «ткань пищеварительного тракта» относится ко всем тканям, которые составляют органы пищеварительного тракта. Только в качестве примера, без ограничений, «ткань пищеварительного тракта» включает ткани рта, пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, двенадцатиперстной кишки и ануса.

**[0064]** Термин «разрыхлитель» относится к фармацевтическому эксципиенту, который включен в композицию для содействия ее распадаемости, когда она вступает в контакт с жидкостью. Например, разрыхлитель представляет собой фармацевтически приемлемый агент, используемый при получении таблеток, который способствует разрушению таблеток и высвобождению лекарственного средства при контакте с влагой. Примеры разрыхлителей могут включать, без ограничений, поперечносшитые полимеры, включая поперечносшитый поливинилпирролидон (кросповидон), поперечносшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу натрия) и модифицированный крахмал, гликолят натрия крахмала и т. п.

**[0065]** Термин «расположенный поверх» относится к размещению одной фазы или покрытия поверх другой фазы или покрытия. Такое размещение может соответствовать форме нижележащей фазы или покрытия, так что нанесение слоев фаз и покрытий не оставляет значительных зазоров между ними.

**[0066]** Термин «энтеросолюбильное покрытие» относится к любому из широко применяемых полимерных покрытий, используемых для отсроченного высвобождения активных ингредиентов. Как принято считать в данной области, энтеросолюбильное покрытие обычно представляет собой полимерный барьер, применяемый к лекарственному средству для перорального введения, который предотвращает его диспергирование или распад в среде желудка. Это работает либо посредством защиты лекарственных средств от кислотности желудка, желудка от неблагоприятных эффектов лекарственного средства, либо посредством высвобождения лекарственного средства после желудка (обычно в верхнем тракте кишечника). Некоторые лекарственные средства нестабильны при рН кислой среды желудка и нуждаются в

защите от разложения. Энтеросолюбильное покрытие также является эффективным способом обеспечения нацеливания лекарственного средства (например, устойчивые к действию желудочного сока лекарственные средства). Такое отсроченное высвобождение, как правило, зависит от рН и обеспечивает высвобождение активного ингредиента ниже в кишечном тракте, где рН отличается от рН в желудке. В целом приемлемые материалы, используемые для энтеросолюбильных покрытий, могут включать, без ограничений, жирные кислоты, воски, шеллак, пластмассы и растительные волокна, причем такие энтеросолюбильные материалы могут включать, без ограничений, ацетатфталат целлюлозы, фталат поливинилового спирта, шеллак, зеин, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттрималеат целлюлозы, пленки на основе смол и т. п. Дополнительные примеры энтеросолюбильного покрытия для применения в настоящем изобретении могут включать, без ограничений, покрытия на основе сложных эфиров алеуритиновой кислоты, ацетатфталата целлюлозы (CAP), поли(метакриловой кислоты-ко-метилметакрилата), поли(винилацетатфталата) (PVAP), ацетаттримеллитата целлюлозы (CAT), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP) и т. п.

**[0067]** Термин «внешняя фаза» относится к объемной части структуры сердцевинки, которая находится между внутренней фазой и покрытиями наружного слоя композиции. Хотя внешняя фаза сама по себе может считаться покрытием, она может быть по существу толще, чем простое покрытие, таким образом придавая композиции значимую структуру/размеры.

**[0068]** Термин «вещество, способствующее скольжению» относится к веществу, которое добавляют к порошку для улучшения его сыпучести и/или гладкости. Примеры веществ, способствующих скольжению, могут включать, без ограничений, стеарат магния, высокодисперсный диоксид кремния, крахмал, тальк и т. п.

**[0069]** Термин «гранулированная смесь» относится к смеси двух или более агентов, полученной путем смешивания двух или более агентов и их гранулирования вместе в форме частиц. Такая смесь обеспечивает получение материала в виде частиц, который состоит из двух или более агентов. Например, в настоящем изобретении композиции могут включать, без ограничений, гранулированные смеси пептида SEQ ID NO: 1 и каприната натрия. Такая гранулированная смесь образована в форме частиц, содержащих пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму и капринат натрия.

**[0070]** Термин «гидрофильный диоксид кремния» относится к фармацевтическому эксципиенту, который можно использовать в качестве агента, повышающего текучесть (предотвращающего слеживание), адсорбента и осушителя в твердых формах препаратов. Его также можно использовать для повышения механической стабильности и скорости распада композиций. Гидрофильный диоксид кремния может быть высокодисперсным, т. е. изготавливаемым посредством пирогенного процесса с получением мелких частиц диоксида кремния. Частицы высокодисперсного диоксида кремния могут варьироваться по размеру, который может включать, без ограничений, такие размеры, как от 5 нм до 100 нм или от 5 до 50 нм. Частицы могут быть непористыми и могут иметь, без ограничений, площадь поверхности 50–1000 м<sup>2</sup>/г или 50–600 м<sup>2</sup>/г. К примерам гидрофильного диоксида кремния относится Aerosil 200, имеющий удельную площадь поверхности около 200 м<sup>2</sup>/г.

**[0071]** Термин «внутренняя фаза» относится к центральной части композиции. В настоящих аспектах внутренняя фаза представляет собой положение, в котором находится или может находиться активный ингредиент, пептид SEQ ID NO: 1 настоящего изобретения.

**[0072]** Термин «усилитель интестинальной проницаемости» (IPE) относится к компоненту, который улучшает биодоступность компонента, имеющего низкую биодоступность. Приемлемые репрезентативные IPE для применения в настоящем изобретении включают, без ограничений, различные поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, глицериды средней цепи, стероидные моющие средства, ацилкарнитин и алканоилхолины, *N*-ацетилированные альфа-аминокислоты и *N*-ацетилированные не-альфа-аминокислоты, хитозаны, другие мукоадгезивные полимеры и т. п. Например, приемлемый IPE для применения в настоящем изобретении может представлять собой капринат натрия.

**[0073]** Термин «сустав» или «суставы» относится к тканям, которые соединяют одну кость с другой в организме человека. Примеры тканей, охватываемых термином «сустав» или «суставы», включают, без ограничений, сухожилия, хрящи, связки и синовиальную мембрану. Синовиальная жидкость, смежная с любой из вышеупомянутых тканей, рассматривается в настоящем документе как часть «сустава».

**[0074]** Термин «смазывающее вещество» относится к веществу, добавленному к составу для снижения трения. Соединения, которые служат смазывающими веществами, также могут иметь свойства веществ, способствующих скольжению.

Примеры смазывающих веществ могут включать, без ограничений, тальк, диоксид кремния и жиры, такие как растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота и т. п.

5 **[0075]** Термин «микрористаллическая целлюлоза», или «МКЦ», относится к целлюлозе фармацевтической степени чистоты, полученной из измельченной древесной пульпы. МКЦ может быть немодифицированной или химически модифицированной, такой как силикатизированная микрористаллическая целлюлоза (СМКЦ). МКЦ может выполнять функцию наполнителя и способствовать  
10 формированию таблетки благодаря своим благоприятным характеристикам степени сжатия.

**[0076]** Термин «пациент» или «субъект» относится к живому организму, который включает, без ограничений, человеческого индивида, страдающего от заболевания или состояния, которое может быть вылечено путем введения фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, или предрасположенного к такому  
15 заболеванию или состоянию. Дополнительные не имеющие ограничительного характера примеры могут включать, без ограничений, людей, других млекопитающих, коров, крыс, мышей, собак, обезьян, других млекопитающих животных и т. п. В некоторых аспектах пациент представляет собой человека.

**[0077]** Под термином «фармацевтически приемлемый» подразумеваются носитель (-и), разбавитель (-и) или эксципиент (-ы), которые должны быть совместимы с другими компонентами или ингредиентами композиций настоящего изобретения, т. е. то, что является пригодным, безопасным, нетоксичным и приемлемым для фармацевтического применения. В соответствии с настоящим изобретением «фармацевтически приемлемый» означает одобренный или приемлемый для одобрения, как указано в  
20 Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее, для применения в отношении животных, в частности людей.

**[0078]** Композиции или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут находиться в различных фармацевтически приемлемых формах, включая, без ограничений, жидкую композицию, таблетированную или матричную композицию,  
30 композицию капсулы и т. д. и т. п.

**[0079]** Если композиция представляет собой таблетированную композицию, таблетка может включать в себя две или более различных фаз, включая внутреннюю фазу и

внешнюю фазу, которая может содержать сердцевину. Таблетированная композиция может также включать в себя, без ограничений, одно или более покрытий.

**[0080]** Термин «силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза», или «СМКЦ», относится к агломерату в виде частиц совместно обработанной

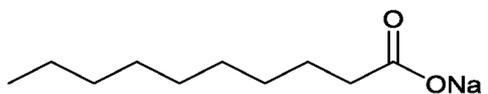
5 микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния. Приемлемая для применения в настоящем изобретении СМКЦ может включать, без ограничений, количество от около 0,1% до около 20% диоксида кремния по массе микрокристаллической целлюлозы, причем диоксид кремния может иметь размер частиц от около 1 нанометра (нм) до около 100 микрометров (мкм) на основании среднего размера первичных частиц.

10 Например, диоксид кремния может составлять от около 0,5% до около 10% силикатизированной микрокристаллической целлюлозы или от около 1,25% до около 5% по массе относительно микрокристаллической целлюлозы. Кроме того, диоксид кремния может иметь размер частиц от около 5 нм до около 40 мкм или от около 5 нм до около 50 мкм. Диоксид кремния может иметь площадь поверхности от около 10 м<sup>2</sup>/г до около 500 м<sup>2</sup>/г, или от около 50 м<sup>2</sup>/г до около 500 м<sup>2</sup>/г, или от около 175 м<sup>2</sup>/г до около 350 м<sup>2</sup>/г. Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза доступна на

15 рынке от ряда поставщиков, известных специалисту в данной области, включая Penwest Pharmaceuticals, Inc., под товарным знаком PROSOLV<sup>®</sup>. PROSOLV<sup>®</sup> доступен с различной степенью чистоты, включая, например, PROSOLV<sup>®</sup> SMCC 50, PROSOLV<sup>®</sup> SMCC 90 и PROSOLV<sup>®</sup> HD. Другие препараты включают, без ограничений, SMCC 50LD, SMCC HD90, SMCC 90LM и т. п.

20

**[0081]** Термин «капринат натрия», или «NaC10», относится к соединению деканоат натрия по номенклатуре IUPAC, имеющему молекулярную формулу C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NaO<sub>2</sub> и структурную формулу:



**[0082]** Термин «сольват» в настоящем документе означает физическую ассоциацию соединений настоящего изобретения с одной или более молекулами растворителя.

Такая физическая ассоциация включает разные степени связей, включая водородную связь. В определенных примерах сольват будет выполнен с возможностью выделения.

30 Подразумевается, что термин «сольват» охватывает как сольваты в фазе раствора, так и сольваты со способностью к выделению. Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых сольватов включают гидраты.

**[0083]** Термин «сорбит» относится к сахарному спирту D-глюцитолу, который может служить в качестве связующего вещества, способствующего адгезии ингредиентов в таблетированных композициях.

5 **[0084]** Термин «субпокрытие» относится к любому количеству пленочных слоев, расположенных поверх внешней фазы, которые могут обеспечивать одно или более преимуществ, таких как обеспечение гладкой поверхности таблетки для облегчения проглатывания композиций, включение пигментации для облегчения идентификации пилюль, обеспечение влагонепроницаемости и обеспечение высокой прочности внешнего слоя таблетки на разрыв. Такие субпокрытия могут содержать, без  
10 ограничений, графт-сополимеры поливинилового спирта (ПВС) и полиэтиленгликоля (ПЭГ). Коммерческие продукты, которые обеспечивают субпокрытия, включают в себя линейку продуктов под торговыми наименованиями OPADRY<sup>®</sup>, OPAGLOS<sup>®</sup> и т. п. Субпокрытие может быть дополнительно покрыто одним или более дополнительными покрытиями.

15 **[0085]** Термин «терапевтически эффективное количество» относится к некоторому количеству соединения или фармацевтической композиции, используемому для лечения или облегчения выявленного заболевания или состояния или для проявления заметного терапевтического или ингибирующего эффекта. «Терапевтически  
20 эффективное количество» дополнительно включает в себя нетоксичное, но достаточное количество конкретного лекарственного средства, к которому оно относится, для обеспечения желаемого терапевтического эффекта. Точное необходимое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от таких факторов, как общее состояние здоровья пациента, возраст пациента и т. д. Точные количества будут  
25 зависеть от цели лечения и будут установлены специалистом в данной области при использовании известных методик (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1–3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Hendrickson, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

30 **[0086]** Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к любым признакам успеха в лечении или облегчении повреждения, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный показатель, такой как ослабление; ремиссия; облегчение симптомов или улучшение переносимости пациентом травмы, патологии

или состояния; замедление скорости дегенеративных процессов или ухудшения состояния; снижение степени тяжести конечной точки дегенеративных процессов; улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах, включая результаты объективного обследования, нейропсихиатрических исследований и/или психиатрической экспертизы.

**[0087]** Сокращение «(масс./масс.)» относится к фразе «в процентах по массе» или «масса/масса», т. е. доле конкретного вещества в смеси, измеренной по массе, или весовому количеству компонента композиции, описанной в настоящем документе, относительно общего весового количества композиции. Соответственно, количество является безразмерной величиной и представляет собой процентное содержание массы компонента относительно общей массы композиции. Например, 2%-й (масс./масс.) раствор означает, что 2 грамма растворенного вещества растворено в 100 граммах раствора.

**[0088]** Системные пути введения, традиционно понятные в медицинской или фармацевтической области, относятся к следующему или определяются как: путь введения лекарственного средства, фармацевтической композиции или состава или другого вещества в кровеносную систему таким образом, что различные ткани и органы тела подвергаются воздействию лекарственного средства, состава или другого вещества. Как традиционно понимается в данной области, введение может происходить перорально (когда лекарственные средства или пероральные препараты принимаются через рот и всасываются через желудочно-кишечный тракт), посредством энтерального введения (всасывание лекарственного средства также происходит через желудочно-кишечный тракт) или парентерального введения (по существу инъекция, инфузия или имплантация и т. д.).

**[0089]** «Системно-активная» пептидная лекарственная терапия в отношении настоящего изобретения по существу относится к лечению с помощью фармацевтической композиции, содержащей пептидный активный ингредиент, причем указанный пептид противостоит немедленному метаболизму и/или экскреции, что приводит к его воздействию в различных тканях и органах тела, таких как сердечно-сосудистая, дыхательная, желудочно-кишечная, нервная или иммунная системы.

**[0090]** Системная лекарственная активность в настоящем изобретении также относится к лечению с использованием веществ, которые проходят через кровотоки,

достигая клетки в различных тканях и органах тела и действуя на них. Системно-активные лекарственные средства транспортируются в свое место приложения действия и работают по всему телу для атаки физиологических процессов, вызывающих воспалительные заболевания.

- 5 **[0091]** Биодоступность относится к степени и скорости, при которых активная функциональная группа (лекарственное средство или метаболит) попадает в системный кровоток, таким образом достигая места приложения действия. Биодоступность лекарственного средства зависит от свойств дозированной формы, которые частично зависят от ее конфигурации и получения.

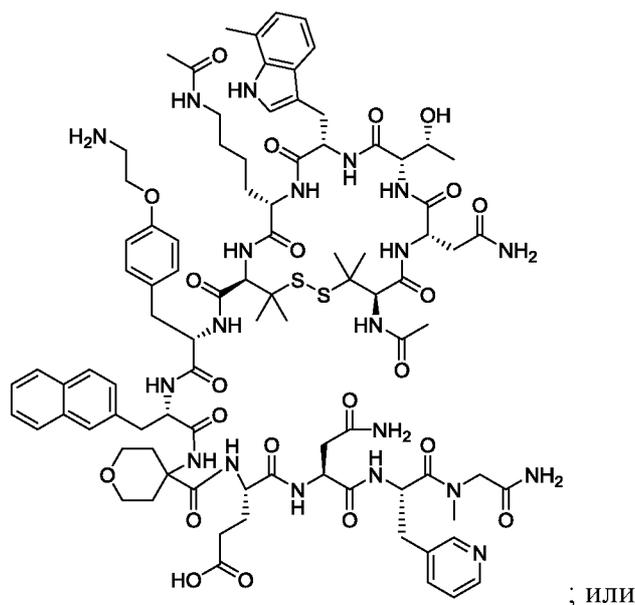
10 **III. Фармацевтические композиции**

- [0092]** В целом настоящее изобретение относится к композициям пептидных ингибиторов рецептора интерлейкина-23 (IL-23R) или их фармацевтически приемлемой соли или сольватированным формам, соответствующим фармацевтическим композициям, способам и/или применению для лечения аутоиммунного воспаления и связанных с ним заболеваний и расстройств, как описано в настоящем документе.
- 15

**[0093]** В одном аспекте в настоящем изобретении предложена композиция пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма.

**[0094]** В другом аспекте композиция настоящего изобретения относится к пептиду SEQ ID NO: 1, который определяется как:

- 20 Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub>, в котором \*Pen-Pen\* образуют дисульфидную связь, и имеет следующую химическую структуру, представленную ниже:



его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму.

**[0095]** В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в любой форме, такой как фармацевтически приемлемая соль, гидрат или другой сольват. В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма могут быть представлены в кристаллической форме, в аморфной форме или полукристаллической форме.

**[0096]** В одном аспекте композиции пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма представляет собой солевую форму. В одном аспекте композиции пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма представляет собой ацетат-соль. В другом аспекте композиции пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма представляет собой бис-ацетат-соль. В другом аспекте композиции ацетатная форма пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма находится в аморфной форме. В другом аспекте композиции ацетатная форма пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма представляет собой ацетат-соль. В другом аспекте композиции ацетатная форма пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма представляет собой бис-ацетат-соль. В еще одном аспекте ацетат-соль композиции настоящего изобретения находится в аморфной форме. В другом аспекте композиции пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма представляет

собой сольватированную форму. В другом аспекте композиции ацетатная форма пептида SEQ ID NO: 1 представляет собой сольват ацетата.

**[0097]** Настоящее изобретение относится к композициям, которые могут находиться в жидкой или твердой композиции.

5 **[0098]** Композиции настоящего изобретения можно вводить субъекту или пациенту любыми способами в соответствии с терапевтическим введением, которое выполняет предполагаемую цель или обеспечивает фармацевтическую эффективность. Примеры включают пероральное, парентеральное, подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутривентральное, трансдермальное, местное, буккальное введение или закапывание в  
10 глаза. В некоторых аспектах введение композиции настоящего изобретения выполнено с возможностью перорального введения. В некоторых других аспектах введение композиции представляет собой внутривенное введение.

**[0099]** В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция, которая содержит пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или  
15 сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.) композиции и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

**[0100]** В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция, которая содержит пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или  
20 сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 20% (масс./масс.) композиции и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

**[0101]** В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма имеет следующую структуру:



**[0105]** В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в любом количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.) композиции. Например, пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве от около 0,5% до около 15% (масс./масс.), или от около 1% до около 10%, или от около 0,5% до около 5%, или от около 0,5% до около 3%, или от около 1% до около 3%, или от около 1,5% до около 2,5%, или от около 1,5% до около 2,0% (масс./масс.) композиции. В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве от около 1% до около 5% (масс./масс.). В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве около 1,8% (масс./масс.). В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве около 7,1% (масс./масс.). В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве около 10,7% (масс./масс.).

**[0106]** В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 может присутствовать в любом количестве от 0,1 до 15% (масс./масс.) композиции. Например, пептид SEQ ID NO: 1 может присутствовать в количестве от 0,5 до 15% (масс./масс.), или от 1 до 10%, или от 0,5 до 5%, или от 0,5 до 3%, или от 1 до 3%, или от 1,5 до 2,5%, или от 1,5 до 2,0% (масс./масс.) композиции. В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 может присутствовать в количестве от 1 до 5% (масс./масс.). Например, пептид SEQ ID NO: 1 может присутствовать в количествах, включая около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или около 15% (масс./масс.) композиции, и любое долевое количество между этими значениями. В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 может присутствовать в количестве около 1,8% (масс./масс.).

**[0107]** В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в любом абсолютном количестве. Например, пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве от 1 мг до 1000 мг, или от 1 до 500 мг, или от 1 до 100 мг, или от 10 до 50 мг, или от 20 до 30 мг. В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве от 10 мг до 50 мг. В

другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве от 20 до 40 мг. В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве от 20 до 30 мг. В еще  
5 одном аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве около 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг, 100 мг, 300 мг или 1000 мг, включая любое количество между этими значениями и их доли. В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1  
10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве около 25 мг.

**[0108]** В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма может присутствовать в количестве от около 1 мг до около 1000 мг, или от около 1 до около 500 мг, или от около 1 до около 100 мг, или от около 10 до около 50 мг, или от около 20 до около 30 мг. В другом  
15 аспекте количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы может составлять от около 1 мг до около 1000 мг. В другом аспекте количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы может составлять от около 10 мг до около 300 мг. В другом аспекте количество пептида SEQ ID NO: 1 или его  
20 фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет от около 25 мг до около 150 мг. В другом аспекте количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы может составлять от около 25 мг до около 100 мг. В другом аспекте количество пептида SEQ ID NO: 1 или его  
25 фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет около 100 мг. В другом аспекте количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы может составлять около 150 мг.

**[0109]** В целом фармацевтические композиции настоящего изобретения можно  
30 формировать в различные дозированные формы, полученные с использованием традиционных материалов и методик, известных в фармацевтической и фармакологической областях, которые могут включать, без ограничений, такие методики, как смешивание, перемешивание и т. п., как изложено в настоящем

описании. Кроме того, фармацевтическая композиция, используемая для образования дозированных форм, может также включать, без ограничений, приемлемые адъюванты, носители, эксципиенты или стабилизаторы и т. д. и может находиться в твердой или жидкой форме, такой как твердые или жидкие дозированные формы, которые могут  
5 включать, без ограничений, таблетки, капсулы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии и т. д. и т. п. В соответствии с настоящим изобретением твердые дозированные формы могут представлять собой другие традиционные типы, известные в данной области.

**[0110]** Кроме того, приемлемыми для применения в настоящем изобретении являются  
10 растворы, которые могут, без ограничений, представлять собой растворы в воде, физиологические растворы, водные растворы декстрозы, родственные растворы сахара и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, буферные растворы и т. д. и т. п. и являются предпочтительными жидкими носителями, особенно для инъекционных растворов. В обычных условиях хранения и применения эти препараты  
15 содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

**[0111]** Композиции настоящего изобретения могут включать различные другие фармацевтически приемлемые компоненты или эксципиенты, включая такие как, без  
ограничений, вещество, способствующее скольжению, смазывающее вещество, разрыхлитель, связующее вещество, осушитель, наполнитель и другие компоненты или  
20 эксципиенты и т. п. Эти компоненты описаны в настоящем документе.

**[0112]** В соответствии с настоящим изобретением композиции, описанные в настоящем документе, могут включать в себя по меньшей мере один наполнитель в  
любом количестве, адаптированном для применения в настоящем изобретении. В  
некоторых аспектах композиция настоящего изобретения может содержать, без  
25 ограничений, одно или более из альфа-целлюлозы, бета-целлюлозы, гамма-целлюлозы, крахмала, модифицированного крахмала, сорбита, маннита, лактозы, декстрозы, сахарозы, двузамещенного фосфата кальция, трехзамещенного фосфата кальция или карбоната кальция и т. п.

**[0113]** Типичные наполнители для применения в композициях настоящего  
30 изобретения могут включать, без ограничений, крахмал, лактитол, лактозу, неорганическую соль кальция, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, их комбинации и т. п. Дополнительные наполнители или разбавители для применения в композициях настоящего изобретения могут включать, без ограничений, наполнители

или разбавители, традиционно известные в данной области, т. е. те, которые обычно используют в составах или фармацевтических составах. Примеры указанных наполнителей или разбавителей для применения в соответствии с настоящим изобретением могут включать, без ограничений, сахара, такие как лактоза, декстроза, глюкоза, сахароза, целлюлоза, крахмалы и производные углеводов, полисахариды (включая декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбитол), циклодекстрины, кальция карбонаты, магния карбонаты, микрокристаллическую целлюлозу, их комбинации и т. п. В некоторых аспектах такие наполнители или разбавители, приемлемые для применения в настоящем изобретении, могут включать, без ограничений, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, их комбинации и т. п. Некоторые типы микрокристаллической целлюлозы могут быть приемлемыми для применения в композициях, описанных в настоящем документе, например микрокристаллическая целлюлоза может быть выбрана из, без ограничений, типов MICROCEL® или AVICEL®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301 и т. п., и других типов микрокристаллической целлюлозы, таких как силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза. В одном аспекте наполнитель, приемлемый для применения в настоящем изобретении, может включать микрокристаллическую целлюлозу (AVICEL PH102). В другом аспекте наполнитель, приемлемый для применения в настоящем изобретении, может включать микрокристаллическую целлюлозу (AVICEL PH101).

**[0114]** В некоторых аспектах наполнитель для применения в настоящем изобретении может присутствовать в количестве от около 1% до около 99% (масс./масс.) композиции, или от около 1% до около 50%, или от около 1% до около 25%, или от около 1% до около 20%, или от около 1% до около 10%, или от около 2% до около 8%, или от около 3% до около 5% (масс./масс.) композиции, описанной в настоящем документе.

**[0115]** Более того, в другом аспекте наполнитель для применения в настоящем изобретении может присутствовать в количестве от 1 до 99% (масс./масс.) композиции, или от 1 до 50%, или от 1 до 25%, или от 1 до 20%, или от 1 до 10%, или от 2 до 8%, или от 3 до 5% (масс./масс.) композиции, как определено в настоящей спецификации. Более того, такой наполнитель также может присутствовать в количестве около 1% (масс./масс.), 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или около 10% (масс./масс.)

композиции, которая может включать в себя, без ограничений, любое доленое количество между этими значениями.

**[0116]** В некоторых аспектах композиция дополнительно может включать микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых аспектах композиция дополнительно может включать, без ограничений, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых аспектах композиция дополнительно может включать одно или более из альфа-целлюлозы, бета-целлюлозы, гамма-целлюлозы, крахмала, модифицированного крахмала, сорбита, маннита, лактозы, декстрозы, сахарозы, двузамещенного фосфата кальция, трехзамещенного фосфата кальция или карбоната кальция и т. п. В некоторых аспектах композиция дополнительно может включать маннит. В некоторых аспектах композиция дополнительно может включать сорбит.

**[0117]** В некоторых аспектах микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в количестве от около 1% до около 25% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать во внутренней фазе композиции в количестве от около 1% до около 25% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать во внутренней фазе композиции в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать во внутренней фазе композиции в количестве около 21,3% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать во внутренней фазе композиции в количестве около 3,9% (масс./масс.) композиции.

**[0118]** В некоторых аспектах композиция может дополнительно содержать силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых аспектах силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза может представлять собой, без ограничений, SMCC 50, SMCC 50LD, SMCC 90, SMCC HD90 или SMCC 90LM и т. п. В некоторых аспектах силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза может представлять собой, без ограничений, SMCC 50, SMCC 50LD, SMCC 90, SMCC HD90 или SMCC 90LM. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, считается, что силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза защищает энтеросолюбильное покрытие от преждевременной эрозии из-за каприната натрия, присутствующего во внутренней фазе. Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в любом приемлемом количестве для применения в настоящем

изобретении. Например, СМКЦ может присутствовать в количестве от около 1 до около 99% (масс./масс.) композиции, или от около 10 до около 50%, или от около 25 до около 60%, или от около 20 до около 50%, или от около 25 до около 45%, или от около 30 до около 40%, или от около 35 до около 37% (масс./масс.) композиции. СМКЦ  
5 может присутствовать в количестве около 30% (масс./масс.) композиции, или свыше 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 36,1%, 36,2%, 36,3%, 36,4%, 36,5%, 36,6%, 36,7%, 36,8%, 36,9%, 37%, 38%, 39%, или около 40% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в количестве от около 25 до около 60% (масс./масс.) композиции.

10 **[0119]** Композиция также может включать связующее вещество. Связующие вещества для применения в композициях настоящего изобретения включают связующие вещества, обычно применяемые в составах фармацевтических препаратов. Примеры связующих веществ для применения в настоящем изобретении могут  
15 включать, без ограничений, производные целлюлозы (включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия), гликоль, сахарозу, декстрозу, кукурузный сироп, полисахариды (включая аравийскую камедь, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, альгинаты и крахмал), кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, модифицированный кукурузный крахмал, желатин, поливинилпирролидон,  
20 полиэтилен, полиэтиленгликоль, их комбинации и т. п.

**[0120]** В некоторых аспектах композиция настоящего изобретения может включать в себя сорбит. Например, для использования в настоящем изобретении сорбит может присутствовать в количестве от около 1% до около 99% (масс./масс.) композиции, или  
25 от около 1% до около 50%, или от около 1% до около 25%, или от около 5% до около 25%, или от около 5% до около 20%, или от около 5% до около 15%, или от около 8% до около 12% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах композиция также включает в себя сорбит в количестве от около 5% до около 15% (масс./масс.) композиции.

**[0121]** В некоторых аспектах для применения в настоящем изобретении сорбит может  
30 присутствовать в количестве от 1 до 99% (масс./масс.) композиции, или от 1 до 50%, или от 1 до 25%, или от 5 до 25%, или от 5 до 20%, или от 5 до 15%, или от 8 до 12% (масс./масс.) композиции. В другом аспекте сорбит может присутствовать в количестве около 5% (масс./масс.) композиции, или 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 10,1%, 10,2%, 10,3%,

10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11%, 12%, 13%, 14%, или около 15% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах композиция также включает в себя сорбит в количестве от 5% до 15% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах композиция также включает в себя сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.) композиции.

5  
[0122] В некоторых аспектах вещество, способствующее скольжению, может включать, без ограничений, стеарат магния. Вещество, способствующее скольжению, может присутствовать в количестве от 0,1% до 10% (масс./масс.) композиции, или от 0,1% до 5%, или от 0,1% до 1%, или от 0,1% до 0,5% (масс./масс.) композиции. В  
10 некоторых аспектах вещество, способствующее скольжению, может присутствовать в количестве от 0,1% до 0,5% (масс./масс.) композиции. Вещество, способствующее скольжению, также может присутствовать в количестве около 0,10% (масс./масс.) композиции, или 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,20%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, или около  
15 0,30% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах вещество, способствующее скольжению, может присутствовать в количестве около 0,25% (масс./масс.). В некоторых аспектах вещество, способствующее скольжению, может присутствовать в количестве около 0,5% (масс./масс.). В некоторых аспектах вещество, способствующее скольжению, представляет собой стеарат магния в количестве около 0,25%  
20 (масс./масс.).

[0123] В других аспектах, когда композиция представляет собой таблетированную композицию, композиции могут включать, без ограничений, двухфазную структуру, в которой внешняя фаза включает микрокристаллическую целлюлозу, а внутренняя фаза включает пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или  
25 сольватированную форму.

[0124] В некоторых аспектах композиции настоящего изобретения могут не включать или исключать применение усилителя абсорбции в зависимости от их предполагаемой доставки или применения и/или для лечения конкретных показаний, определенных, как указано в настоящем изобретении.

30 [0125] В других аспектах приемлемые композиции настоящего изобретения могут проявлять улучшенную биодоступность при введении в сочетании с усилителем абсорбции, таким как усилитель интестинальной проницаемости.

**[0126]** В некоторых аспектах композиции настоящего изобретения могут включать в себя усилитель абсорбции или проницаемости. При наличии усилитель абсорбции или проницаемости может представлять собой, без ограничений, следующие формы: цвиттер-ионную, катионную, анионную или неионную. В одном аспекте усилитель абсорбции или проницаемости представляет собой усилитель интестинальной проницаемости или абсорбции. В некоторых аспектах усилитель абсорбции может быть выбран из, без ограничений, среднепочечных насыщенных жирных кислот, таких как капринат, каприлат, мирилат, пальмитат или стеарат, включая солевые формы, такие как капринат натрия, каприлат натрия, мирилат натрия, пальмитат натрия или стеарат натрия) и т. п.

**[0127]** Другой (-ие) усилитель (-и) абсорбции или проницаемости может (могут) включать, без ограничений, лимонную кислоту или соль лимонной кислоты, такую как цитрат натрия, винную кислоту или соль винной кислоты, салициловую кислоту, или ее производное, или соль салициловой кислоты, аминокислоту, ацилированную жирной кислотой, алкилсахарид, C8-о алкилполисахарид, *n*-октил-бета-D-глюкопиранозид, *n*-додецил-бета-D-мальтозид, *n*-тетрадецил-бета-D-мальтозид, тридецилбета-D-мальтозид, лаурат сахарозы, мирилат сахарозы, пальмитат сахарозы, кокоат сахарозы, монододеканоат сахарозы, монотридеканоат сахарозы, монотетрадеканоат сахарозы, кокоглюкозид, циклодекстрины, алканоилкарнитин, такой как лауроилкарнитин, миристоилкарнитин или пальмитоилкарнитин, хлорид лауроилкарнитина, хлорид миристоилкарнитина или хлорид пальмитоилкарнитина, аминокислоты, ацилированные жирными кислотами, включая, без ограничений, лауроилаланинат натрия, *N*-додеканоил-L-аланин, лауроиласпарагинат натрия, *N*-додеканоил-L-аспарагин, натрия лауроил аспарагиновую кислоту, *N*-додеканоил-L-аспарагиновую кислоту, лауроилцистеинат натрия, *N*-додеканоил-L-цистеин, натрия лауроил глутаминовую кислоту, *N*-додеканоил-L-глутаминовую кислоту, лауроилглутаминат натрия, *N*-додеканоил-L-глутамин, лауроилглицинат натрия, *N*-додеканоил-L-глицин, лауроилгистидинат натрия, *N*-додеканоил-L-гистидин, лауроилизолейцинат натрия, *N*-додеканоил-L-изолейцин, лауроиллейцинат натрия, *N*-додеканоил-L-лейцин, лауроилметионинат натрия, *N*-додеканоил-L-метионин, лауроилфенилаланинат натрия, *N*-додеканоил-L-фенилаланин, лауроилпропионат натрия, *N*-додеканоил-L-пролин, лауроилсеринат натрия, *N*-додеканоил-L-серин, лауроилтреонинат натрия, *N*-додеканоил-L-треонин, лауроилтриптофанат натрия, *N*-додеканоил-L-триптофан,

лауроилтирозинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-тирозин, лауроилвалинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-валин, лауроилсаркозинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-саркозин, каприновый аланинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-аланин, каприновый аспарагинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-аспарагин, натрий каприновой кислоты аспарагиновую кислоту, *N*-деcanoил-*L*-аспарагиновую кислоту, каприновый цистеинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-цистеин, натрия каприновой кислоты глутаминовую кислоту, *N*-деcanoил-*L*-глутаминовую кислоту, каприновый глутаминат натрия, *N*-деcanoил-*L*-глутамин, каприновый глицинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-глицин, каприновый гистидинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-гистидин, каприновый изолейцинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-изолейцин, каприновый лейцинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-лейцин, каприновый метионинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-метионин, каприновый фенилаланинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-фенилаланин, каприновый пропионат натрия, *N*-деcanoил-*L*-пролин, каприновый серинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-серин, каприновый треонинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-треонин, каприновый триптофанат натрия, *N*-деcanoил-*L*-триптофан, каприновый тирозинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-тирозин, каприновый валинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-валин, каприновый саркозинат натрия, *N*-деcanoил-*L*-саркозин, олеилсаркозинат натрия, *N*-дециллейцин натрия, стеарoilглутамат натрия (например, Amisoft HS- 1 1 P), миристоилглутамат натрия (например, Amisoft MS-1 1), лауроилглутамат натрия (например, Amisoft LS-1 1), кокоилглутамат натрия (например, Amisoft CS-1 1), кокоилглицинат натрия (например, Am lite GCS-1 1), *N*-дециллейцин натрия, кокоилглицин натрия, кокоилглутамат натрия, лауроилаланинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-аланин, лауроиласпарагинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-аспарагин, лауроиласпарагиновую кислоту натрия, *N*-додеканоил-*L*-аспарагиновую кислоту, лауроилцистеинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-цистеин, лауроилглутаминовую кислоту натрия, *N*-додеканоил-*L*-глутаминовую кислоту, лауроилглутаминат натрия, *N*-додеканоил-*L*-глутамин, лауроилглицинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-глицин, лауроилгистидинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-гистидин, лауроилизолейцинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-изолейцин, лауроиллейцинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-лейцин, лауроилметионинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-метионин, лауроилфенилаланинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-фенилаланин, лауроилпропионат натрия, *N*-додеканоил-*L*-пролин, лауроилсеринат натрия, *N*-додеканоил-*L*-серин, лауроилтреонинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-треонин, лауроилтриптофанат натрия, *N*-додеканоил-*L*-триптофан, лауроилтирозинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-тирозин, лауроилвалинат натрия, *N*-додеканоил-*L*-валин, *N*-додеканоил-*L*-саркозин, каприновый аланинат натрия, *N*-

деканоил-L-аланин, каприновый аспарагинат натрия, *N*-деканоил-L-аспарагин, натрия  
 каприновой кислоты аспарагиновую кислоту, *N*-деканоил-L-аспарагиновую кислоту,  
 каприновый цистеинат натрия, *N*-деканоил-L-цистеин, натрия каприновой кислоты  
 глутаминовую кислоту, *N*-деканоил-L-глутаминовую кислоту, каприновый глутаминат  
 5 натрия, *N*-деканоил-L-глутамин, каприновый глицинат натрия, *N*-деканоил-L-глицин,  
 каприновый гистидинат натрия, *N*-деканоил-L-гистидин, каприновый изолейцинат  
 натрия, *N*-деканоил-L-изолейцин, каприновый лейцинат натрия, *N*-деканоил-L-лейцин,  
 каприновый метионинат натрия, *N*-деканоил-L-метионин, каприновый фенилаланинат  
 натрия, *N*-деканоил-L-фенилаланин, каприновый пролинат натрия, *N*-деканоил-L-  
 10 пролин, каприновый серинат натрия, *N*-деканоил-L-серин, каприновый треонинат  
 натрия, *N*-деканоил-L-треонин, каприновый триптофанат натрия, *N*-деканоил-L-  
 триптофан, каприновый тирозинат натрия, *N*-деканоил-L-тирозин, каприновый валинат  
 натрия, *N*-деканоил-L-валин, каприновый саркозинат натрия, олеилсаркозинат натрия  
 и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеупомянутых соединений; или  
 15 алканоилсаркозинат (например, лауроилсаркозинат, такой как лауроилсаркозинат  
 натрия), или одну из 20 стандартных протеиногенных альфа-аминокислот,  
 ацилированных  $C_8$ – $C_{20}$  алкановой кислотой, алкилсахарид (например,  $C_1$ – $C_{20}$   
 алкилсахарид, такой как Multiprope™ 1620-LQ-(MV); или *n*-октил-бета-D-  
 глюкопиранозид, *n*-додецил-бета-D-мальтозид, *n*-тетрадецил-бета-D-мальтозид,  
 20 тридецил-бета-D-мальтозид, лаурат сахарозы, миристан сахарозы, пальмитат сахарозы,  
 кокоат сахарозы, монододеканоат сахарозы, монотридеканоат сахарозы,  
 монотетрадеканоат сахарозы, кокоглюкозид, алкилсахариды, циклодекстрин  
 (например, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гамма-циклодекстрин, метил-  
 бета-циклодекстрин, гидроксипропил бета-циклодекстрин), *N*-[8-(2-  
 25 гидроксibenзоил)амино]каприловую кислоту, *N*-[8-(2-  
 гидроксibenзоил)амино]каприлат, *N*-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат натрия,  
 также именуемый «SNAC»), соединение, хелатирующее кальций (например,  
 этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), кремофор EL (также именуемый  
 Kolliphor EL; CAS № 61791–12-6), хитозан, *N,N,N*-триметилхитозан, хлорид  
 30 бензалкония, бестатин или алканола (например, этанол, деканол),  
 каприлокапроилполиоксилглицериды (такие как каприлокапроилполиоксил-8  
 глицериды; доступны на рынке как LABRASOL® или ACCONON® MC8-2),  
 этилкаприлат, глицерилмонолаурат, лизофосфатидилхолин, ментол, *C*-20-алкиламин,  
 $C_8$ – $C_{20}$ -алкениламин (например, олеиламин), фосфатидилхолин, полоксамер,

монолаурат полиэтиленгликоля, полиоксиэтилен, монолаурат полипропиленгликоля, полисорбат (например, полисорбат 80), холевую кислоту (или холатную соль, например холат натрия), дезоксихолат (например, дезоксихолат натрия), гликохолат натрия, гликодезоксихолат натрия, лаурилсульфат натрия (SDS), децилсульфат натрия, октилсульфат натрия, лауретсульфат натрия, N-лаурилсаркозинат, бромид децилтриметиламмония, хлорид бензилдиметилдодециламмония, хлорид миристилтриметиламмония, хлорид додецилпиридиния или децилдиметиламмониопропансульфонат и т. п.

**[0128]** В некоторых аспектах усилитель абсорбции или проницаемости может включать, без ограничений, капринат натрия, каприлат натрия, пальмитат натрия, стеарат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, салкапрозат натрия (SNAC), модифицированный полиэтиленгликолем (ПЭГ) триглицерид среднецепочечных жирных кислот каприновой и каприловой кислот (такой как LABRASOL®, поставляемый Gattefosse, США), лаурат сахарозы или лауроил-L-карнитин (LC, такой как PEPTELLIGENCE®, поставляемый Enteris BioPharma, Нью-Джерси, США) и т. п. В некоторых аспектах усилитель абсорбции представляет собой капринат натрия, каприлат натрия, пальмитат натрия, стеарат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, салкапрозат натрия (SNAC), модифицированный полиэтиленгликолем (ПЭГ) триглицерид среднецепочечных жирных кислот каприновой и каприловой кислот, лаурат сахарозы или лауроил-L-карнитин (LC). В некоторых аспектах усилитель абсорбции или проницаемости может представлять собой модифицированный полиэтиленгликолем (ПЭГ) триглицерид среднецепочечных жирных кислот каприновой и каприловой кислот.

**[0129]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, которая содержит пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.) композиции; усилитель абсорбции или проницаемости в количестве от около 10% до около 60% (масс./масс.); и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

**[0130]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, которая содержит пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.)

композиции; усилитель абсорбции; и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

5 **[0131]** В других аспектах используемый усилитель абсорбции или проницаемости может представлять собой салкапрозат натрия. В некоторых аспектах используемый усилитель абсорбции или проницаемости может включать в себя, без ограничений, модифицированный полиэтиленгликолем (ПЭГ) триглицерид среднецепочечных жирных кислот каприновой и каприловой кислот и т. п.

10 **[0132]** В некоторых аспектах усилитель абсорбции или проницаемости, используемый в композиции настоящего изобретения, может представлять собой, без ограничений, капринат натрия.

15 **[0133]** В другом аспекте в настоящем изобретении предложены композиции, которые содержат пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.) композиции, капринат натрия в количестве от около 20% до около 45% (масс./масс.) композиции и микрокристаллическую целлюлозу.

**[0134]** В другом аспекте в настоящем изобретении предложены композиции, которые содержат пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,1 до 15% (масс./масс.) композиции, капринат натрия в количестве от 20 до 45% (масс./масс.) композиции и микрокристаллическую целлюлозу.

20 **[0135]** В некоторых аспектах капринат натрия может присутствовать в композиции в количестве от около 1% до около 99% (масс./масс.) композиции, или от около 5% до около 50% (масс./масс.), или от около 10% до около 50% (масс./масс.), или от около 20% до около 50% (масс./масс.), или от около 30% до около 50% (масс./масс.), или от около 30% до около 40% (масс./масс.), или от около 32% до около 38% (масс./масс.), или от около 35% до около 36% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах капринат натрия присутствует в количестве от около 30% до около 40% (масс./масс.).

25 **[0136]** В некоторых аспектах капринат натрия может присутствовать в композиции в количестве от 1 до 99% (масс./масс.) композиции, или от 5 до 50% (масс./масс.), или от 10 до 50% (масс./масс.), или от 20 до 50% (масс./масс.), или от 30 до 50% (масс./масс.), или от 30 до 40% (масс./масс.), или от 32 до 38% (масс./масс.), или от 35 до 36% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах капринат натрия присутствует в количестве от 30 до 40% (масс./масс.). Например, капринат натрия может

присутствовать в количестве около 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% или 40% (масс./масс.) композиции, включая любые долевые количества между этими значениями. В некоторых аспектах капринат натрия может присутствовать в количестве от около 32% до около 38% (масс./масс.). В некоторых аспектах капринат натрия может присутствовать в количестве около 35,7% (масс./масс.).

**[0137]** В одном аспекте для применения в композициях настоящего изобретения капринат натрия может иметь чистоту по меньшей мере 98%, 98,2%, 98,4%, 98,6%, 98,8%, 99,0%, 99,5% или по меньшей мере 99,9%. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, более высокая степень чистоты каприната натрия может обеспечивать улучшенную биодоступность по сравнению с капринатом натрия более низкой технической чистоты, таким как капринат натрия с чистотой 90% или 95%. В некоторых аспектах капринат натрия имеет чистоту по меньшей мере 98% для применения в настоящем изобретении.

**[0138]** В другом аспекте для применения в настоящем изобретении капринат натрия может иметь средний размер частиц от около 10 нм до около 150 мкм. В некоторых аспектах частицы каприната натрия, приемлемые для применения в настоящем изобретении, могут иметь средний диаметр от около 1 мкм до около 150 мкм. В некоторых аспектах такие частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от около 50 мкм до около 150 мкм. В других аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от около 10 нм до около 5 мкм. В некоторых аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от около 50 нм до около 1 мкм. В некоторых аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от около 100 нм до около 800 нм.

**[0139]** В некоторых аспектах капринат натрия может быть представлен с различными размерами частиц. В некоторых аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от 10 нм до 150 мкм. В некоторых аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от 1 мкм до 150 мкм. В некоторых аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от 50 мкм до 150 мкм. В других аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от 10 нм до 5 мкм. В некоторых аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от 50 нм до 1 мкм. В некоторых аспектах частицы каприната натрия могут иметь средний диаметр от 100 нм до около 800 нм.

- [0140]** В другом аспекте капринат натрия может присутствовать в любой форме для адаптации к применению в композициях настоящего изобретения. В некоторых аспектах капринат натрия может присутствовать в кристаллической форме, аморфной форме или полукристаллической форме. В некоторых аспектах применение кристаллического каприната натрия может повысить биодоступность пептида SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах применение аморфного каприната натрия может повысить биодоступность пептида SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах применение полукристаллического каприната натрия может повысить биодоступность пептида SEQ ID NO: 1.
- 5
- [0141]** В некоторых аспектах применение кристаллического каприната натрия может повысить биодоступность пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму. В некоторых аспектах применение аморфного каприната натрия может повысить биодоступность пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму. В некоторых аспектах применение полукристаллического каприната натрия может повысить биодоступность пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму.
- 10
- 15
- [0142]** В другом аспекте пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму и капринат натрия можно комбинировать в любом приемлемом формате, как определено в настоящей спецификации для применения или адаптации в настоящем изобретении. В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма и капринат натрия могут образовывать смесь или гранулированную смесь.
- 20
- [0143]** В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма и капринат натрия образуют смесь или гранулированную смесь.
- 25
- [0144]** В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма и капринат натрия образуют смесь.
- [0145]** В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма и капринат натрия образуют гранулированную смесь. В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 и капринат натрия могут представлять собой гранулированную смесь.
- 30

**[0146]** Соответственно, пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму и капринат натрия можно смешивать с образованием гранулированной смеси. Гранулированная смесь может быть образована из частиц, имеющих любой средний диаметр, приемлемый для применения в композициях настоящего изобретения. Например, частицы гранулированной смеси могут иметь средний диаметр от около 100 нм до около 5 мкм. Частицы также могут иметь средний диаметр от около 1 мкм до около 150 мкм. В некоторых аспектах частицы гранулированной смеси композиции настоящего изобретения могут иметь средний диаметр от около 200 нанометров до около 1 мкм.

5 **[0147]** В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 и капринат натрия можно смешивать с образованием гранулированной смеси. В некоторых аспектах пептид SEQ ID NO: 1 и капринат натрия образуют гранулированную смесь. В некоторых аспектах частицы гранулированной смеси могут иметь средний диаметр от 100 нм до 5 мкм. Частицы также могут иметь средний диаметр от 1 мкм до 150 мкм. В некоторых аспектах частицы гранулированной смеси могут иметь средний диаметр от 200 нанометров до 1 мкм.

15 **[0148]** В других аспектах, когда композиция представляет собой таблетированную композицию, композиции могут включать, без ограничений, двухфазную структуру, в которой внешняя фаза включает микрокристаллическую целлюлозу, которая может выступать в качестве защитного барьера между капринатом натрия, который находится во внутренней фазе, и энтеросолюбильным покрытием, которое может обеспечивать надлежащую интестинальную доставку.

25 **[0149]** В другом аспекте внутренняя фаза может включать: пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве около 1,8% (масс./масс.); и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.).

**[0150]** В другом аспекте внутренняя фаза может включать: пептид SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.); и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.).

30 **[0151]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена композиция, которая включает внутреннюю фазу, которая содержит пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.) композиции и капринат натрия в количестве от

около 20% до около 45% (масс./масс.) композиции, и наружную фазу, распределенную поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит микрокристаллическую целлюлозу.

5 **[0152]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена композиция, которая включает внутреннюю фазу, которая содержит пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 10% (масс./масс.) композиции и капринат натрия в количестве от около 20% до около 45% (масс./масс.) композиции, и наружную фазу, распределенную  
10 поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит микрокристаллическую целлюлозу.

**[0153]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена композиция, которая включает внутреннюю фазу, которая содержит пептид SEQ ID NO: 1 в количестве от 0,1 до 10% (масс./масс.) композиции и капринат натрия в количестве от 20 до 45% (масс./масс.) композиции, и наружную фазу, распределенную поверх  
15 внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит микрокристаллическую целлюлозу.

**[0154]** Внутренняя фаза может включать различные другие фармацевтически приемлемые компоненты или эксципиенты, включая такие как, без ограничений, вещество, способствующее скольжению, смазывающее вещество, разрыхлитель, связующее вещество, осушитель, наполнитель и другие компоненты или эксципиенты  
20 и т. п.

**[0155]** Типичные разрыхлители, приемлемые для применения в настоящем изобретении, могут включать, без ограничений, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, гликолят крахмала натрия, картофельный или  
25 тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно клейстеризованный крахмал, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди (такие как геллановая), низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу или их смеси и т. п. В некоторых аспектах разрыхлители, приемлемые для применения в настоящем изобретении, могут включать, без ограничений, кроскармеллозу натрия. Такой разрыхлитель может  
30 присутствовать в количестве от около 1% до около 99% (масс./масс.) композиции настоящего изобретения, или от около 1% до около 50%, или от около 1% до около 25%, или от около 1% до около 20%, или от около 1% до около 10%, или от около 2% до около 8%, или от около 4% до около 6% (масс./масс.) композиции. Разрыхлители,

приемлемые для применения в настоящем изобретении, могут также присутствовать в количестве около 1% (масс./масс.), 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или около 10% (масс./масс.) композиции, что включает в себя, без ограничений, любое доленое количество между этими значениями. В некоторых аспектах разрыхлитель может присутствовать в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции настоящего изобретения.

**[0156]** В некоторых аспектах разрыхлитель может присутствовать в количестве от 1 до 99% (масс./масс.) композиции, или от 1 до 50%, или от 1 до 25%, или от 1 до 20%, или от 1 до 10%, или от 2 до 8%, или от 4 до 6% (масс./масс.) композиции.

10 Разрыхлители для применения в настоящем изобретении могут также присутствовать в количестве около 1% (масс./масс.), 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или около 10% (масс./масс.) композиции, что включает в себя, без ограничений, любое доленое количество между этими значениями. В некоторых аспектах разрыхлитель может присутствовать во внутренней фазе композиции в количестве от 1 до 10% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах разрыхлитель может присутствовать во внутренней фазе композиции в количестве около 5% (масс./масс.) композиции настоящего изобретения.

**[0157]** В другом аспекте композиция настоящего изобретения может также включать в себя, без ограничений, гидрофильный диоксид кремния в любом количестве для целей настоящего изобретения. В частности, примером гидрофильного диоксида кремния является Aerosil 200, имеющий удельную площадь поверхности около 200 м<sup>2</sup>/г. Альтернативы гидрофильному диоксиду кремния могут включать, без ограничений, тальк, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, карбонат кальция, карбонат магния, диоксид кремния, осажденный диоксид кремния, алюмосиликат натрия, их комбинации и т. п.

**[0158]** В некоторых аспектах композиция настоящего изобретения может дополнительно включать в себя гидрофильный диоксид кремния. В одном аспекте гидрофильный диоксид кремния может присутствовать в композициях настоящего изобретения в количестве от около 0,1% до около 10% (масс./масс.) композиции, или от около 0,1% до около 5%, или от около 0,1% до около 2%, или от около 0,1% до около 1,5%, или от около 0,1% до около 1%, или от около 0,3% до около 0,7% (масс./масс.) композиции настоящего изобретения. В другом аспекте композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать гидрофильный диоксид кремния в

количестве от около 0,1% до около 1,5% (масс./масс.) композиции. В другом аспекте композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать гидрофильный диоксид кремния в количестве около 1,0% (масс./масс.) композиции.

**[0159]** В одном аспекте гидрофильный диоксид кремния может присутствовать в композициях настоящего изобретения в количестве от 0,1 до 10% (масс./масс.) композиции, или от 0,1 до 5%, или от 0,1 до 2%, или от 0,1 до 1,5%, или от 0,1 до 1%, или от 0,3 до 0,7% (масс./масс.) композиции настоящего изобретения. Например, гидрофильный диоксид кремния, используемый в настоящем изобретении, может присутствовать в количестве около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0% или 1,5% (масс./масс.) композиции, включая любые долевые количества между этими значениями, согласно определению. В другом аспекте композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать гидрофильный диоксид кремния в количестве от 0,1% до 1,5% (масс./масс.) композиции. В дополнительных аспектах композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.) композиции.

**[0160]** В некоторых аспектах композиция дополнительно может содержать гидрофильный диоксид кремния во внутренней фазе. В некоторых аспектах композиция дополнительно может содержать гидрофильный диоксид кремния в количестве от около 0,1% до около 1,5% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах композиция дополнительно может содержать гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.) композиции.

**[0161]** Внутренняя фаза может включать, без ограничений, по меньшей мере один разрыхлитель в эффективном терапевтическом количестве для применения в композициях, определенных в соответствии с настоящим изобретением. Примеры разрыхлителей, приемлемых для применения в настоящем изобретении, включают, без ограничений, крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, камеди, и поперечносшитые крахмалы, целлюлозы и полимеры, их комбинации и т. п. Дополнительные примеры разрыхлителей, приемлемых для применения в настоящем изобретении, могут включать, без ограничений, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, альгиновую кислоту, альгинат натрия, кросповидон, целлюлозу, агар и родственные камеди, гликолят крахмала натрия, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, гликолят крахмала натрия, Veegum HV, метилцеллюлозу, агар, бентонит,

карбоксиметилцеллюлозу, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, их комбинации и т. п.

**[0162]** В некоторых аспектах разрыхлитель может присутствовать во внутренней фазе в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции настоящего изобретения. В некоторых аспектах разрыхлитель может присутствовать во внутренней фазе в количестве около 5,0% (масс./масс.) композиции настоящего изобретения.

**[0163]** В другом аспекте внутренняя фаза композиции настоящего изобретения может дополнительно содержать по меньшей мере одно из: разрыхлителя в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции, микрокристаллической целлюлозы в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции, гидрофильного диоксида кремния в количестве от около 0,1% до около 1,5% (масс./масс.) композиции или сорбита в количестве от около 5% до около 15% (масс./масс.) композиции.

**[0164]** В еще одном аспекте внутренняя фаза композиции дополнительно может содержать: разрыхлитель в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции; микрокристаллическую целлюлозу в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции; гидрофильный диоксид кремния в количестве от около 0,1% до около 1,5% (масс./масс.) композиции; и сорбит в количестве от около 5% до около 15% (масс./масс.) композиции.

**[0165]** В другом аспекте внутренняя фаза композиции настоящего изобретения может дополнительно содержать по меньшей мере одно из: разрыхлителя в количестве от 1% до 10% (масс./масс.) композиции, микрокристаллической целлюлозы в количестве от 1% до 10% (масс./масс.) композиции, гидрофильного диоксида кремния в количестве от 0,1% до 1,5% (масс./масс.) композиции или сорбита в количестве от 5% до 15% (масс./масс.) композиции.

**[0166]** В еще одном аспекте внутренняя фаза композиции дополнительно может содержать: разрыхлитель в количестве от 1% до 10% (масс./масс.) композиции; микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 1% до 10% (масс./масс.) композиции; гидрофильный диоксид кремния в количестве от 0,1% до 1,5% (масс./масс.) композиции; и сорбит в количестве от 5% до 15% (масс./масс.) композиции.

**[0167]** В некоторых аспектах внутренняя фаза композиций настоящего изобретения дополнительно может содержать по меньшей мере одно из: микрокристаллической

целлюлозы в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбита в количестве около 10,7% (масс./масс.); разрыхлителя в количестве около 5,0% (масс./масс.); и гидрофильного диоксида кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.).

5 **[0168]** В некоторых аспектах внутренняя фаза композиций дополнительно может содержать: микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); и гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.).

10 **[0169]** В некоторых аспектах внутренняя фаза композиций дополнительно может содержать:  
Avicel PH101 в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.).

15 **[0170]** Микрокристаллическая целлюлоза внешней фазы может включать любую микрокристаллическую целлюлозу, известную в данной области. В некоторых аспектах микрокристаллическая целлюлоза внешней фазы может содержать силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (СМКЦ). В некоторых аспектах силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза может включать, без ограничений, SMCC 50, SMCC 50LD, SMCC 90, SMCC HD90 или SMCC 90LM и т. п.

20 **[0171]** В некоторых аспектах для применения в настоящем изобретении микрокристаллическая целлюлоза внешней фазы может представлять собой силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (СМКЦ) и может иметь любой размер частиц (т. е. адаптированный для применения в настоящем изобретении). В некоторых аспектах внешняя фаза включает в себя силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве от около 25% до около 45% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах внешняя фаза включает в себя силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 27,7% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах внешняя фаза включает в себя силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 31,0% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах внешняя фаза включает в себя  
30 силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 59,6% (масс./масс.) композиции.

**[0172]** В некоторых аспектах внешняя фаза включает в себя силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 25 до 45% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах внешняя фаза включает в себя силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 36,6% (масс./масс.) композиции.

5 **[0173]** Внешняя фаза может включать различные другие фармацевтические эксципиенты или компоненты, которые могут включать в себя, без ограничений, вещество, способствующее скольжению, разрыхлитель, связующее вещество, осушитель, наполнитель и другие компоненты и т. п. Для применения в настоящем изобретении разрыхлитель может присутствовать в композициях в количестве от 0,1 до 10% (масс./масс.) композиции, или от 0,1 до 5%, или от 0,1 до 2%, или от 0,1 до 1,5%,  
10 или от 0,1 до 1%, или от 0,1 до 0,4% (масс./масс.) композиции. Например, гидрофильный диоксид кремния может присутствовать в количестве около 0,1%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,9%, 1,0% или 1,5% (масс./масс.) композиции, включая любые долевые количества между этими значениями, как  
15 описано в настоящем документе. В некоторых аспектах внешняя фаза дополнительно может содержать разрыхлитель. В некоторых аспектах внешняя фаза дополнительно может содержать гидрофильный диоксид кремния в количестве от 0,1% до 1,5% (масс./масс.) композиции. В некоторых аспектах внешняя фаза дополнительно может содержать разрыхлитель в количестве около 0,25% (масс./масс.) композиции.

20 **[0174]** В настоящем изобретении внешняя фаза может включать в себя вещество, способствующее скольжению, в любом приемлемом количестве для применения в композициях, описанных в настоящем документе. Примеры приемлемых веществ, способствующих скольжению, для применения в настоящем изобретении могут  
25 включать, без ограничений, карбонат магния, лаурилсульфат магния, силикат кальция, тальк, высокодисперсный диоксид кремния, их комбинации и т. п. Другие используемые приемлемые вещества, способствующие скольжению, могут включать, без ограничений, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, бензоат натрия, коллоидный диоксид кремния, оксид магния,  
30 микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы, минеральное масло, воски, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, ацетат натрия, хлорид натрия, их комбинации и т. п.

**[0175]** Внешняя фаза может включать в себя по меньшей мере один разрыхлитель в любом приемлемом количестве в соответствии с настоящим изобретением. В одном аспекте разрыхлитель может включать в себя кроскармеллозу натрия. Для применения в настоящем изобретении разрыхлитель может присутствовать в композициях в количестве от около 0,1% до около 10% (масс./масс.) композиции, или от около 0,1% до около 5%, или от около 0,1% до около 2%, или от около 0,1% до около 1,5%, или от около 0,1% до около 1%, или от около 0,1% до около 0,4% (масс./масс.) композиции. В другом аспекте приемлемый разрыхлитель может, без ограничений, присутствовать в количестве около 1% (масс./масс.), 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или около 10% (масс./масс.) композиции, включая любые долевыми количества между этими значениями, как определено в настоящем изобретении. В других аспектах настоящего изобретения разрыхлитель может, без ограничений, присутствовать во внешней фазе композиции в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции. В других аспектах разрыхлитель может присутствовать во внешней фазе композиции в количестве около 5,0% (масс./масс.) композиции.

**[0176]** В другом аспекте внешняя фаза может также включать в себя гидрофильный диоксид кремния в любом количестве в соответствии с настоящим изобретением. Примером гидрофильного диоксида кремния является Aegasil 200, имеющий удельную площадь поверхности около 200 м<sup>2</sup>/г. Приемлемые альтернативы гидрофильному диоксиду кремния для применения в настоящем изобретении включают, без ограничений, тальк, ферроцианид натрия, ферроцианид калия, карбонат кальция, карбонат магния, диоксид кремния, осажденный диоксид кремния, алюмосиликат натрия, их комбинации и т. п. Гидрофильный диоксид кремния может присутствовать в композициях в количестве от около 0,1 до 10% (масс./масс.) композиции, или от около 0,1 до 5%, или от около 0,1 до 2%, или от около 0,1 до 1,5%, или от около 0,1 до 1%, или от около 0,3 до 0,7% (масс./масс.) композиции. Например, гидрофильный диоксид кремния может присутствовать в количестве около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0% или 1,5% (масс./масс.) композиции, включая любые долевыми количества между этими значениями.

**[0177]** В некоторых аспектах внешняя фаза композиций, описанных в настоящем документе, может дополнительно содержать по меньшей мере одно из: вещества, способствующего скольжению, в количестве от около 0,1% до около 0,5% по массе композиции, разрыхлителя в количестве от около 1% до около 10% по массе

композиции или гидрофильного диоксида кремния в количестве от около 0,1% до около 1,5% по массе композиции.

**[0178]** В некоторых аспектах внешняя фаза композиций дополнительно может включать в себя: вещество, способствующее скольжению, в количестве от около 0,1% до около 0,5% по массе композиции; разрыхлитель в количестве от около 1% до около 10% по массе композиции; и гидрофильный диоксид кремния в количестве от около 0,1% до около 1,5% по массе композиции.

**[0179]** В некоторых аспектах внешняя фаза композиций, описанных в настоящем документе, может дополнительно содержать по меньшей мере одно из: вещества, способствующего скольжению, в количестве от 0,1% до 0,5% по массе композиции, разрыхлителя в количестве от 1% до 10% по массе композиции или гидрофильного диоксида кремния в количестве от 0,1% до 1,5% по массе композиции.

**[0180]** В некоторых аспектах внешняя фаза композиций дополнительно может включать в себя: вещество, способствующее скольжению, в количестве от 0,1% до 0,5% по массе композиции; разрыхлитель в количестве от 1% до 10% по массе композиции; и гидрофильный диоксид кремния в количестве от 0,1% до 1,5% по массе композиции.

**[0181]** В некоторых аспектах внешняя фаза композиций, описанных в настоящем документе, может дополнительно содержать по меньшей мере одно из: разрыхлителя в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильного диоксида кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и вещества, способствующего скольжению, в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0182]** В некоторых аспектах внешняя фаза композиций содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 36,6% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0183]** В некоторых аспектах внешняя фаза композиций может включать в себя: SMCC HD90 в количестве около 36,6% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0184]** В некоторых аспектах композиция настоящего изобретения может быть в дозированной форме, которая может представлять собой, без ограничений,

таблетированную или капсулированную дозированную форму. В некоторых аспектах композиция может представлять собой таблетированную или капсулированную композицию. В некоторых аспектах композиция может представлять собой таблетированную композицию. В некоторых аспектах как таковая таблетированная композиция может содержать единичную дозу в количествах, которые могут включать, без ограничений, количества от около 25 мг до около 2000 мг, от около 500 мг до около 2000 мг. Композиции настоящего изобретения могут быть любого приемлемого размера в соответствии с настоящим изобретением, например, без ограничений, таблетки или капсулы в дозах или количествах 25, 50, 75, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 или 2000 миллиграммов (мг) и т. п. В одном аспекте композиция настоящего изобретения может представлять собой таблетку 25 мг, 50 мг, 100 мг или 1400 мг соответственно, которую можно вводить, без ограничений, один или два раза в день или как определено медицинской необходимостью. В некоторых аспектах композиция может представлять собой единичную дозу размером от около 500 мг до около 2000 мг. В некоторых аспектах композиция может представлять собой единичную дозу размером около 1400 мг.

**[0185]** В некоторых аспектах как таковая таблетированная композиция может содержать единичную дозу размером от 500 мг до около 2000 мг. Таблетированные композиции могут быть любого приемлемого размера в соответствии с настоящим изобретением, например, без ограничений, таблетки 25, 50, 75, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 1950 или 2000 мг. В некоторых аспектах композиция представляет собой таблетку 1400 мг.

**[0186]** Таблетки, образованные из композиций настоящего изобретения, можно вводить путем однократного или многократного введения в зависимости от требуемых дозировки и частоты, переносимых пациентом, причем такие таблетки содержат достаточное количество активного агента для эффективного лечения конкретного патологического состояния. Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для перорального введения пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы, которые можно

вводить в суточном количестве от около 0,05 до около 30 мг на кг массы тела в день. В некоторых аспектах дозировки могут составлять от около 0,1 мг до около 20 мг на кг массы тела в день. В другом аспекте дозировки могут составлять от около 0,1 мг до около 5 мг на кг массы тела в день. В другом аспекте дозировки могут составлять от около 0,1 мг до около 1 мг на кг массы тела в день.

**[0187]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции для перорального введения пептида SEQ ID NO: 1, который можно принимать в суточном количестве от 0,05 до 30 мг на кг массы тела в день. В некоторых аспектах дозировки могут составлять от 0,1 мг до 20 мг на кг массы тела в день. В другом аспекте дозировки могут составлять от 0,1 мг до 5 мг на кг массы тела в день. В другом аспекте дозировки могут составлять от 0,1 мг до 1 мг на кг массы тела в день.

**[0188]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены композиции, которые включают внутреннюю фазу, которая содержит: пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); и внешнюю фазу, которая содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу HD90 в количестве около 36,6% (масс./масс.).

**[0189]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены композиции, которые включают внутреннюю фазу, которая содержит: пептид SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); и внешнюю фазу, которая содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу HD90 в количестве около 36,6% (масс./масс.).

**[0190]** В некоторых аспектах композиция может включать в себя:  
внутреннюю фазу, которая содержит: гранулированную смесь пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); и гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и внешнюю фазу, распределенную поверх сердцевины, внешнюю фазу, которая содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 36,6% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильный диоксид кремния в количестве около

0,5% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0191]** В некоторых аспектах композиция может включать в себя:

5 внутреннюю фазу, которая содержит: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 7,1% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.);

10 сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.); и

15 внешнюю фазу, которая содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 31,0% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0192]** В некоторых аспектах композиция может включать в себя:

20 внутреннюю фазу, которая содержит: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 10,7% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.);

сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и

25 внешнюю фазу, которая содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 27,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0193]** В некоторых аспектах композиция может включать в себя:

30 внутреннюю фазу, которая содержит: гранулированную смесь пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); Avicel PH101 в количестве около

3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);  
кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и Aerosil  
200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и  
внешнюю фазу, которая содержит: SMCC HD90 в количестве около 36,6%  
5 (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0%  
(масс./масс.); Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат  
магния в количестве около 0,25% (масс./масс.);

**[0194]** В некоторых аспектах внутренняя фаза композиции может содержать  
ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и  
10 капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит:  
силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу HD90 в количестве около  
36,6% (масс./масс.).

**[0195]** Композиции настоящего изобретения могут также использовать, без  
ограничений, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, которая может  
15 придавать композиции определенную стабильность путем эффективного уменьшения  
контакта между капринатом натрия и энтеросолюбильным покрытием для сохранения  
целостности энтеросолюбильного покрытия для надлежащей интестинальной доставки.  
Более того, биодоступность пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически  
приемлемой соли или сольватированной формы может демонстрировать улучшенную  
20 биодоступность с помощью применения усилителя абсорбции, например усилителя  
проницаемости, такого как капринат натрия. В частности, капринат натрия, имеющий  
чистоту более 98%, может улучшать биодоступность. Биодоступность также может  
быть улучшена посредством применения определенного размера частиц каприната  
натрия, а также степени кристалличности источника каприната натрия.

**[0196]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную  
смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и  
капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую  
целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7%  
(масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); и гидрофильный  
30 диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит:  
силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 36,6%  
(масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильный

диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0197]** В некоторых аспектах композиция может включать в себя:

внутреннюю фазу, которая содержит: гранулированную смесь ацетатной формы

5 пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и коллоидный безводный диоксид кремния в

10 количестве около 0,5% (масс./масс.); и

внешнюю фазу, которая содержит: силикатизированную микрокристаллическую

целлюлозу в количестве около 36,6% (масс./масс.); кроскармеллозу

натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); коллоидный безводный

диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния

15 в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0198]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); Avicel PH101 в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);

20 кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и Aerosil 200 в

количестве около 0,5% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: SMCC HD90 в

количестве около 36,6% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0%

(масс./масс.); Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в

количестве около 0,25% (масс./масс.).

25 **[0199]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: ацетатную форму

пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 7,1% (масс./масс.); и капринат натрия в

количестве около 35,7% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: силикатизированную

микрокристаллическую целлюлозу HD90 в количестве около 30,75% (масс./масс.).

**[0200]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: ацетатную форму

30 пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 10,0% (масс./масс.); и капринат натрия в

количестве около 35,7% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: силикатизированную

микрокристаллическую целлюлозу HD90 в количестве около 30,75% (масс./масс.).

**[0201]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 7,1% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,25% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 30,75% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,5% (масс./масс.).

**[0202]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 10,0% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,25% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 30,75% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,5% (масс./масс.).

**[0203]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 7,1% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); Avicel PH101 в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: SMCC HD90 в количестве около 30,75% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); Aerosil в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,5% (масс./масс.).

**[0204]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 10,0% (масс./масс.) и

капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); Avicel PH101 в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: SMCC HD90 в количестве около 30,75% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); Aerosil в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,5% (масс./масс.).

**[0205]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 7,1% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 31,0% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0206]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 10,7% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит: силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 27,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

**[0207]** В некоторых аспектах композиция может содержать: ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 16,3% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 50,0% (масс./масс.). В некоторых аспектах композиция дополнительно содержит поли(этиленгликоль)-блок-поли(пропиленгликоль)-блок-поли(этиленгликоль) в количестве около 6,0% (масс./масс.); маннит в количестве около

15,2% (масс./масс.); разрыхлитель в количестве около 10,0% (масс./масс.); гидрофильного диоксида кремния в количестве около 1,0% (масс./масс.); и вещество, способствующее скольжению, в количестве около 1,5% (масс./масс.). В некоторых аспектах композиция дополнительно может содержать: Kolliphor P188 в количестве  
5 около 6,0% (масс./масс.); маннит в количестве около 15,2% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 10,0% (масс./масс.); Aerosil 200 в количестве около 1,0% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 1,5% (масс./масс.).

**[0208]** В некоторых аспектах внутренняя фаза может содержать: ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и микрокристаллическую  
10 целлюлозу в количестве около 21,3% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 2,5% (масс./масс.); гидрофильного диоксида кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.); а внешняя фаза содержит:  
15 силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу HD90 в количестве около 59,6% (масс./масс.); кроскармеллозу натрия в количестве около 2,5% (масс./масс.); гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

### **Покрытия**

20 **[0209]** В некоторых аспектах композиция дополнительно может включать в себя субпокрытие графт-сополимер ПВС-ПЭГ, расположенное поверх композиции. В некоторых аспектах композиции могут содержать субпокрытие графт-сополимер ПВС-ПЭГ, расположенное поверх внешней фазы. Это покрытие может служить в качестве  
25 гладкой поверхности для облегчения проглатывания таблетки. Оно также может обеспечивать платформу для дополнительного слоя, который может содержать энтросолюбильное покрытие, расположенное поверх субпокрытия. В некоторых аспектах субпокрытие может также обеспечивать несущую среду для пигментации для идентификации таблетки. Другие покрытия могут включать, без ограничений, покрытия на основе ГПМЦ, ГПЦ, ПВС, Eudragit E и т. п.

30 **[0210]** Субпокрытия могут включать в себя класс продуктов OPADRY® и могут присутствовать в любых желаемых количествах. В некоторых аспектах субпокрытие может присутствовать в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.). В некоторых аспектах субпокрытие может присутствовать в количестве от около 1% до

около 3% (масс./масс.) по отношению к объединенным внутренней и внешней фазам композиций. Например, субпокрытие может присутствовать в количествах, включая около 1%, 1,5%, 2,0%, 2,5% и около 3%, включая любые долевыми количества между этими значениями. В одном аспекте субпокрытие может присутствовать в количестве

5 около 3%.

**[0211]** В некоторых аспектах субпокрытие может присутствовать в количестве от 1% до 10% (масс./масс.). В некоторых аспектах субпокрытие может присутствовать в количестве от 1% до 3% (масс./масс.) по отношению к объединенным внутренней и внешней фазам композиций. Например, субпокрытие может присутствовать в

10 количествах, включая около 1%, 1,5%, 2,0%, 2,5% и 3%, включая любые долевыми количества между этими значениями.

**[0212]** В некоторых аспектах композиции могут содержать субпокрытие, расположенное поверх внешней фазы. В некоторых аспектах композиция дополнительно может содержать энтеросолюбильное покрытие, расположенное поверх субпокрытия. Эти комбинированные покрытия могут обеспечивать

15 влагонепроницаемость и в случае энтеросолюбильного покрытия обеспечивать доставку содержимого таблетки в кишечный тракт, где изменение pH позволяет высвободить содержимое таблетки.

**[0213]** В некоторых аспектах композиция включает в себя энтеросолюбильное покрытие, расположенное поверх субпокрытия. В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие выбирают для обеспечения высвобождения содержимого таблетки в диапазоне pH от около 5 до около 8. В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие представляет собой энтеросолюбильное покрытие с pH

20 5,5. Энтеросолюбильные покрытия могут включать в себя, без ограничений, покрытия на основе ацетатфталата целлюлозы (САР), поли(метакриловой кислоты)-ко-метилметакрилата, ацетат-тримеллитата целлюлозы (САТ), поли(винилацетатфталата) (РВАР) или фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ) и т. п. В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие может присутствовать в количестве от около 1% до около 15% (масс./масс.). В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие

25 может составлять от около 5% до около 15% (масс./масс.) по отношению к объединенным внутренней и внешней фазам композиций. В одном аспекте энтеросолюбильное покрытие может присутствовать в количестве около 12%.

30

**[0214]** В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие выбирают для обеспечения высвобождения содержимого таблетки в диапазоне pH от 5 до 8. В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие представляет собой энтеросолюбильное покрытие с pH 5,5. Энтеросолюбильные покрытия могут включать в себя, без ограничений, покрытия на основе ацетатфталата целлюлозы (CAP), поли(метакриловой кислоты)-ко-метилметакрилата, ацетат-тримеллитата целлюлозы (CAT), поли(винилацетатфталата) (PVAP) или фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ). В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие может присутствовать в количестве от 1% до 15% (масс./масс.) и т. п. В некоторых аспектах энтеросолюбильное покрытие может составлять от 5% до 15% (масс./масс.) по отношению к объединенным внутренней и внешней фазам композиций. Например, энтеросолюбильное покрытие может присутствовать в количестве около 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% (масс./масс.), включая долевые количества между этими значениями.

**[0215]** В некоторых аспектах композиция дополнительно может содержать: субпокрытие OPADRY® QX розовый в количестве около 3% (масс./масс.); и энтеросолюбильное покрытие ACRYL-EZE® белый в количестве около 12% (масс./масс.).

**[0216]** В некоторых аспектах таблетированные композиции настоящего изобретения могут иметь биодоступность по меньшей мере от около 1% до около 10% (масс./масс.). Биодоступность может быть измерена с помощью площади под кривой (ППК) для перорального введения по сравнению с ППК для внутривенного введения. Например, биодоступность может составлять около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или около 10%. В некоторых аспектах таблетированные композиции настоящего изобретения могут иметь биодоступность в диапазоне от около 10% до около 50%.

**[0217]** В некоторых аспектах таблетированные композиции настоящего изобретения могут иметь биодоступность от 1% до 10% (масс./масс.), измеренную с помощью площади под кривой (ППК) для перорального введения по сравнению с ППК для внутривенного введения. Например, биодоступность может составлять около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или около 10%. В некоторых аспектах биодоступность может находиться в диапазоне от 10% до 50%. В некоторых аспектах композиция имеет биодоступность от по меньшей мере 1 до 10%.

#### **IV Способы или процессы получения таблеток или дозированных форм**

**[0218]** В соответствии с настоящим изобретением композиции состоят из активного основного ингредиента (т. е. пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы) и дополнительных фармацевтически приемлемых ингредиентов (т. е. тех, которые могут включать, без ограничений, усилитель абсорбции), адъювантов, носителей, эксципиентов или стабилизаторов и т. д., как определено в настоящем описании. Процент или количество активного основного ингредиента (АФИ) в композициях настоящего изобретения, которые, конечно, могут варьироваться в зависимости от количества активного соединения в таких терапевтически подходящих композициях, таковы, чтобы была получена приемлемая дозировка для введения субъекту или пациенту. Следует понимать, что фактические предпочтительные дозировки АФИ, используемые в композициях настоящего изобретения, будут варьироваться в соответствии с конкретной составленной композицией, режимом введения, конкретным участком введения и организмом-хозяином, получающим лечение. Выбор начальной дозировки, наиболее подходящей для конкретного пациента, осуществляет медработник с помощью хорошо известных медицинских принципов, включая, без ограничений, массу тела.

**[0219]** Более того, пероральная таблетированная дозированная форма настоящего изобретения может иметь поверхностный слой, покрытый энтеросолюбильным покрытием, который может представлять собой, без ограничений, энтеросолюбильное покрытие, приведенное в разделе «Определения» настоящего описания. Например, пероральная таблетированная дозированная форма может быть составлена с использованием, без ограничений, компонентов сердцевины, отдельных последовательных слоев или их комбинаций, где компоненты таблетки, такие как сердцевина, другие слои и т. д., могут иметь различные модифицирующие высвобождение свойства компонентов на основании среды желудочно-кишечного тракта, pH или времени. Следовательно, пероральная таблетированная дозированная форма настоящего изобретения также может быть покрыта чувствительным к pH полимером.

**[0220]** Таблетки, содержащие композиции настоящего изобретения, можно получать с использованием традиционного оборудования для формирования таблеток, традиционно известного в данной области, в котором может использоваться прессование, ролики и т. п.

**[0221]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ, который может включать этапы, на которых:

5 гранулируют смесь, которая содержит: пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму; и капринат натрия;

добавляют к гранулированной смеси: микрокристаллическую целлюлозу; сорбит; разрыхлитель; и гидрофильный диоксид кремния с образованием внутренней фазы;

10 выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу;

наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и

наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием таблетки.

**[0222]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена таблетка, получаемая посредством процесса, при котором: гранулируют смесь, которая может содержать: пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму; и капринат натрия; добавляют к гранулированной смеси: микрокристаллическую целлюлозу; сорбит; разрыхлитель; и гидрофильный диоксид кремния с образованием внутренней фазы; выполняют прессование внешней фазы

15 поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу; наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием таблетки.

**[0223]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ, который может включать этапы, на которых: гранулируют смесь, которая содержит: пептид SEQ

25 ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму; и капринат натрия; добавляют к гранулированной смеси: микрокристаллическую целлюлозу; сорбит; разрыхлитель; и гидрофильный диоксид кремния с образованием внутренней фазы; выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит силикатизированную микрокристаллическую

30 целлюлозу; наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием таблетки.

**[0224]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к таблетке, получаемой посредством процесса, при котором:

гранулируют смесь, которая содержит:

пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму; и капринат натрия;

5 добавляют к гранулированной смеси:

микрокристаллическую целлюлозу; сорбит; разрыхлитель; и

гидрофильный диоксид кремния с образованием внутренней фазы;

10 выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу; наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием таблетки.

**[0225]** Каждый аспект настоящего изобретения, определенный в данном или в любом другом разделе, может включать определения и ограничения, такие как те, которые приведены в разделах I–VI в настоящем документе и по всему тексту первоначально поданных описания, спецификации и формулы изобретения.

## **V. Способы лечения и/или применения**

**[0226]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу или применению для лечения воспалительного заболевания у субъекта, в котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, в котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество композиции настоящего изобретения. Приемлемые воспалительные заболевания для лечения с помощью составов или композиций настоящего изобретения могут включать, без ограничений, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), псориаз (ПС) или псориатический артрит (ПА) и т. п.

**[0227]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы или применения для лечения субъекта, страдающего состоянием или показанием, ассоциированными с IL-23 или IL-23R (например, активацией сигнального пути IL-23/IL-23R), при этом способ или применение включает введение субъекту композиций настоящего изобретения. В некоторых аспектах предложен способ или применение для

лечения субъекта, страдающего состоянием или показанием, характеризующимся неадекватной, нарушенной или повышенной активностью или передачей сигнала IL-23 или IL-23R, в котором субъекту вводят композицию настоящего изобретения в количестве, достаточном для ингибирования (частичного или полного) связывания IL-23 с IL-23R у субъекта. В некоторых аспектах ингибирование связывания IL-23 с IL-23R происходит в конкретных органах или тканях субъекта, т. е., например, без ограничений, в желудке, тонком кишечнике, толстом кишечнике / толстой кишке, слизистой оболочке кишечника, собственной пластинке, Пейеровых бляшках, мезентериальных лимфатических узлах или лимфатических протоках.

10 **[0228]** В некоторых аспектах способы или применения настоящего изобретения могут включать введение композиции настоящего изобретения субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых аспектах субъект, нуждающийся в этом, был диагностирован или был определен как подверженный риску развития заболевания или нарушения, ассоциированных с IL-23/IL-23R.

15 **[0229]** По существу настоящее изобретение относится к введению:

a. системно-активного перорального пептидного ингибитора рецептора интерлейкина-23 (IL-23R) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированных форм;

b. их соответствующих фармацевтических композиций;

20 c. соответственно, где каждый из вышеуказанных a и b можно использовать необязательно с усилителем абсорбции (AbE); и

d. к способам и/или применениям для лечения заболеваний, вызванных IL-23, которые могут включать, без ограничений, аутоиммунное воспаление и связанные заболевания и расстройства, как определено в настоящем документе.

25 **[0230]** В соответствии с настоящим изобретением системная активность лекарственного средства или фармакологическая активность соответственно направлены на субъектов с различными степенями тяжести воспалительного заболевания или расстройства, которые включают, без ограничений, воспалительные

30 заболевания или расстройства, которые могут включать, без ограничений, такие заболевания, как псориаз, псориатический артрит, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника и т. п.

**[0231]** В частности, настоящее изобретение относится к:

Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID  
NO: 1); или

5 его фармацевтически приемлемым солям или сольватам; или

их соответствующим фармацевтическим композициям, которые представляют собой  
пептиды с системной активностью, которые системно ингибируют или  
фармакологически блокируют рецептор IL-23 (IL-23R), передачу сигналов IL-23 через  
рецептор IL-23; или путь IL-23, т. е. связываются непосредственно с субъединицей IL-  
10 23R, таким образом предотвращая соприкосновение IL-23 с его рецептором, и приводят  
к ингибированию проксимальной передачи сигналов IL-23R и функций нижележащих  
эффекторов (например, тех, которые могут включать, без ограничений, секрецию  
цитокинов).

**[0232]** Также настоящее изобретение относится к пероральному введению Ac-[Pen]\*-

15 N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-  
Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1); или его  
фармацевтически приемлемых солей или сольватированных форм (т. е. системно-  
активного пептидного ингибитора рецептора интерлейкина-23 (IL-23R)),

20 соответствующих фармацевтических композиций, способам и/или применениям для  
лечения заболеваний, вызванных IL-23, которые могут включать, без ограничений,  
аутоиммунное воспаление и связанные заболевания и расстройства, как определено в  
настоящем документе.

**[0233]** В соответствии с настоящим изобретением «системная активность» для  
пептида SEQ ID NO: 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и/или

25 соответствующих составов или фармацевтических композиций соответственно  
определяется как: блокирование рецептора IL-23 (IL-23R) в крови и тканях за  
пределами желудочно-кишечного тракта, так что ингибируется передача сигналов IL-  
23.

**[0234]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к системной активности,

30 которая демонстрирует эффективность посредством распределения в теле и лечения  
систем органов тела, которые могут включать, без ограничений, расстройства,

связанные с кожей и суставами, т. е. «эффективность для кожи или эффективность для суставов», например при лечении псориаза или псориатического артрита.

**[0235]** По существу традиционно известные пептидные терапевтические средства необходимо вводить внутривенно или внутримышечно. Большинство пептидных терапевтических средств (например, инсулин) метаболизируются в кишечнике и, следовательно, не оказывают терапевтического эффекта при пероральном введении. Напротив, составы пептида SEQ ID NO: 1, описанные в настоящем документе, продемонстрировали достижение достаточных системных концентраций пептида SEQ ID NO: 1 после перорального введения для ингибирования IL-23R и оказания фармакологического действия.

**[0236]** Более того, настоящее изобретение дополнительно охватывает фармацевтические композиции или составы, содержащие пептидный ингибитор Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1); или фармацевтически приемлемую соль с усилителем проницаемости и без него, как описано в настоящем документе, причем такие составы можно использовать по любым показаниям, для которых требуется более высокая концентрация в плазме.

**[0237]** Примеры информации, поддерживающей изложенное выше, приведены в «Примерах» и на всем протяжении настоящей заявки.

**[0238]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и/или их соответствующих фармацевтических композиций в различных способах лечения, описанных в настоящем документе.

**[0239]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения системного заболевания или расстройства у субъекта, в котором субъекту перорально вводят терапевтически эффективное количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, таким образом выполняя лечение системного заболевания или расстройства у субъекта.

**[0240]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения системного уровня терапевтического агента у субъекта, достаточного для лечения системного заболевания или расстройства у субъекта, в котором субъекту перорально вводят терапевтически эффективное количество терапевтического агента, представляющего собой пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, таким образом обеспечивая системный уровень терапевтического агента у субъекта, достаточный для лечения системного заболевания или расстройства.

**[0241]** В некоторых аспектах настоящего изобретения системное заболевание или расстройство представляет собой псориаз или псориатический артрит. В некоторых аспектах системное заболевание или расстройство представляет собой псориаз. В некоторых аспектах системное заболевание или расстройство представляет собой псориатический артрит.

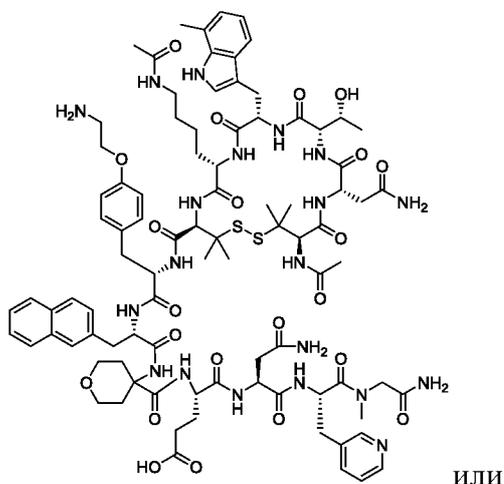
**[0242]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу приведения в контакт с кожей субъекта терапевтически эффективного количества пептида SEQ ID NO: 1, в котором субъекту перорально вводят пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в терапевтически эффективном количестве таким образом, что пептид SEQ ID NO: 1 контактирует с кожей субъекта.

**[0243]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения воспаления кожи субъекта, страдающего от псориаза или псориатического артрита, в котором приводят в контакт с кожей субъекта терапевтически эффективное количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом способ включает в себя пероральное введение пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы в терапевтически эффективном количестве таким образом, что пептид SEQ ID NO: 1 контактирует с кожей субъекта; таким образом уменьшая воспаление кожи субъекта.

**[0244]** В некоторых аспектах настоящего изобретения пептид SEQ ID NO: 1 вступает в контакт с кожей субъекта посредством системной абсорбции и циркуляции.

**[0245]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств посредством пероральной доставки системно-активного пептидного лекарственного средства:

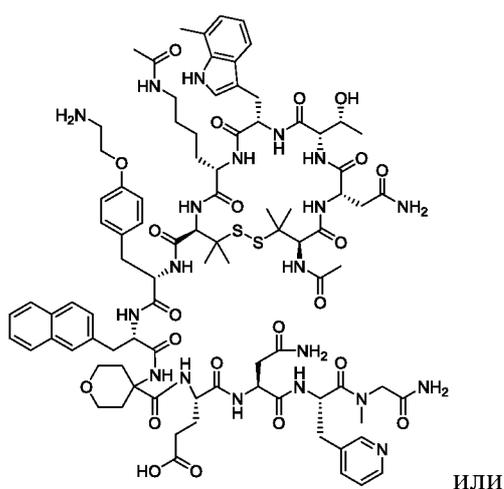
Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID  
NO: 1):



5 его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0246]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств посредством пероральной доставки фармацевтической композиции, которая содержит:

10 [a] терапевтически эффективное количество системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы;

15 [b] необязательно усилитель абсорбции; и

[с] по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент;

нуждающемуся в этом пациенту.

**[0247]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, где:

- 5           - системно-активный пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или
- их соответствующая фармацевтическая композиция

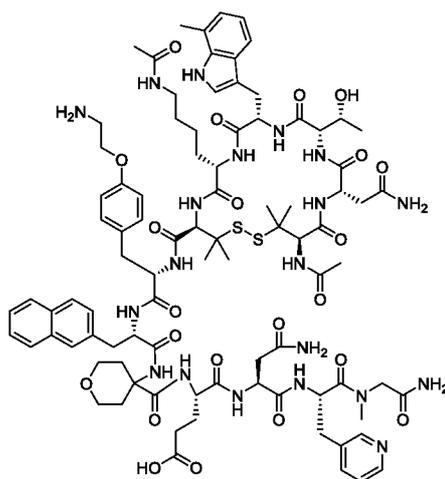
представляют собой или доставляются непосредственно через или в кровь, кровоток, ткань, кожу или суставы для лечения воспалительных заболеваний или расстройств.

10 **[0248]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу системного ингибирования или фармакологического блокирования:

- рецептора IL-23 (IL-23R);
- передачи сигналов IL-23 через рецептор IL-23; или
- пути IL-23;

15 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, который включает:

пероральное введение терапевтически эффективного количества системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



или

20 его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0249]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу системного ингибирования или фармакологического блокирования:

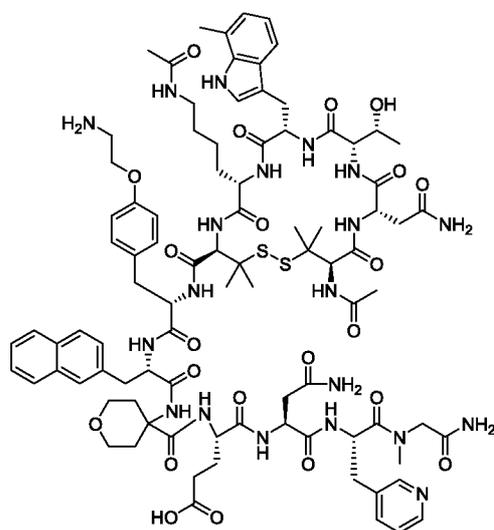
- рецептора IL-23 (IL-23R);
- передачи сигналов IL-23 через рецептор IL-23; или
- пути IL-23;

5

для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, который включает пероральное введение фармацевтической композиции, которая содержит:

[a] терапевтически эффективное количество системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):

10



или

его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы;

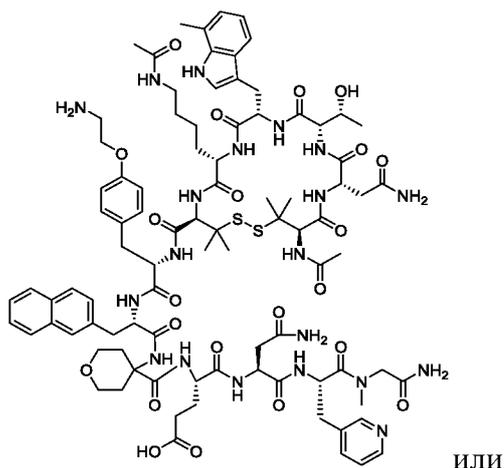
[b] необязательно с усилителем абсорбции или без него; и

[c] по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент;

15 нуждающемуся в этом пациенту.

**[0250]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу нацеливания на ингибирование или блокирование рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):

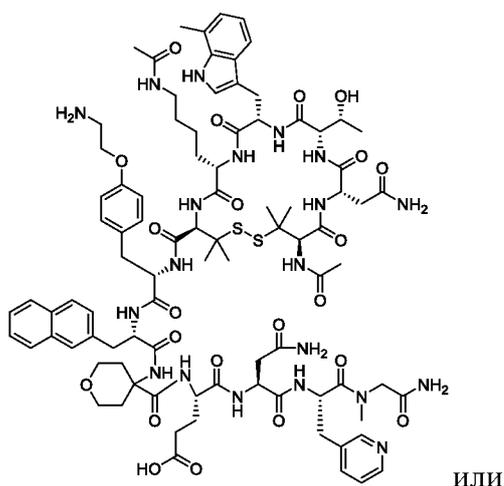
20



его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0251]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, которая содержит:

[a] терапевтически эффективное количество системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы;

[b] необязательно усилитель абсорбции; и

[c] по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент;

нуждающемуся в этом пациенту.

**[0252]** В других аспектах следует понимать, что для способов, определенных для настоящего изобретения, таких как описанные в настоящем документе, которые включают способы ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, и как иным образом обсуждается в настоящем документе, 5 подразумевается, что они включают, или охватывают, или предусматривают включение определенных аспектов или вариантов осуществления, где:

- ингибирование или блокирование рецептора IL-23 (IL-23R) происходит в тканях, включая желудочно-кишечный тракт и за его пределами;
- 10 • системная фармакодинамическая активность в крови прямо пропорциональна системному воздействию у человеческих индивидов;
- уровень блокады мишени прогнозируют с помощью значения IC<sub>50</sub>;
- достаточное воздействие уровня системно-активного пептида по меньшей мере превышает IC<sub>50</sub> в течение 24 часов;
- 15 • уровень блокады мишени определяется значениями IC<sub>50</sub> в пикомолярном диапазоне;
- системное воздействие необходимо для ингибирующей активности в крови; и/или
- фармакологическая активность для лекарственного средства в крови, плазме 20 или сыворотке измеряют или определяют в зависимости от системного воздействия и активности лекарственного средства.

**[0253]** Предполагается, что каждый из аспектов настоящего изобретения может быть адаптирован для воспалительных заболеваний или расстройств, выбранных из псориаза, псориатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, 25 язвенного колита, болезни Крона и/или воспалительных заболеваний или расстройств умеренной или тяжелой степени.

**[0254]** В соответствии с аспектами настоящего изобретения, как определено в настоящем описании, системно-активный пептид можно, без ограничений, вводить

- в диапазоне доз от около 1 мг до около 1000 мг;
- 30 • в диапазоне доз от около 25 мг до около 100 мг;

- в конкретных дозах 10 мг, 25 мг или 50 мг один раз в день или два раза в день по необходимости;
- в дозе 10 мг один раз в день или 10 мг два раза в день;
- в дозе 25 мг один раз в день или 25 мг два раза в день;
- 5 • в дозе 50 мг один раз в день или 50 мг два раза в день; и/или
- в дозе 50 мг один или два раза в день, при этом наблюдается более чем 50%-е ингибирование в течение 24-часового периода.

10 **[0255]** В соответствии с аспектами настоящего изобретения, как определено в настоящем описании, системно-активный пептид можно, без ограничений, вводить

- в конкретных дозах около 10 мг, около 25 мг или около 50 мг один раз в день или два раза в день по необходимости;
- в дозе около 10 мг один раз в день или около 10 мг два раза в день;
- в дозе около 25 мг один раз в день или около 25 мг два раза в день;

15 **[0256]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1); или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

25 **[0257]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к ткани, выбранной из: крови; кожи; хряща; или синовиальной мембраны, соответственно или по отдельности. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к ткани, которая представляет собой кровь. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к ткани, которая представляет собой кожу. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к ткани, которая представляет собой хрящ. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к ткани, которая представляет собой синовиальную мембрану.

30 **[0258]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования рецептора IL-23 в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen

образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0259]** В одном аспекте ткань пищеварительного тракта выбирают из группы, состоящей из рта, пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, двенадцатиперстной кишки и ануса, в совокупности, соответственно или по отдельности. В некоторых аспектах ткань пищеварительного тракта представляет собой рот. В некоторых аспектах ткань пищеварительного тракта представляет собой пищевод. В некоторых аспектах ткань пищеварительного тракта представляет собой желудок. В некоторых аспектах ткань пищеварительного тракта представляет собой тонкий кишечник. В некоторых аспектах ткань пищеварительного тракта представляет собой толстый кишечник. В некоторых аспектах ткань пищеварительного тракта представляет собой двенадцатиперстную кишку. В некоторых аспектах ткань пищеварительного тракта представляет собой анус.

**[0260]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17A в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтоксип)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0261]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17A в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтоксип)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0262]** IL-17A можно измерять любым способом, известным в данной области, который может включать антитело или антигенсвязывающий биохимический анализ, такой как фермент-связанное иммуносорбентное исследование (ИФА) или радиометрический анализ, и включает способы, описанные в настоящем документе, такие как приведенные в «Примерах».

**[0263]** В некоторых аспектах способ и/или применение пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата снижает уровень IL-17A у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах снижение IL-17A измеряют посредством сравнения уровня IL-17A после введения пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с контрольным уровнем IL-17A до или без введения. В некоторых аспектах уровень IL-17A можно измерять *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*. В некоторых аспектах уровень IL-17A снижается на от около 5% до около 95%, например от около 10% до около 90%, от около 20% до около 80%, от около 30% до около 80% или от около 30% до около 70%. Например, уровень IL-17A может быть снижен на от около 20% до около 80%. В некоторых аспектах уровень IL-17A снижается на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%.

**[0264]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17F в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0265]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-17F в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0266]** IL-17F можно измерять любым способом, известным в данной области, который может включать антитело или антигенсвязывающий биохимический анализ, такой как фермент-связанное иммуносорбентное исследование (ИФА) или радиометрический анализ, и включает способы, описанные в настоящем документе, такие как приведенные в «Примерах».

**[0267]** В некоторых аспектах способ и/или применение пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата снижает уровень IL-17F у субъекта,

нуждающегося в этом. В некоторых аспектах снижение IL-17F измеряют посредством сравнения уровня IL-17F после введения пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с контрольным уровнем IL-17F до или без введения. В некоторых аспектах уровень IL-17F можно измерять *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*. В некоторых аспектах уровень IL-17F снижается на от около 5% до около 95%, например от около 10% до около 90%, от около 20% до около 80%, от около 30% до около 80% или от около 30% до около 70%. Например, уровень IL-17F может быть снижен на от около 20% до около 80%. В некоторых аспектах уровень IL-17F снижается на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%.

**[0268]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-22 в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0269]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования продукции IL-22 в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0270]** Экспрессию IL-22 можно измерять любым способом, известным в данной области, который может включать антитело или антигенсвязывающий биохимический анализ, такой как фермент-связанное иммуносорбентное исследование (ИФА) или радиометрический анализ, и включает способы, описанные в настоящем документе, такие как приведенные в «Примерах».

**[0271]** В некоторых аспектах способ и/или применение пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата снижает уровень экспрессии IL-22 у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых аспектах снижение экспрессии IL-22 измеряют посредством сравнения уровня экспрессии IL-22 после введения пептида

SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с контрольным уровнем экспрессии IL-22 до или без введения. В некоторых аспектах уровень экспрессии IL-22 можно измерять *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*. В некоторых аспектах уровень экспрессии IL-22 снижается на от около 5% до около 95%, например от около 10% до около 90%, от около 20% до около 80%, от около 30% до около 80% или от около 30% до около 70%. Например, уровень экспрессии IL-22 может быть снижен на от около 20% до около 80%. В некоторых аспектах уровень экспрессии IL-22 снижается на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%.

10 **[0272]** В других аспектах недавно разработанные для применения в настоящем изобретении анализы представляют собой общеизвестные анализы, которые могут включать, без ограничений, анализы биомаркеров ФД, которые можно использовать с соединениями, или фармацевтически приемлемыми солями, или соответствующими фармацевтическими композициями или составами настоящего изобретения для  
15 обнаружения / количественной оценки фармакологической активности для лекарственного средства в крови/плазме/сыворотке, которая представляет собой функцию от системного воздействия и активности лекарственного средства.

**[0273]** В некоторых аспектах заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное воспаление и родственные заболевания и расстройства, которые могут  
20 включать, например, без ограничений, рассеянный склероз, астму, ревматоидный артрит, воспаление кишечника, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ювенильное ВЗК, ВЗК подростков, болезнь Крона, язвенный колит, саркоидоз, системную красную волчанку, анкилозирующий спондилит (аксиальный спондилоартрит), псориатический артрит или псориаз.

25 **[0274]** В некоторых аспектах заболевание или расстройство представляет собой псориаз (например, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, вульгарный псориаз или эритродермический псориаз), атопический дерматит, эктопическую угревую сыпь, язвенный колит, болезнь Крона, целиакию (нетропическое спру), энтеропатию,  
30 ассоциированную с серонегативными артропатиями, микроскопический колит, коллагенозный колит, эозинофильный гастроэнтерит/эзофагит, колит, ассоциированный с лучевой или химиотерапией, колит, ассоциированный с расстройствами врожденного иммунитета, как при дефиците адгезии лейкоцитов 1

типа, хроническую гранулематозную болезнь, болезнь накопления гликогена типа 1b, синдром Германского — Пудлака, синдром Чедиака — Хигаси, синдром Вискотта — Олдрича, поухит, поухит, возникший после проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рак желудочно-кишечного тракта, панкреатит, инсулинозависимый сахарный диабет, мастит, холецистит, холангит, первичный билиарный цирроз, вирус-ассоциированную энтеропатию, перихолангит, хронический бронхит, хронический синусит, астму, увеит или реакцию «трансплантат против хозяина», или может быть выбрано из них.

**[0275]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам и/или применениям для лечения аутоиммунного воспаления и связанных заболеваний и расстройств, которые могут включать, без ограничений, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), псориаз (ПС) или псориатический артрит (ПА) и т. п. В некоторых аспектах воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, псориаз или псориатический артрит.

**[0276]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ или применение для лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом, в котором субъекту вводят композицию настоящего изобретения. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции настоящего изобретения. В некоторых аспектах ВЗК представляет собой язвенный колит. В некоторых аспектах ВЗК представляет собой болезнь Крона.

**[0277]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы или применение композиций настоящего изобретения в получении лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

**[0278]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом, в котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых аспектах ВЗК представляет собой болезнь Крона или язвенный колит. В некоторых аспектах ВЗК представляет собой болезнь Крона. В некоторых аспектах ВЗК представляет собой язвенный колит.

[0279] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение композиции, описанной в настоящем документе, в получении лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

5 [0280] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения псориаза или псориатического артрита у субъекта, нуждающегося в этом, в котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество композиции настоящего изобретения.

10 [0281] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение композиции, описанной в настоящем документе, в получении лекарственного средства для лечения псориаза или псориатического артрита.

15 [0282] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам или применениям для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у субъекта, в которых вводят терапевтически эффективное количество композиций, описанных в настоящем документе. В некоторых аспектах способы или применения настоящего изобретения включают введение композиций в виде таблетки перорально один, два или три раза в день в соответствии с лечением пациента. В некоторых аспектах ВЗК представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

20 [0283] Каждый аспект настоящего изобретения, определенный в данном или в любом другом разделе, может включать определения и ограничения, такие как те, которые приведены в разделах II–VI в настоящем документе и по всему тексту первоначально поданных описания, спецификации и формулы изобретения.

## VI. Примеры

25 [0284] При описании изобретения сокращения и символы, используемые в настоящем документе, соответствуют общему применению таких сокращений и символов специалистами в химической и биологической областях. В частности, в примерах и в тексте описания могут использоваться следующие сокращения:

### Перечень стандартных химических определений

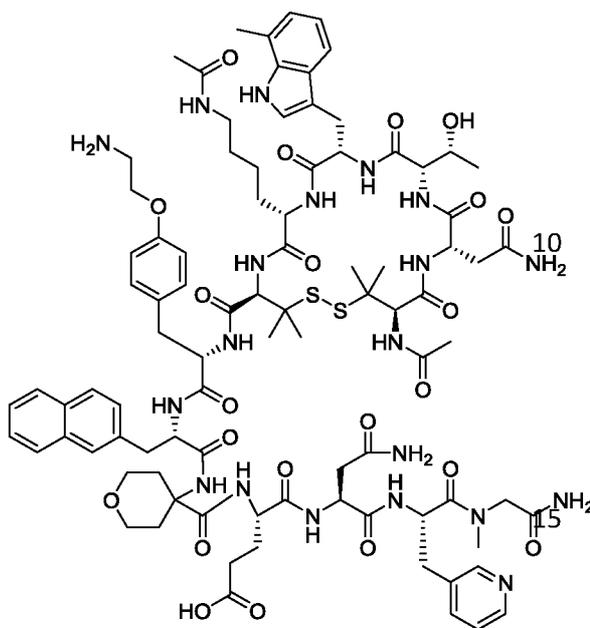
Аббревиатура или сокращение	Определение
Ac	Ацетат
ACN	Ацетонитрил
AEF	4-(2-Аминоэтокси)фенилаланин
a. e. m.	Атомная (-ые) единица (-ы) массы
Asn, N	L-аспарагин
BOC	t-Бутокси-

DIC	Диизопропилкарбодиимид
DMF	Диметилформаид
Glu, E	L-глутаминовая кислота
FMOC	Фторенилметилоксикарбонил
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
Lys	L-лизин
MBHA	4-Метилбензгидриламин
2-Nal	2-Нафтил-L-аланин
3-Pal	3-(3-Пиридил)-L-аланин
Pen	Пеницилламин
Phe	L-фенилаланин
Sarc	Саркозин
tBu	t-Бутил
TFA	Трифторуксусная кислота
THP	4-Амино-тетрагидропиран-4-карбоновая кислота
TIPS	Триизопропилсилан
Thr, T	L-треонин
Trp, W	L-триптофан
Trt	Тритил

**Пример 1. Получение аморфной ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1**

[0285] Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO:

5 1)



**[0286]** Синтез аморфной ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 получали с использованием методик твердофазного синтеза пептида FMOC в соответствии с примером 1B в US 2021/0261622.

**[0287]** Пептид конструировали на смоле Rink Amide MBHA с использованием стандартных условий синтеза при защите FMOC, описанных в литературе.

Сконструированный пептид выделяли из смолы и защитных групп посредством расщепления сильной кислотой с последующим осаждением. Проводили окисление с образованием дисульфидной связи с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (ОФ ВЭЖХ) и обменом противоионов. Лиофилизация чистых фракций приводила к образованию конечного продукта.

**[0288]** Набухание смолы: 10 г твердофазной смолы Rink Amide MBHA (загрузка 0,66 ммоль/г) переносили в сосуд объемом 250 мл для пептидов с фриттовым фильтром, шлифованным стеклянным соединением и вакуумным боковым рукавом. Смолу 3 раза промывали DMF.

**[0289]** Стадия 1. Связывание FMOC-Sarc-OH: Удаление защитной группы FMOC, связанной со смолой, осуществляли посредством добавления 2 объемов 20% 4-метилпиперидина в DMF в слое смолы к набухшей смоле и встряхивания в течение 3–5 минут перед сливанием, добавлением второго объема раствора 4-метилпиперидина в 2 слоях смолы и встряхиванием в течение дополнительных 20–30 мин. После удаления защитной группы смолу 3 раза промывали DMF при встряхивании. FMOC-Sarc-OH (3 экв., 6,2 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г).

Предварительную активацию кислоты осуществляли посредством добавления DIC (3,9 экв., 4 мл) при встряхивании в течение 15 мин перед добавлением к смоле со снятой защитой. Затем через ~ 15 мин после связывания добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Ход реакции связывания отслеживали с помощью колориметрического теста Кайзера. Непосредственно после завершения реакции смолу 3 раза промывали DMF при встряхивании перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

**[0290]** Стадия 2. Связывание FMOC-3Pal-OH: Удаление защитной группы FMOC снова осуществляли посредством добавления двух последовательных объемов 20% 4-метилпиперидина в DMF в двух слоях смолы, один раз в течение 3–5 минут и один раз в течение 20–30 минут, производя сливание между обработками. Затем смолу 3 раза промывали перед связыванием с защищенным 3-пиридилаланином (3Pal). FMOC-3Pal-

ОН (3 экв., 7,8 г) растворяли в DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г). Перед добавлением к смоле на основе Sarc-амида проводили предварительную активацию с помощью DIC (3,9 экв., 4 мл) в течение 15 минут. Через 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

**[0291]** Стадия 3. Связывание FMOC-Asn(Trt)-ОН: FMOC удаляли с N-конца 3Pal, связанного со смолой, и промывали, как описано ранее. FMOC-Asn(Trt)-ОН (2 экв., 8 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). Добавляли DIC (2,6 экв., 2,65 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе 3Pal-Sarc-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

**[0292]** Стадия 4. Связывание FMOC-Glu(OtBu)-ОН: FMOC удаляли с N-конца аспарагина, связанного со смолой, и промывали смолу DMF, как описано ранее. FMOC-Glu(OtBu)-ОН (2 экв., 5,91 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). Добавляли DIC (2,6 экв., 2,65 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

**[0293]** Стадия 5. Связывание FMOC-THP-ОН: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-THP-ОН (3 экв., 7,36 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г). Добавляли DIC (3,9 экв., 4 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл).

Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

- [0294]** Стадия 6. Связывание FMOC-L-Ala(2-нафтил)-ОН (Nal): FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-L-Ala(2-нафтил)-ОН (3 экв., 8,66 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). Добавляли DIC (3,9 экв., 4 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~ 15 минут добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.
- [0295]** Стадия 7. Связывание FMOC-4-[2-(Вос-аминоэтоксид)]-L-фенилаланина (FMOC-AEF): FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-4-[2-(Вос-аминоэтоксид)]-L-фенилаланин (3 экв., 10,8 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). Добавляли DIC (3,9 экв., 4 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.
- [0296]** Стадия 8. Связывание FMOC-Pen(Trt)-ОН: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-Pen(Trt)-ОН (3 экв., 12,14 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). Добавляли DIC (3,9 экв., 4 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.
- [0297]** Стадия 9. Связывание FMOC-Lys(Ac)-ОН: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-Lys(Ac)-ОН (2 экв., 5,4 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (3 экв., 2,81 г). Добавляли DIC (2,6 экв., 2,65 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-

амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

5 **[0298]** Стадия 10. Связывание FMOC-7-Me-Trp-OH: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-7-Me-Trp-OH (2 экв., 5,81 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (3 экв., 2,81 г). Добавляли DIC (2,6 экв., 2,65 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-  
10 Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarg-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

**[0299]** Стадия 11. Связывание FMOC-Thr(tBu)-OH: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-  
15 Thr(tBu)-OH (4 экв., 10,5 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (6 экв., 5,62 г). Добавляли DIC (5,2 экв., 5,3 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе 7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-  
20 Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarg-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

**[0300]** Стадия 12. Связывание FMOC-Asn(Trt)-OH: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-  
25 Asn(Trt)-OH (4 экв., 15,8 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (6 экв., 5,62 г). Добавляли DIC (5,2 экв., 5,3 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-  
30 Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarg-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед началом следующего цикла удаления защитных групп / связывания.

**[0301]** Стадия 13. Связывание FMOC-Pen(Trt)-OH: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. FMOC-Pen(Trt)-OH (2

экв., 8,1 г) растворяли в 100 мл DMF вместе с Охума (3 экв., 2,81 г). Добавляли DIC (2,6 экв., 2,65 мл) для предварительной активации кислоты в течение ~ 15 минут перед добавлением к смоле на основе Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~ 15 минут к реакционной смеси добавляли дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова 3 раза промывали DMF перед окончательным удалением защитных групп и кэпированием сконструированного пептида уксусной кислотой.

**[0302]** Стадия 14. Кэпирование ацетилом: FMOC удаляли с N-конца пептида, связанного со смолой, и промывали смолу, как описано ранее. 150 мл кэпирующего реагента А (THF / уксусный ангидрид / пиридин, 80 : 10 : 10) добавляли к сконструированной смоле на основе Pen(Trt)-Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида и встряхивали в течение 30 мин. Смолу 3 раза промывали DMF с последующим 5-кратным промыванием DCM. Смолу распределяли по центрифужным пробиркам объемом 5–50 мл и помещали в вакуум на 1,5 часа перед расщеплением TFA.

**[0303]** Стадия 15. Расщепление TFA и осаждение простым эфиром: Готовили 200 мл смеси для расщепления TFA (90/5/2,5/2,5 TFA/вода/TIPS/DODT). 40 мл смеси для расщепления добавляли в каждую из 5 пробирок, содержащих защищенный пептид, связанный со смолой, и встряхивали в течение двух часов. Отработанную смолу отфильтровывали, а фильтрат равномерно распределяли по центрифужным пробиркам объемом 18–50 мл для осаждения. В каждую пробирку добавляли холодный диэтиловый простой эфир с образованием белого осадка, который затем центрифугировали. Простой эфир декантировали с получением отходов и проводили еще 2 промывки осадка простым эфиром. Образовавшийся белый осажденный фильтрат сушили в течение ночи в вытяжном шкафу с получением неочищенного восстановленного пептида.

**[0304]** Стадия 16. Дисульфидное окисление: Неочищенный пептид окисляли и очищали четырьмя сериями по 1 л. ~ 2,5 г неочищенного пептида растворяли в 1 л 20% смеси ACN/вода. При перемешивании к 1 л раствора пептида добавляли по каплям насыщенный раствор йода в уксусной кислоте / метаноле до тех пор, пока не оставался и не переставал исчезать желтый/коричневый цвет I<sub>2</sub>. Светло-желтому раствору давали отстояться в течение 5 мин, затем гасили избыток I<sub>2</sub> щепоткой аскорбиновой кислоты.

[0305] Стадия 17. Очистка посредством ОФ ВЭЖХ: Очистку посредством ОФ ВЭЖХ проводили немедленно после каждого окисления I2. Колонку для препаративной очистки (Phenomenex, Luna, C18(2), 100Å, 250 × 50 мм) уравнивали со скоростью 70 мл/мин 20% МРВ в МРА (МРА = 0,1% ТФА/вода, МРВ = 0,1% ТФА в АСН). 1 л погашенного окисленного пептида загружали в уравниваемую колонку со скоростью 70 мл/мин. После элюирования фронта растворителя использовали градиент 25–45% МРВ при 70 мл/мин в течение 60 мин. Требуемый материал выделяли во фракциях, и каждую из них анализировали с помощью аналитической ОФ ВЭЖХ. Чистые фракции после всех четырех очисток объединяли и лиофилизировали с получением очищенной соли ТФА, готовой к обмену противоионов.

[0306] Стадия 18. Противоионный обмен на ацетат: Ту же колонку для препаративной ОФ ВЭЖХ уравнивали 5% МРВ в МРА со скоростью 70 мл/мин (МРА = 0,3% АсОН в воде, МРВ = 0,3% АсОН в АСН, МРС = 0,5 М NH<sub>4</sub>ОАс в воде). Очищенную пептидную соль ТФА растворяли в 50/50 смеси АСН/вода и разбавляли до 15% АСН. Раствор загружали в уравниваемую колонку со скоростью 70 мл/мин и элюировали фронт растворителя. Захваченный пептид промывали 5% МРВ в МРА в течение 5 мин. Затем захваченный пептид промывали 5% МРВ в МРС в течение 40 мин при скорости 70 мл/мин для обмена противоионов на противоионы ацетата. Захваченный пептид промывали 5% МРВ в МРА со скоростью 70 мл/мин в течение 10 мин для удаления всего NH<sub>4</sub>ОАс из системы. Наконец, пептид элюировали градиентом 5–70% МРВ в МРА в течение 60 минут и собирали во фракции.

[0307] Стадия 19. Окончательная лиофилизация и анализ: Собранные фракции анализировали с помощью аналитической ОФ ВЭЖХ и все фракции с чистотой > 95% объединяли. Лيوфилизация объединенных фракций приводила к получению SEQ ID NO: 1 в виде белого порошка с чистотой > 95%, как было определено с помощью ОФ ВЭЖХ. Идентичность пептида подтверждали с помощью ЖХ/МС очищенной аморфной ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 с образованием 2 заряженных состояний пептида, M<sup>+</sup>2/2 с 950 а. е. м. и молекулярного иона с 1899 а. е. м. Спектр рентгеновской порошковой дифрактометрии продемонстрировал аморфную природу продукта (Фиг. 1).

### **Пример 2. Применение композиции, содержащей фосфатный буфер**

**[0308]** Ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 помещают в 50 мМ натрий-фосфатный буфер до концентрации для доставки субъекту в диапазоне от 0,33 мг/мл до 33 мг/мл. Полученный раствор можно хранить при 2–8 °С до 4 недель.

**Пример 3. Таблетированная композиция ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1**

5 **[0309]** Таблетированную композицию, содержащую SEQ ID NO: 1, получали, как описано ниже.

**Таблица 1. Таблетированная композиция**

<b>Ингредиенты</b>	<b>Масс. % (масс./масс.)</b>	<b>Масса (мг)</b>
<b>Внутренняя фаза</b>		
Ацетатная форма SEQ ID NO: 1	1,79	25,0
Капринат натрия	35,71	500,0
Avicel PH101	3,93	55,0
Сорбит	10,71	150,0
Кроскармеллоза натрия	5,00	70,0
Aerosil 200	0,50	7,0
<b>Внешняя фаза</b>		
SMCC HD90	36,61	512,5
Кроскармеллоза натрия	5,00	70,0
Aerosil	0,50	7,0
Стеарат магния	0,25	3,5
<b>Всего</b>	<b>100%</b>	<b>1400,0</b>

**[0310]** Внутренняя фаза включала в себя ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1  
 10 вместе с усилителем абсорбции капринатом натрия. Перед смешиванием ингредиентов  
 внутренней фазы пептид и капринат натрия гранулировали вместе для размещения их в  
 непосредственной близости и обеспечения смеси этих двух реагентов в виде отдельных  
 гранул. Затем добавляли остальные ингредиенты внутренней фазы. Затем внешнюю  
 15 фазу, которая сама была получена в виде со-гранулы, прессовали вместе с внутренней  
 фазой с образованием сердцевины таблетки. Без ограничений, накладываемых какой-  
 либо теорией, считается, что внешняя фаза является барьером, предотвращающим  
 миграцию каприната натрия в конечное чувствительное к рН наружное  
 энтеросолюбильное покрытие. Соответственно, считается, что внешняя фаза улучшает  
 стабильность таблетки посредством защиты чувствительного к рН наружного  
 20 энтеросолюбильного покрытия с помощью физического отделения от каприната  
 натрия.

[0311] Вышеописанные объединенные внутреннюю и внешнюю фазы из таблицы 1, составляющие сердцевину таблетки, затем покрывали субпокрытием 3% (масс./масс.) Орадугу QX розовый. Затем поверх субпокрытия добавляли функциональное энтеросолюбильное покрытие 12% (масс./масс., на основании массы сердцевины

5 внутренней фазы плюс внешней фазы) Acryl-eze® белый с отсроченным высвобождением (pH 5,5).

**Пример 4. Таблетированная композиция ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1**

[0312] Другую таблетированную композицию, включающую ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1, получали с помощью аналогичной процедуры. Эта таблетка

10 содержит стеарат магния как во внутренней, так и во внешней фазах.

**Таблица 2. Таблетированная композиция**

<b>Ингредиенты</b>	<b>Масс. % (масс./масс.)</b>	<b>Масса (мг)</b>
<b>Внутренняя фаза</b>		
Ацетатная форма SEQ ID NO: 1	7,1	100,0
Капринат натрия	35,71	500,0
Avicel PH101	3,93	55,0
Сорбит	10,71	150,0
Кроскармеллоза натрия	5,00	70,0
Aerosil 200	0,50	7,0
Стеарат магния	0,25	3,5
<b>Внешняя фаза</b>		
SMCC HD90	30,75	430,5
Кроскармеллоза натрия	5,00	70,0
Aerosil	0,50	7,0
Стеарат магния	0,5	7,0
<b>Всего</b>	<b>100%</b>	<b>1400,0</b>

**Пример 5. Таблетированная композиция ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1**

[0313] Другую таблетированную композицию, включающую ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1, получали, как описано ниже, в одной фазе, а не во внутренней и

15 внешней фазах.

**Таблица 3. Таблетированная композиция**

<b>Ингредиенты</b>	<b>Масс. % (масс./масс.)</b>	<b>Масса (мг)</b>
Ацетатная форма SEQ ID NO: 1	16,3	32,6
Капринат натрия	50,0	100,0

Ингредиенты	Масс. % (масс./масс.)	Масса (мг)
Kolliphor P188	6,0	12,0
Перлитол	15,2	30,4
Vivasol GF	10,0	20,0
Aerosil 200	1,0	2,0
Стеарат магния	1,5	3,0
<b>Всего</b>	<b>100%</b>	<b>200,0</b>

**[0314]** Таблетка включает в себя ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 вместе с усилителем абсорбции капринатом натрия. Пептид, капринат натрия и остальные ингредиенты смешивали вместе с получением смеси. Смесь прессовали с образованием сердцевинки таблетки.

**[0315]** Вышеописанные объединенные внутреннюю и внешнюю фазы из таблицы 3, составляющие сердцевину таблетки, затем покрывали субпокрытием ~ 3% (масс./масс.) Орадгу белый. Затем поверх субпокрытия добавляли функциональное энтеросолюбильное покрытие ~ 4% (масс./масс., на основании массы сердцевинки внутренней фазы плюс внешней фазы) Acryl-eze® с отсроченным высвобождением (pH 5,5).

**Пример 6. Таблетированная композиция ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 с усилителем**

**[0316]** Таблетированную композицию, включающую в себя ацетатную форму SEQ ID NO: 1 с капринатом натрия, получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 2.

**Таблица 4. Таблетированная композиция**

Ингредиенты	Масс. % (масс./масс.)	Масса (мг)
<b>Внутренняя фаза</b>		
Ацетатная форма SEQ ID NO:1	1,8	25,00
Капринат натрия	35,7	500,00
Микрокристаллическая целлюлоза	3,9	55,00
Сорбит	10,7	150,00
Кроскармеллоза натрия	5,0	70,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
<b>Внешняя фаза:</b>		
Силикатизированная	36,6	512,50

микrokристаллическая целлюлоза		
Кроскармеллоза натрия	5,0	70,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
Стеарат магния	0,25	3,50
<b>Итого</b>	<b>100%</b>	<b>1400,00</b>

- [0317] Вышеописанные объединенные внутреннюю и внешнюю фазы из таблицы 4, составляющие сердцевину таблетки, затем покрывали субпокрытием 3% (масс./масс.) Орадру QX розовый. Затем поверх субпокрытия добавляли функциональное
- 5 энтеросолюбильное покрытие 12% (масс./масс., на основании массы сердцевины внутренней фазы плюс внешней фазы) Acryl-eze® белый с отсроченным высвобождением.

**Пример 7. Таблетированная композиция ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 с усилителем**

- 10 [0318] Таблетированную композицию, включающую в себя ацетатную форму SEQ ID NO: 1 с капринатом натрия, получали с помощью аналогичной процедуры.

**Таблица 5. Таблетированная композиция**

<b>Ингредиенты</b>	<b>Масс. % (масс./масс.)</b>	<b>Масса (мг)</b>
<b>Внутренняя фаза</b>		
Ацетатная форма SEQ ID NO: 1	7,1	100,00
Капринат натрия	35,7	500,00
Микrokристаллическая целлюлоза	3,9	55,00
Сорбит	10,7	150,00
Кроскармеллоза натрия	5	70,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
Стеарат магния	0,25	3,50
<b>Внешняя фаза:</b>		
Силикатизированная микrokристаллическая целлюлоза	31,0	434,00
Кроскармеллоза натрия	5	70,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
Стеарат магния	0,25	3,50
<b>Итого</b>	<b>100%</b>	<b>1400,00</b>

- [0319] Вышеописанные объединенные внутреннюю и внешнюю фазы из таблицы 5, составляющие сердцевину таблетки, затем покрывали субпокрытием 3% (масс./масс.) Орадры QX розовый. Затем поверх субпокрытия добавляли функциональное энтеросолюбильное покрытие 12% (масс./масс., на основании массы сердцевины
- 5 внутренней фазы плюс внешней фазы) Acryl-eze® белый с отсроченным высвобождением.

**Пример 8. Таблетированная композиция ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 с усилителем**

- [0320] Таблетированную композицию, включающую в себя ацетатную форму SEQ ID
- 10 NO: 1 с капринатом натрия, получали с помощью аналогичной процедуры.

**Таблица 6. Таблетированная композиция**

<b>Ингредиенты</b>	<b>Масс. % (масс./масс.)</b>	<b>Масса (мг)</b>
<b>Внутренняя фаза</b>		
Ацетатная форма SEQ ID NO:1	10,7	150,00
Капринат натрия	35,7	500,00
Микрокристаллическая целлюлоза	3,9	55,00
Сорбит	10,7	150,00
Кроскармеллоза натрия	5	70,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
<b>Внешняя фаза:</b>		
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	27,7	387,50
Кроскармеллоза натрия	5	70,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
Стеарат магния	0,25	3,50
<b>Итого</b>	<b>100%</b>	<b>1400,00</b>

**Пример 9. Таблетированная композиция ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 без усилителя**

- [0321] Таблетированную композицию, включающую в себя ацетатную форму SEQ ID
- 15 NO: 1 с капринатом натрия, получали с помощью аналогичной процедуры.

**Таблица 7. Таблетированная композиция**

<b>Ингредиенты</b>	<b>Масс. % (масс./масс.)</b>	<b>Масса (мг)</b>
<b>Внутренняя фаза</b>		

Ацетатная форма SEQ ID NO:1	1,8	25,00
Микрокристаллическая целлюлоза	21,3	300,00
Сорбит	10,7	150,00
Кроскармеллоза натрия	2,5	35,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
Стеарат магния	0,25	3,5
<b>Внешняя фаза:</b>		
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза	59,6	834,00
Кроскармеллоза натрия	2,5	35,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,5	7,00
Стеарат магния	0,25	3,50
<b>Итого</b>	<b>100%</b>	<b>1400,00</b>

[0322] Вышеописанные объединенные внутреннюю и внешнюю фазы из таблицы 7, составляющие сердцевину таблетки, затем покрывали субпокрытием 3% (масс./масс.) Орадру QX розовый. Затем поверх субпокрытия добавляли функциональное

5 энтеросолюбильное покрытие 12% (масс./масс., на основании массы сердцевины внутренней фазы плюс внешней фазы) Acryl-eze® белый с отсроченным высвобождением.

**Пример 10. Растворимость ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1**

[0323] Ацетатную форму SEQ ID NO: 1, приготовленную в соответствии с примером

10 1, оценивали на растворимость в различных условиях. Результаты представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Растворимость ацетатной формы SEQ ID NO: 1**

<b>Средняя</b>	<b>Ацетатная форма SEQ ID NO: 1 (г / 100 мл)</b>
0,1 N HCl	78
0,01 N HCl	9,5
Цитратный буферный раствор pH 2	27
Цитратный буферный раствор	0,69

Средняя	Ацетатная форма SEQ ID NO: 1 (г / 100 мл)
рН 5	
Фосфатный буферный раствор рН 7	0,75
Боратный буферный раствор рН 9	> 22
Фосфатный буферный раствор рН 12	> 44
0,1 N NaOH	> 87
Вода	3,5

**Пример 11. Стабильность таблетированной композиции ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1**

[0324] Таблетированную композицию, включающую в себя ацетатную форму SEQ ID NO: 1 оценивали в стрессовых испытательных условиях.

**Пример 12. Исследование ФК у крыс 1**

[0325] В этом примере оценивали панель различных усилителей абсорбции.

Дозирование усилителя абсорбции проводили при фиксированной концентрации 100 мг/кг в комбинации с ацетатной формой пептида SEQ ID NO: 1 (дозирование при 10 мг/кг). Раствор ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 составляли с той же несущей средой, но без усилителя абсорбции (каприната натрия), включенного в качестве контроля. Были испытаны следующие усилители абсорбции: капринат натрия (NaC10), салкапрозат натрия (SNAC), лаурат сахарозы, Peptelligence (собственная технология Enteris Pharma — неописанная композиция) и Labrasol. Растворы вводили крысам посредством внутрикишечной (в/к) или внутридуденальной (в/д) инъекции.

*Результаты.* Все испытанные усилители абсорбции повышали пероральную биодоступность ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 как после в/к, так и после в/д дозирования. NaC10 демонстрировал наибольшее системное воздействие, затем Peptelligence, затем Labrasol, затем SNAC и, наконец, лаурат сахарозы. Соответственно, капринат натрия был определен в качестве предпочтительного усилителя абсорбции. Наблюдаемые концентрации в плазме у крыс превышали значения IC<sub>50</sub>,

представленные в таблице 14 (0,054–0,5 нМ или 0,10–0,47 нг/мл). Таким образом, системное воздействие, вероятно, является достаточно высоким для обеспечения системной активности.

**[0326]** Фармакокинетику пептида SEQ ID NO: 1 исследовали на самцах крыс

- 5 Спрег — Доули (n = 3 в каждой группе) натошак после однократного  
внутридуоденального (в/д) и внутрикишечного (в/к) введения 50 мМ фосфатно-  
солевого буферного раствора (PBS) (рН 7,4), содержащего SEQ ID NO: 1, в дозе 10  
10 мг/кг без усилителей абсорбции и с высокими дозами различных усилителей  
абсорбции. Оценивали следующие усилители абсорбции: капринат натрия (NaC10,100  
15 мг/кг), SNAC (100 мг/кг), лаурат сахарозы (100 мг/кг), Enteris A (собственная  
технология Enteris Pharma) (60 мг/кг) и Labrasol (100 мг/кг). Дополнительные  
подробности экспериментов и сравнение фактических средних параметров  
фармакокинетики в плазме SEQ ID NO: 1 для референсного состава (без усилителя  
абсорбции) и композиций, содержащих пять различных усилителей абсорбции, после  
в/д и в/к введения, показаны в таблице 9.

**Таблица 9. Концентрация 1 в плазме с услителем абсорбции у крыс**

<u>Усилитель абсорбции</u>	<u>Нет</u>	<u>NaC10</u>	<u>SNAC</u>	<u>Лаурат сахарозы</u>	<u>Enteris A</u>	<u>Labrasol</u>
Доза усилителя абсорбции (мг/кг)	Нет	100	100	100	60	100
<b>Параметры ФК после в/д введения дозы</b>						
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	23,1	1225	209	107	988	625
<b>T<sub>max</sub> (ч)</b>	0,667	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
<b>ППК<sub>inf</sub> (ч·нг/мл)</b>	68,6	1188	215	145	964	621
<b>ППК<sub>last</sub> (ч·нг/мл)<sup>a</sup></b>	62,0	1186	210	141	958	617
<b>F<sub>abs</sub> (%)</b>	0,360	6,24	1,13	0,764	5,06	3,26
<b>Параметры ФК после в/к введения дозы</b>						
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	4,99	1031	309	191	626	976
<b>T<sub>max</sub> (ч)</b>	0,583	0,333	0,333	0,250	0,250	0,250

<u>Усилитель абсорбции</u>	<u>Нет</u>	<u>NaC10</u>	<u>SNAC</u>	<u>Лаурат сахарозы</u>	<u>Enteris A</u>	<u>Labrasol</u>
ППК <sub>inf</sub> (ч·нг/мл)	Н/П	1210	312	179	567	1108
ППК <sub>last</sub> (ч·нг/мл) <sup>a</sup>	Н/П	1208	309	176	561	1105
F <sub>abs</sub> (%)	0,0531	6,36	1,64	0,939	2,98	5,82

<sup>a</sup> Последняя временная точка для ППК<sub>last</sub>: 2, 4, 6, 8 или 24 часа

### **Пример 13. Исследование ФК у крыс 2**

[0327] В этом примере изучали влияние концентрации NaC10. Растворы ацетатной формы SEQ ID NO: 1 (10 мг/кг) в комбинации с различными концентрациями NaC10 (20 мг/кг, 50 мг/кг и 200 мг/кг) вводили крысам посредством в/к инъекции.

*Результаты.* NaC10 увеличивал системное воздействие ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 при всех испытанных концентрациях, однако увеличение, полученное с помощью NaC10, дозированного при 20 мг/кг, было минимальным. Наибольшее усиление абсорбции наблюдалось при концентрации NaC10 50 мг/кг. Увеличение количества NaC10 до 100 мг/кг или 200 мг/кг не приводило к дополнительному увеличению пероральной биодоступности пептида.

### **Пример 14. Исследование ФК у собак**

[0328] Этот пример демонстрирует способность композиции, которая включает NaC10 в дозе 50 мг/кг, увеличивать системное воздействие ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1. Были получены таблетки, содержащие ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 (10 мг/кг) и NaC10 (50 мг/кг) и другие инертные эксципиенты. Также оценивали полоксамер P188 в комбинации с NaC10 с целью определения потенциальной синергии. Для обеспечения близости пептида и усилителя абсорбции их совместно обрабатывали посредством сухого гранулирования, как описано в примере 2 выше. Сердцевины таблеток покрывали пленочным покрытием с защитным от немедленного высвобождения слоем из полимера на основе ПВС. Также применяли дополнительное покрытие с рН-чувствительным полимером, растворимым при значениях рН более 5,5 (Acryl-EZE) или 7,0 (HPMC-AS). Также были получены сердцевины контрольных таблеток (с немедленным высвобождением) без усилителей абсорбции, и их дозировали в исследовании в качестве контроля. *Результаты.* NaC10 увеличивал системное воздействие ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 во всех

таблетках. Таблетки, содержащие NaC10 и покрытые Acryl-Eze (pH 5,5), обеспечивали наивысшую биодоступность пептида, которая была выше, чем для отсроченного высвобождения (ОВ) (pH 7,0), которая, в свою очередь, была выше, чем для немедленного высвобождения (НВ). Прироста значения при добавлении P188 не наблюдалось.

5 [0329] ФК SEQ ID NO: 1 в плазме исследовали на самце собаки натошак после однократного п/о введения таблетки, содержащей 100 мг ацетатной формы SEQ ID NO: 1, без усилителя абсорбции (без покрытия и с пленочным покрытием) и с ним (только с пленочным покрытием). Отношение SEQ ID NO: 1 к усилителю абсорбции составляло 10 1 : 5 (масс. : масс.). Исследовали два разных функциональных пленочных покрытия с ОВ, которые обеспечивали безопасное прохождение через желудок, одно из которых предотвращало распад при pH ниже 5,5 (индуцируя растворение в верхней части ЖКТ, например в подвздошной кишке), а второе при pH ниже 7,0 (индуцируя растворение в нижней части ЖКТ, например в толстой кишке).

15 [0330] Примеры результатов исследования ФК у собак показаны в таблице 10 ниже. Таблетки 100 мг с ОВ с капринатом натрия показали более высокий уровень  $C_{max}$  и ППК после введения собакам по сравнению с таблетками 100 мг без каприната натрия или раствором 10 мг/кг. Таблетки 100 мг с ОВ с капринатом натрия достигли уровня пероральной биодоступности приблизительно 6%, в 14 раз лучше по сравнению с 20 таблеткой без покрытия с НВ. Собакам вводили композицию SEQ ID NO:1 в состоянии натошак: через 10 мин после введения дозы вводили 20 мл 0,1 М буфера HCl/KCl, pH 1,4, посредством желудочного зонда. После введения таблеток дополнительно давали 10 мл воды. Нормальный сухой рацион возвращали через 2 часа после введения дозы.

25 **Таблица 10. Фармакокинетические параметры однократного исследования на собаках**

Композиция SEQ ID NO: 1	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (ч)	ППК <sub>last</sub> (нг*ч/мл)
Пероральный раствор 10 мг/кг	169	0,7	581
Таблетка 100 мг без покрытия с НВ	113	1,7	491
Таблетка 100 мг SEQ ID NO: 1 + 500 мг NaC10 без покрытия с НВ	518	1,3	1840

Таблетка 100 мг SEQ ID NO: 1 + 500 мг NaClO с покрытием с ОВ при рН 5,5	2180	2,7	6790
Таблетка 100 мг SEQ ID NO: 1 + 500 мг NaClO + 40 мг P188 с покрытием с ОВ при рН 5,5	1400	4,3	4290
Таблетка 100 мг SEQ ID NO: 1 + 500 мг NaClO с покрытием с ОВ при рН 7,0	414	4,0	2040

НВ — таблетки с немедленным высвобождением; ОВ — таблетки с отсроченным высвобождением; сердцевина таблетки 1400 мг.

### **Пример 15. Исследование ФК у собак № 2**

**[0331]** Фармакокинетику пептида SEQ ID NO: 1 исследовали на самцах собак натошак и после приема пищи после однократного перорального введения одной таблетки с пленочным покрытием с ОВ (с растворением при рН 5,5 и выше), содержащей 25 мг ацетатной формы SEQ ID NO: 1, с 500 мг NaClO и без него. Перекрестный дизайн с по меньшей мере одной неделей вымывания между двумя последовательными применениями был применен к двенадцати собакам: (1) натошак, без NaClO; (2) после приема пищи, без NaClO; (3) натошак, с NaClO; и (4) после приема пищи, с NaClO. Для собак натошак: через 10 мин после введения дозы собаки получали 20 мл 0,1 М буфера HCl/KCl, рН 1,4, для имитации рН в желудке и кишечнике человека; после введения таблетки дополнительно давали 10 мл воды. Нормальный сухой рацион возвращали через 4 часа после введения дозы. Для собак после приема пищи: за 20 мин до введения таблетки собаки получали 200 мл стандартной жидкой пищи посредством желудочного зонда. Собаки не получали никакой дополнительной пищи в течение оставшейся части дня. Фактические средние параметры ФК в плазме для вариантов применения представлены в таблице 11.

**Таблица 11. Фармакокинетические параметры исследования на собаках натошак и после приема пищи**

Группа	Параметры ФК			
	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (ч) <sup>a</sup>	ППК <sub>last</sub> (нг.ч/мл)	ППК <sub>inf</sub> (нг.ч/мл)

Группа	Параметры ФК			
	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (ч) <sup>a</sup>	ППК <sub>last</sub> (нг.ч/мл)	ППК <sub>inf</sub> (нг.ч/мл)
25 мг SEQ ID NO: 1 (натощак)	8,48	3,0	39,2	NC
25 мг SEQ ID NO: 1 (после приема пищи)	24,9 <sup>a</sup>	6,8	159 <sup>a</sup>	184 <sup>a</sup>
25 мг SEQ ID NO: 1 + 500 мг NaC10 (натощак)	636	3,3	1940	1950
25 мг SEQ ID NO: 1 + 500 мг NaC10 (после приема пищи)	466	6,0	2120	2170

<sup>a</sup>Данные сильно варьировались.

#### **Пример 16. Дозозависимая активность пептида SEQ ID NO: 1 в крови крыс**

**[0332]** Для оценки системной фармакологической активности перорально вводимого пептида SEQ ID NO: 1 использовали анализ цельной крови крыс. После перорального введения крысам Спрег — Доули пептида SEQ ID NO: 1 у крыс брали кровь и стимулировали *ex vivo* с помощью IL-23 плюс IL-1 $\beta$  крыс. Для измерения присутствия IL-17A использовали анализ ИФА. Ожидается, что продукция IL-17A подавляется при ингибировании IL-23. Этот анализ подтверждает, что системное воздействие вводимого перорально пептида SEQ ID NO: 1 связано с системной активностью, определяемой более низкой продукцией IL-17A. Дизайн исследования приведен в таблице 12.

**Таблица 12. Дизайн исследования на крысах**

Эксперимент	Испытуемый препарат	Доза (мг/кг)	Время сбора	Стимуляция IL-23 (нг/мл)*
№ 1	Несущая среда (вода)	5 мл/кг	2 ч	4, 20
	Пептид SEQ ID NO: 1	10		
		30		
		100		
№ 2	Несущая среда (вода)	5 мл/кг	2 ч	4, 20
	Пептид SEQ ID NO: 1	0,03		
		0,1		
		0,3		

		1		
		3		
		10		
		30		
№ 3	Несущая среда (вода)	5 мл/кг	2 ч	4, 20, 100
	Пептид SEQ ID NO: 1	0,3		
		3		
		30		
№ 4	Несущая среда (вода)	5 мл/кг	2 ч	4, 20, 100
			6 ч	
	Пептид SEQ ID NO: 1	10	2 ч	
			6 ч	
№ 5	Несущая среда (вода)	5 мл/кг	2 ч	4, 20, 100
	Пептид SEQ ID NO: 1	10		
* Концентрация IL-23 плюс 4 нг/мл IL-1β.				

### Материалы

[0333] Материалы и наборы, используемые в экспериментах, приведены в таблице 13 ниже.

#### 5 Таблица 13. Материалы для исследования на крысах

Набор	Описание	Каталог	Поставщик
Набор для ИФА IL-17A крысы	Анализ в формате 96-луночного планшета для количественного измерения белка IL-17A крысы	ab214028	abcam
<b>Химические вещества / расходные материалы</b>	<b>Описание</b>	<b>Каталог</b>	<b>Источник</b>
RPMI-1640 с L-глутамином и HEPES	Среда для анализа	SH30255.01	HyClone
Рекомбинантный IL-23 крысы	Цитокин	3136-RL	R&D systems

Рекомбинантный IL-1 $\beta$ крысы	Цитокин	501-RL-010/CF	R&D systems
--------------------------------------	---------	---------------	----------------

### Способы

- [0334]** В каждом эксперименте группам по 5 или 6 самок крыс Спрег — Доули вводили водный раствор пептида SEQ ID NO: 1 или несущую среду (воду) по массе тела, как описано в таблице 12. Через два или шесть часов после введения дозы животных умерщвляли и собирали кровь, как описано, на основании нижеизложенного.
- [0335]** Сначала крыс умерщвляли посредством асфиксии CO<sub>2</sub>, затем цельную кровь собирали посредством закрытого сердечного прокола в отдельные гепаринизированные вакуумные пробирки и хранили при комнатной температуре. Для оценки *in vitro* активности пептида в цельной крови не подвергавшихся воздействию или получивших несущую среду крыс отдельные или объединенные образцы крови разводили предварительно подогретым RPMI-1640 (с глутамином и HEPES) в отношении одна часть крови к четырем частям среды. Разбавленную кровь смешивали посредством пипетирования и хранили при комнатной температуре, при этом пептид SEQ ID NO: 1 и DMSO распределяли в 96-луночные круглодонные планшеты с использованием Tescan D300e. Кровь снова перемешивали и с помощью пипетки переносили в аналитические планшеты с пептидом по 240 мкл на лунку. Аналитические планшеты инкубировали при 37 °C в 5% CO<sub>2</sub> в течение 30–60 минут с последующей стимуляцией IL-23 и IL-1 $\beta$ , как описано ниже.
- [0336]** Для определения концентрации пептида аликвоту крови, полученную от обработанных пептидом крыс, депонировали в микропробирки с K<sub>2</sub>ЭДТА и обрабатывали до плазмы посредством центрифугирования при 16 100 xg в течение 5 минут. Плазму осаждали в 5% объеме ингибитора протеазы (1 таблетку смеси растворяли в 2 мл PBS без Ca<sup>++</sup> и Mg<sup>++</sup>) и хранили при -80 °C для биоанализа испытуемого препарата методом ЖХМС. Оставшуюся часть каждого образца крови разводили отдельно в предварительно подогретом RPMI-1640 (с глутамином и HEPES) в соотношении одна часть крови к четырем частям среды. Разведенную кровь смешивали посредством пипетирования и хранили при комнатной температуре, а в это время готовили рабочие исходные растворы IL-23 и IL-1 $\beta$  в RPMI-1640. Кровь снова перемешивали и с помощью пипетки переносили в 96-луночные круглодонные аналитические планшеты по 240 мкл на лунку с последующей стимуляцией IL-23 и IL-1 $\beta$ , как описано ниже.

### Стимуляция IL-23 и IL-1 $\beta$

[0337] В общей сложности 10 мкл среды с добавлением IL-23 и IL-1 $\beta$  или только IL-1 $\beta$  добавляли в каждую лунку разведенной крови, так что конечная концентрация IL-23 составляла 100, 20 или 4 нг/мл, а конечная концентрация IL-1 $\beta$  составляла 4 нг/мл.

5 Аналитические планшеты инкубировали при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub>. Через ~ 24 часа аналитические планшеты центрифугировали при 1300 об/мин в течение 6 минут при комнатной температуре и по меньшей мере 100 мкл супернатанта клеточной культуры собирали в 96-луночные планшеты с V-образным дном. Планшеты, содержащие супернатанты, герметично закрывали и помещали на лед для немедленного измерения

10 IL-17A или замораживали при -80 °С.

### ИФА для измерения секретируемого IL-17A

[0338] Для измерения IL-17A в супернатантах клеточной культуры размороженные супернатанты центрифугировали при 1300 об/мин в течение 10 минут при 4 °С. В общей сложности 20 мкл супернатанта клеточной культуры смешивали с 80 мкл буфера NS (поставляемого с набором для ИФА IL-17A крысы). Разведенные образцы, а также свежеприготовленное последовательное титрование IL-17A крысы (для стандартной кривой) объединяли с мечеными аффинными метками антителами захвата и репортерными конъюгированными антителами обнаружения в 96-луночных планшетах (поставляемыми с набором для ИФА IL-17A крысы). После 1-часовой инкубации при

15 комнатной температуре при встряхивании каждую лунку промывали 3 раза промывочным буфером в объеме 350 мкл/лунка. После последней промывки планшеты переворачивали и промокали для удаления избыточной жидкости. Планшеты проявляли с помощью подложки ТМВ в течение 10 минут, защищая от света и встряхивая. После прекращения колориметрической реакции поглощение в отдельных

20 лунках считывали при 450 нм с помощью анализатора планшетов SpectraMax 340PC.

### Анализ данных

[0339] Стандартную кривую получали в двух повторностях для каждого планшета для ИФА. Данные стандартной кривой анализировали с помощью четырех-параметрической аппроксимации кривой с использованием весового коэффициента  $1/y^2$

30 с помощью программного обеспечения SoftMax Pro. Уровни супернатанта IL-17A интерполировали или экстраполировали из специфичных для планшетов стандартных кривых с использованием значений оптической плотности без вычитания фона при 450 нм (OD450) в SoftMax Pro и делали поправку на коэффициент разбавления, используемый в анализе ИФА в Microsoft Excel.

[0340] В экспериментах, в которых кровь обрабатывали последовательным титрованием пептида SEQ ID NO: 1 *in vitro* (пример 17), уровни IL-17A с поправкой на разбавление наносили на график в зависимости от логарифмически преобразованной концентрации пептида и рассчитывали значение  $IC_{50}$  *in vitro* в GraphPad Prism с использованием нелинейной регрессии (аппроксимация кривой) —  $\log[\text{ингибитор}]$  в зависимости от отклика (три параметра) — регрессия наименьших квадратов. Для оценки значения  $IC_{50}$  *ex vivo* для вводимого перорально пептида SEQ ID NO: 1 уровни IL-17A наносили на график в зависимости от логарифмически преобразованных уровней пептида в плазме для отдельных (получивших дозу) животных. Значение  $IC_{50}$  *ex vivo* рассчитывали в GraphPad Prism с помощью нелинейной регрессии (аппроксимация кривой) —  $\log[\text{ингибитор}]$  в зависимости от отклика (четыре параметра) — устойчивая регрессия. Верхнюю часть каждой кривой ингибирования воздействия *ex vivo* ограничивали медианным уровнем IL-17A, определенным в IL-23/IL-1 $\beta$ -стимулированной крови контрольных (получивших несущую среду) животных.

[0341] Для сравнительной статистики средние арифметические технических повторов сначала логарифмически преобразовывали для смещения гетероскедастичности и анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Апостериорные статистические тесты корректировали с использованием множественных сравнений Даннета для сравнения каждой группы доз с несущей средой или множественных сравнений Сидака для выбранных сравнений со статистически значимым пороговым р-значением  $p < 0,05$ .

### **Результаты для системной активности перорально вводимого пептида SEQ ID NO: 1 у крыс**

[0342] Системную активность перорально вводимого пептида SEQ ID NO: 1 испытывали в 5 независимых экспериментах, как описано выше в таблице 12. Эти эксперименты использовали для определения отношений зависимостей «доза-ответ» и «воздействие-ответ» пептида SEQ ID NO: 1 в цельной крови *ex vivo* при  $C_{\max}$  и для оценки наличия признаков длительного фармакодинамического эффекта после снижения воздействия пептида SEQ ID NO: 1 *in vivo*.

### **Дозозависимый ответ**

[0343] Профиль дозозависимого ответа *ex vivo* был полностью определен посредством объединения данных из всех 5 экспериментов с использованием крови,

собранной через 2 часа после введения дозы, во временной точке, когда вводимый перорально пептид SEQ ID NO: 1 достигает максимальных концентраций в плазме у крыс, и стимулированной 4, 20 или 100 нг/мл IL-23 плюс 4 нг/мл IL-1 $\beta$  или только 4 нг/мл IL-1 $\beta$ . Супернатанты клеточной культуры собирали через ~ 24 часа для измерения секретируемого IL-17A посредством ИФА.

[0344] Пептид SEQ ID NO: 1 (0,03–100 мг/кг, п/о) демонстрировал дозозависимое ингибирование IL-23 и IL-1 $\beta$ -индуцированной секреции IL-17A в цельной крови с ограниченным воздействием при дозах 1 мг/кг или более низким и полным или почти полным ингибированием, достигаемым при дозах 30 и 100 мг/кг (Фиг. 2–5).

10 Технические повторы усредняли по арифметическому среднему. Планки погрешностей были опущены для ясности. Данные из пяти разных экспериментов (три эксперимента для условия 100 нг/мл IL-23) объединили (прямоугольник в межквартильном диапазоне, планки на минимуме/максимуме). Однофакторный дисперсионный анализ по логарифмически преобразованным значениям с апостериорными критериями Даннета при сравнении каждого варианта применения с несущей средой (нз = не значимое, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ).

[0345] Значение  $IC_{50}$  *ex vivo* с поправкой на разбавление для перорально введенного пептида SEQ ID NO: 1 составило 0,032 нМ в крови, стимулированной 4 нг/мл IL-23, и 0,27 нМ в крови, стимулированной 20 нг/мл IL-23 (Фиг. 5).

20 [0346] Таким образом, зависимое от воздействия ингибирование продукции IL-17A *ex vivo* перорально вводимым пептидом SEQ ID NO: 1 было более эффективно, когда цельную кровь стимулировали более низкими концентрациями IL-23, что согласуется с действием пептида SEQ ID NO: 1 в качестве конкурентного антагониста IL-23R.

**Пример 17. Сравнение значений  $IC_{50}$  пептида SEQ ID NO: 1 в крови крыс, обработанной *in-vitro*, со значениями  $IC_{50}$  в крови крыс, собранной *ex-vivo* после перорального введения**

25 [0347] Если вводимый перорально пептид SEQ ID NO: 1 оказывает дозозависимое системное воздействие на кровь крыс, то авторы изобретения предположили, что значение  $IC_{50}$  для ингибирования *ex vivo* IL-23-стимулированного IL-17A пептида SEQ ID NO: 1, полученное в результате зависимого от воздействия ингибирования, измеренного в крови у крыс, подвергшихся пероральному дозированию, будет

соответствовать  $IC_{50}$  крови, взятой у крысы, не подвергавшейся дозированию, взятую кровь которой впоследствии обрабатывали пептидом SEQ ID NO: 1.

**[0348]** Активность пептида SEQ ID NO: 1 *in vitro* определяли посредством обработки объединенных образцов крови от 6 не подвергавшихся воздействию крыс или отдельных образцов крови от крыс, которым вводили несущую среду, с последовательным титрованием пептида перед стимуляцией IL-23 и IL-1 $\beta$ . Абсолютное количество IL-17A, продуцированное цельной кровью у отдельных животных, находилось в диапазоне от 536,0 до 2429 пг/мл при стимулировании 20 нг/мл IL-23 и от 409,4 до 2196 пг/мл при стимулировании 4 нг/мл IL-23. Значения  $IC_{50}$  *in vitro* для пептида SEQ ID NO: 1 приведены в таблице 14 и находятся в диапазоне от 0,012 до 0,11 нМ (среднее значение  $IC_{50}$   $0,054 \pm 0,034$  нМ) при стимулировании 4 нг/мл IL-23 и 4 нг/мл IL-1 $\beta$  и от 0,16 до 0,34 нМ (среднее значение  $IC_{50}$   $0,25 \pm 0,062$  нМ,  $n = 6$  крыс) при стимулировании крови 20 нг/мл IL-23.

**Таблица 14. Итоги экспериментов для определения активности пептида в SEQ ID NO: 1 *in vitro* в анализе IL-23-индуцированной секреции IL-17A в цельной крови крыс**

Эксперимент	$IC_{50}$ (нМ) при стимулировании 4 нг/мл IL-23	$IC_{50}$ (нМ) при стимулировании 20 нг/мл IL-23	Объединенная кровь ( $n = 6$ ) или отдельные образцы крови крыс, которым вводили несущую среду
1	0,11	(Н/О)	Объединенная
2	0,10	(Н/О)	Объединенная
3	0,012	0,24	Отдельные
	0,027	0,16	
	0,045	0,22	
	0,013	0,23	
	0,06	0,34	
	0,066	0,29	
Среднее $IC_{50}$	0,054	0,25	
Стандартное отклонение	0,034	0,062	

[0349] Активность *ex vivo* перорально вводимого пептида SEQ ID NO: 1 была аналогична его активности *in vitro*. Значение  $IC_{50}$  *in vitro* в цельной крови крыс для пептида SEQ ID NO: 1, измеренное в примере 17, составляло  $0,054 \pm 0,034$  нМ и  $0,25 \pm 0,062$  нМ при стимуляции 4 и 20 нг/мл IL-23 соответственно. Для сравнения, значения  $IC_{50}$  *ex vivo* с поправкой на разбавление для введенного перорально пептида SEQ ID NO: 1, измеренные в примере 16, составляли 0,032 нМ и 0,27 нМ при стимуляции крови 4 и 20 нг/мл IL-23 соответственно.

[0350] Эти данные демонстрируют, что вводимый перорально пептид SEQ ID NO: 1 оказывает дозозависимое системное воздействие на кровь крыс, которое можно использовать для прогнозирования уровня системной фармакодинамической активности путем получения значения  $IC_{50}$  для зависимого от воздействия ингибирования *ex vivo* IL-23-стимулированного IL-17A пептида SEQ ID NO: 1, что соответствует  $IC_{50}$  крови, взятой у крысы, не подвергавшейся дозированию, взятую кровь которой впоследствии обрабатывали пептидом SEQ ID NO: 1.

15 **Пример 18. Продолжительность фармакодинамического ингибирования *ex vivo***

[0351] Для определения ингибирования IL-23-индуцированной секреции IL-17A *ex vivo* в разные моменты времени после введения дозы пептида SEQ ID NO: 1 крысам вводили 10 мг/кг пептида и забирали кровь через 2 или 6 часов с последующей стимуляцией IL-23 и IL-1 $\beta$  *ex vivo*. Через 2 часа после введения дозы медианное значение продукции IL-17A в крови у крыс, получавших пептид SEQ ID NO: 1, было значительно снижено (относительно контрольных образцов с несущей средой) после стимуляции 100, 20 или 4 нг/мл IL-23 и 4 нг/мл IL-1 $\beta$  соответственно (Фиг. 6). Супернатанты клеточной культуры собирали через ~ 24 часа для измерения секретируемого IL-17A посредством ИФА. Технические повторы усредняли по арифметическому среднему. Планки погрешностей были опущены для ясности. Прямоугольник в межквартильном диапазоне, планки на минимуме/максимуме. Однофакторный дисперсионный анализ по логарифмически преобразованным значениям с апостериорными критериями Сидака при сравнении варианта применения с несущей средой в каждой временной точке (нз = не значимое, \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ).

[0352] Через 6 часов после введения дозы вводимый перорально пептид SEQ ID NO: 1 не оказывал значительного влияния на *ex vivo* ответ на введение 100 и 20 нг/мл IL-23 и IL-1 $\beta$ , но продемонстрировал значительное снижение медианного уровня IL-17A в

образцах, обработанных 4 нг/мл IL-23 и 4 нг/мл IL-1 $\beta$ . Снижение ингибирования через 6 часов по сравнению с 2 часами после введения дозы согласуется с воздействием пептида в плазме в этой временной точке. Таким образом, отсутствует свидетельство длительного фармакодинамического воздействия *ex vivo* при снижении воздействия пептида *in vivo*.

**Пример 19. Активность в коже крыс — ингибирование экспрессии генов после IL-23 посредством перорального введения пептида SEQ ID NO: 1.**

[0353] Цель экспериментов в примере 19 заключалась в измерении фармакодинамики в ткани путем измерения ингибирования экспрессии генов после IL-23, в частности генов IL-17A, IL-17F и IL-22, в коже крыс после перорального введения пептида SEQ ID NO: 1.

[0354] У крыс Спрег — Дули индуцировали воспаление уха посредством ежедневной внутридермальной инъекции рекомбинантного IL-23 крысы в дни 0–3 исследования. За один день до индуцирования воспаления начали профилактическую обработку пептидом SEQ ID NO: 1 (дозозависимый ответ, посредством желудочного зонда; 1, 3, 10, 30, 100 и 300 мг/кг, два раза в день) и продолжали вплоть до дня 3 после индуцирования воспаления. Всех крыс подвергали гуманной эвтаназии в день 4. Моноклональное антитело к IL-23 (вводимое внутривентрально в день -1 и день 3) было включено во все исследования в качестве положительного контроля и препарата сравнения.

**Материалы и способы**

[0355] Моноклональное антитело к IL-23p19 и моноклональное антитело изотипа IgG1 поставляли готовыми к применению в виде 2 мг/мл в PBS. Несущую среду (50 мМ фосфатного буфера (PB)) получали путем добавления 10,11 г Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O и 1,70 г NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O к 800 мл дистиллированной воды и доводили до конечного pH 7,4 с помощью HCl или NaOH. Затем объем доводили до 1 л с помощью дистиллированной воды и хранили при 4 °C.

[0356] Испытуемый препарат растворяли в фосфатном буфере в соответствующих концентрациях, аликвотировали для каждой дозы и хранили при 4 °C. Фиксации состава каждой дозы получали после исходного приготовления и после последней дозы в день 3 в пробирках Eppendorf и хранили при -80 °C для биоанализа испытуемого препарата методом ЖХМС.

[0357] Рекомбинантный IL-23 крысы разбавляли PBS до концентрации 75 мкг/мл, делили на аликвоты по 2,0 мл и хранили при -80 °С. Ежедневно со дня 0 по день 3 крыс анестезировали изофлураном и внутридермально (в/д) вводили им IL-23 в правое ухо (1,5 мкг в объеме 20 мкл). В контрольной группе вводили 20 мкл PBS.

5 [0358] Начиная с утра до инъекции IL-23 вплоть до вечера дня 3 крысам вводили либо несущую среду (фосфатный буфер), либо соединение пептида SEQ ID NO: 1 два раза в день (соблюдая интервал между дозами приблизительно 10 часов в течение дня) посредством желудочного зонда (п/о) в объеме 5 мл/кг. В одном эксперименте пептид SEQ ID NO: 1 также вводили подкожно (п/к) в объеме 5 мл/кг. В другом эксперименте  
10 включили группу с введением один раз в день посредством введения 20 мг/кг соединения пептида SEQ ID NO: 1 утром и несущей среды (PB) вечером.

[0359] Антитело к IL-23p19 или изотипное антитело вводили посредством внутрибрюшинной (в/б) инъекции в объеме 5 мл/кг в дни -1 и 3.

[0360] В конце исследования через четыре дня после индуцирования IL-23  
15 (приблизительно через 16 часов после вечерней дозы в день 3) животных умерщвляли посредством асфиксии CO<sub>2</sub>. Ткань уха взвешивали, замораживали и хранили при -80 °С для анализа экспрессии воспалительных генов (IL-22, IL-17A, IL-17F, ФНО).  
Дополнительную ткань уха обрабатывали таким же образом для биоанализа пептида SEQ ID NO: 1 с помощью ЖХМС. Далее ткань уха фиксировали в 10% нейтральном  
20 забуференном формалине (NBF) в течение 24 часов, затем переносили в 70% этанол для гистологической обработки и анализа.

[0361] Оценка результатов гистопатологии. Образцы кожи ушей обрабатывали следующим образом. Срезы толщиной пять мкм помещали на предметные стекла, окрашивали гематоксилином и эозином, и их оценку с помощью световой микроскопии  
25 проводил сертифицированный патологоанатом-ветеринар, который не знал об условиях лечения. Каждый образец уха оценивали по отдельности. Толщину эпидермиса (мкм) оценивали по шкале от 0 до 4 (0: в пределах нормы, толщина ≤ 30 мкм; 1: преимущественно < 50 мкм; 2: преимущественно 50–80 мкм; 3: преимущественно 80–110 мкм, 4: > 110 мкм), а другие признаки (эпидермальные выделения,  
30 эрозия/изъязвления, акантоз и воспаление) оценивали в соответствии со степенью тяжести по шкале от 0 до 5.

## Результаты

[0362] Перорально введенный пептид SEQ ID NO: 1 ослаблял индуцированную IL-23 экспрессию IL-17A, IL-17F и IL-22 дозозависимым образом (см. Фиг. 7, 8 и 9 соответственно).

5 [0363] На ФИГ. 7 показаны изменения в экспрессии гена IL-17A в коже у не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или соединения пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день; дни с -1 по 3) или  
10 внутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипного антитела (4 мг/кг в дни -1 и 3). IL-23 индуцировал примерно 15-кратное увеличение медианной экспрессии IL-17A, которая была снижена посредством обработки пептидом SEQ ID NO: 1 при всех протестированных дозах и при дозах 10 мг/кг (два раза в день) или выше до сопоставимой степени с антителом к IL-23.

15 [0364] На ФИГ. 8 показаны изменения в экспрессии гена интерлейкина-17F (IL-17F) в коже у не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день) или  
внутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипического антитела.

20 [0365] На ФИГ. 9 показаны изменения в экспрессии гена интерлейкина-22 (IL-22) в коже у не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день) или  
внутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипического антитела.

**Пример 20. Активность в коже крыс — ингибирование индуцированного IL-23 увеличения толщины уха посредством перорального введения пептида SEQ ID NO: 1**

25 [0366] Модель индуцированного IL-23 воспаления кожи крыс использовали для оценки фармакодинамической активности в ткани пептидного антагониста IL-23R пептида SEQ ID NO: 1.

30 Цель эксперимента по увеличению толщины уха крыс состоит в определении того, обладает ли вводимый перорально пептид SEQ ID NO: 1 достаточным системным воздействием для обеспечения ингибирования IL-23R в ткани кожи, таким образом моделируя терапевтическую эффективность в псориазической кожной ткани при

пероральном введении. Животных из примера 19 также использовали для примера 20. В день 0 перед инъекцией IL-23 толщина ипсилатеральных ушей составляла приблизительно 0,4 мм. У крыс, которым вводили солевой раствор, в результате многократных внутридермальных инъекций уши отекали в среднем на 0,053 мм ко дню 4. Для сравнения, инъекция IL-23 привела к постепенному увеличению толщины ушей как крыс, обработанных несущей средой, так и крыс, обработанных изотипным антителом, с достижением среднего значения приблизительно 0,240–0,242 мм ко дню 4 соответственно. Блокада IL-23 посредством обработки моноклональным антителом к IL-23 уменьшала отек уха только на 0,133 мм ко дню 4, и все различия в дни 2–4 являлись статистически значимыми. Обработка пептидом SEQ ID NO: 1 также продемонстрировала снижение индуцированного IL-23 отека, при самой высокой дозе 300 мг/кг, два раза в день, среднее значение снижения в день 4 составило 0,120 мм. Снижение увеличения толщины посредством введения последовательно более низких доз пептида SEQ ID NO: 1 по существу являлось дозозависимым вплоть до дозы 3 мг/кг, два раза в день. Дозы 1, 3, 10, 100 и 300 мг/кг, п/о, два раза в день, приводили к снижению толщины уха по сравнению с обработкой несущей средой в статистически значимой степени в дни 3 и 4, а доза 30 мг/кг, п/о, два раза в день, являлась статистически значимой в дни 2–4. Снижение толщины уха при дозах 2 мг/кг, п/к, и 20 мг/кг, п/о, один раз в два дня, не являлось статистически значимым (Фиг. 9 и таблица 15).

### **Результаты**

[0367] Перорально введенный пептид SEQ ID NO: 1 предотвращал индуцированное IL-23 утолщение уха. При дозах 10 мг/кг (п/о, два раза в день) и выше эффективность пептида SEQ ID NO: 1 была равна эффективности при обработке антителом к IL-23 или превосходила ее.

[0368] На ФИГ. 10 показано изменение толщины уха (мм) не подвергавшихся воздействию крыс или крыс после внутридермального введения рекомбинантного IL-23 крыс с пероральным введением несущей среды или соединения пептида SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300 мг/кг два раза в день; 20 мг/кг один раз в два дня; дни с -1 по 3) или внутрибрюшинного введения антитела к IL-23 или изотипного антитела (4 мг/кг в дни -1 и 3). IL-23 индуцировал большее утолщение уха у крыс, получавших изотипное антитело (медианное увеличение 0,25 мм), и крыс, получавших несущую среду (медианное увеличение 0,20 мм), по сравнению с не подвергавшимися воздействию крысами (медианное увеличение 0,05 мм). Пептид SEQ ID NO: 1 (1, 3, 10, 30, 100, 300

мг/кг, п/о, два раза в день, дни с -1 по 3) продемонстрировал уменьшение утолщения уха в день 4 по сравнению с обработкой несущей средой (таблица 15).

**Таблица 15. Индуцированное IL-23 утолщение уха по сравнению с контролями**

Обработка	Доза	Контроль	День 1	День 2	День 3	День 4
Антитело к IL-23	4 мг/кг, в/б	Изотип	нз	**	****	****
SEQ ID NO: 1	1 мг/кг, п/о, два раза в день	Несущая среда	нз	нз	****	****
SEQ ID NO: 1	3 мг/кг, п/о, два раза в день	Несущая среда	нз	нз	***	***
SEQ ID NO: 1	10 мг/кг, п/о, два раза в день	Несущая среда	нз	нз	***	****
SEQ ID NO: 1	30 мг/кг, п/о, два раза в день	Несущая среда	нз	*	****	****
SEQ ID NO: 1	100 мг/кг, п/о, два раза в день	Несущая среда	нз	нз	****	****
SEQ ID NO: 1	300 мг/кг, п/о, два раза в день	Несущая среда	нз	нз	***	****
SEQ ID NO: 1	2 мг/кг, п/к, два раза в день	Несущая среда	нз	нз	нз	нз
SEQ ID NO: 1	20 мг/кг, п/о, один раз в два дня	Несущая среда	нз	нз	нз	нз

(нз = не значимое, \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ )

**[0369]** Таким образом, вводимый перорально пептид SEQ ID NO: 1

- 5 продемонстрировал дозозависимое ингибирование IL-23 в коже крысы, как было измерено в эксперименте по увеличению толщины уха.

**Пример 21. Фармакокинетика (ФК) в первом исследовании на людях (фаза 1)**

**[0370]** В настоящее время проводится первое исследование на людях (фаза 1) соединения Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтоксип)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) со здоровыми участниками для оценки безопасности и переносимости этого

соединения в испытываемом диапазоне доз (от 10 мг до 1000 мг). Все когорты завершили участие в этом исследовании.

5 [0371] Были проанализированы результаты, полученные в части 1 (исследования однократной нарастающей дозы), при введении в виде однократных доз до 1000 мг, части 2 (исследования многократной нарастающей дозы) для доз до 1000 мг и части 3, открытом исследовании относительной биодоступности / влияния пищи.

10 [0372] Системное воздействие (максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке [ $C_{\max}$ ] и ППК) лекарственного средства является приблизительно пропорциональным дозе в диапазоне доз, оцененных к настоящему моменту. После многократного введения 10 мг или 25 мг один раз в день ко дню 7 было достигнуто устойчивое состояние, что согласуется с наблюдаемым средним периодом полувыведения фазы приблизительно от 10 до 12 часов. После многократного введения дозы один раз в день наблюдали среднее накопление ППК от 13% до 50%, что согласуется с периодом полувыведения.

15 [0373] Предварительные данные ФК однократной дозы Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) из продолжающегося исследования первого применения на человеке представлены в таблице 16.

20 **Таблица 16. Средние (%КВ) фармакокинетические параметры однократной дозы для Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1)**

**ЧАСТЬ 1, ВВЕДЕНИЕ В ВИДЕ СОСТАВА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НАТОЩАК**

Обработка	$C_{\max}$ (нг/мл)	Медианное $T_{\max}$ (ч) (мин, макс)	ППК <sub>inf</sub> (нг.ч/мл)	$t_{1/2}$ (ч)
10 мг (n = 6)	0,17 (53,3)	2,5 (1, 5)	1,56 (47,1)	5,0 (10,9)
25 мг (n = 6)	0,79 (69,7)	1,5 (0,5, 5)	6,47 (43,0)	8,5 (27,7)

Обработка	$C_{max}$ (нг/мл)	Медианное $T_{max}$ (ч) (мин, макс)	ППК <sub>inf</sub> (нг.ч/мл)	$t_{1/2}$ (ч)
100 мг (n = 5)	1,48 (27,5)	3,0 (1, 6)	20,8 (31,3)	11,7 (46,3)
300 мг (n = 6)	3,97 (47,2)	4,0 (3, 8)	51,0 (40,5)	9,28 (13,8)
1000 мг (n = 6)	8,30 (10,2)	4,5 (1, 8)	140,9 (12,6)	8,73 (14,5)

**[0374]** Для таблетки с энтеросолюбильным покрытием, содержащей AbE, в рамках продолжающегося исследования первого применения на человеке выполняли оценку влияния пищи. Дизайн исследования и основные результаты этого исследования обобщены ниже. Субъекты получали однократную дозу Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) 25 мг 4 раза с периодом вымывания по меньшей мере 5 дней между введениями препарата.

**[0375]** Из 12 участников, включенных в исследование, 10 субъектов завершили все периоды перехода, данные ФК которых доступны и обобщены в таблице 17.

**Таблица 17. Фармакокинетические параметры (средние геометрические) и результаты по относительной биодоступности для Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) Из исследования первого применения на человеке, часть 3**

Обработка (n = 10)	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (ч) Медиана (мин, макс)	ППК <sub>inf</sub> (нг.ч/мл)	Относительная биодоступность
25 мг раствора перорально, натощак	0,359	2 (1, 8)	4,75	100
Таблетка 25 мг без каприната натрия (NaC10), натощак	0,105	7 (4, 12)	2,06	50,7

Таблетка 25 мг с NaC10, натошак	6,451	4 (1, 6)	34,12	688,4
Таблетка 25 мг с NaC10 после приема пищи	1,770	12 (5, 24)	34,44	435,1

**[0376]** Результаты данного исследования показывают, что таблетированный состав с энтеросолюбильным покрытием (чувствительным к pH функциональным покрытием), вводимый в условиях натошак, имел медианное время замедленного действия, равное 3 часам, и среднюю пероральную биодоступность приблизительно 50% относительно перорального раствора. Напротив, таблетированный состав с энтеросолюбильным покрытием, содержащим AbE, вводимый в условиях натошак, имел медианное время замедленного действия, равное 1,5 часам, и среднюю пероральную биодоступность приблизительно 700% относительно перорального раствора. Таблетированный состав с энтеросолюбильным покрытием и усиленной абсорбцией, вводимый в условиях после приема пищи, имел медианное время замедленного действия, равное 7 часам, и среднюю пероральную биодоступность приблизительно 400% относительно перорального раствора. Введение дозы таблетированного состава с усиленной абсорбцией вместе с едой сопровождалось повышенной вариабельностью (коэффициент вариации [KB] ~ 90%) по сравнению с тем же составом, который вводили в состоянии натошак (KB ~ 57%).

**[0377]** Таким образом, результаты данного относительного исследования показывают, что таблетированный состав пептида, содержащий усилитель абсорбции (AbE) капринат натрия (NaC10), может значительно повысить пероральную биодоступность и системное воздействие Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1) при сведении к минимуму требований к суммарной суточной дозе. Поскольку целью использования состава для перорального применения с усиленной абсорбцией является увеличение системного воздействия пептида без увеличения количества вводимого лекарственного средства, приблизительно 5-кратное относительное увеличение воздействия покрывается существующими доклиническими токсикологическими пределами.

**Пример 22. Пептид SEQ ID NO: 1 уменьшает воспаление в кишечнике в животной модели ВЗК**

[0378] Противовоспалительную активность *in vivo* пептида SEQ ID NO: 1 оценивали на крысиной модели ВЗК — индуцированного тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS) колита. Внутрикшечная инстилляция TNBS крысам Спрег — Доули индуцирует воспаление толстой кишки, частично вызванное передачей сигналов IL-23/IL-23R (Cheng X, Taranath R, Mattheakis L, Bhandari A, Liu D. The biomarker profile of PTG-200, an oral peptide antagonist of IL-23 receptor, tracks with efficacy in a preclinical model of IBD. J Crohns Colitis. AGA Abstracts, 2017). Таким образом, крысиная TNBS-модель обеспечивает измерение местного воздействия на ЖКТ SEQ ID NO: 1 в отношении передачи сигналов IL-23/IL-23R. Эти результаты также подтверждают прогнозируемые показатели дозы для человека для пептида SEQ ID NO: 1.

**Дизайн исследования**

[0379] Пептид SEQ ID NO: 1 оценивали в крысиной TNBS-модели исключительно с пероральным введением три раза в день (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 мг/кг/день) в трех независимых экспериментах с TNBS на крысах. Во всех исследованиях пептид SEQ ID NO: 1 вводили, начиная за 2 дня до индукции TNBS, до дня 6 с запланированной эвтаназией в день 7.

**Результаты**

[0380] После введения TNBS и индуцирования колита крысы демонстрировали резкое снижение массы тела (Фиг. 11). Напротив, не подвергавшиеся воздействию животные продолжали набирать массу в течение периода эксперимента. Эти различия привели к чистой потере 91,9 г (95% ДИ: 80,8, 103 г) между не подвергавшейся воздействию группой и TNBS-группой в день 7, отражающей ухудшение общего состояния здоровья в результате инстилляции TNBS. Начало лечения пептидом SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/день) предотвращало и обращало вспять индуцированную TNBS потерю массы тела во всех 3 исследованиях. Снижение потери массы тела с помощью пептида SEQ ID NO: 1 являлось дозозависимым в диапазоне от 0,03 до 1 мг/кг/день. Воздействие при 3 и 10 мг/кг/день было сопоставимо с воздействием, наблюдаемым при 1 мг/кг/день. На основании комбинированного анализа трех экспериментов с TNBS уже в день 5 после TNBS пептид SEQ ID NO: 1 (1 мг/кг/день, п/о) продемонстрировал значительное снижение потери массы тела ( $p = 0,022$ ), а в день 7 дозы 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/день обеспечивали значительное воздействие на потерю массы тела ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  и  $p = 0,002$  соответственно). На основании дня 7 в качестве

конечной точки исследования пептид SEQ ID NO: 1 в дозе 0,3 мг/кг/день считали минимально эффективной дозой (Фиг. 11).

**[0381]** На Фиг. 11 показано увеличение массы тела с течением времени у не подвергавшихся воздействию крыс или потеря массы с течением времени у крыс после 5 внутрикишечного введения TNBS с пероральным введением воды (дни с -2 по 6) или пептида SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/сут; с -2 по 6 день). Данные представляют собой среднее значение массы тела ( $n = 10-29$  крыс, объединенных для 3 исследований). Планки погрешностей опущены для ясности. Масса тела у получавших SEQ ID NO: 1 (0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/день) крыс значительно отличалась от группы, 10 получавшей несущую среду, в день 7 (нз = не значимое, \*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ).

**[0382]** TNBS-индуцированный колит проявлялся в укорачивании толстой кишки, увеличении отека и утолщении толстой кишки, что приводило к общему увеличению соотношения масса/длина толстой кишки у получавших TNBS крыс по сравнению с не подвергавшимися воздействию крысами. Соотношение масса/длина толстой кишки у 15 не подвергавшихся воздействию крыс составляло  $\sim 0,1$  г/см и увеличивалось до  $\sim 0,5$  г/см у крыс, получавших TNBS (расчетная абсолютная разница 0,422 г/см, 95% ДИ: 0,335, 0,508 г/см). Пептид SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3 и 1 мг/кг/день) продемонстрировал дозозависимую тенденцию к снижению изменений соотношения масса/длина толстой кишки со сходной величиной воздействия при 1, 3 и 10 мг/кг/день 20 (Фиг. 12). По сравнению с TNBS-группой пептид SEQ ID NO: 1 в дозах 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/день продемонстрировал значительное воздействие в отношении снижения соотношения масса/длина толстой кишки ( $p = 0,0019$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  и  $p = 0,0073$  соответственно), при этом дозу 0,1 мг/кг/день считали минимально эффективной дозой (Фиг. 12).

**[0383]** На Фиг. 12 показаны изменения в соотношении массы/длины толстой кишки у не подвергавшихся воздействию крыс или у крыс после внутрикишечного введения TNBS с пероральным введением воды (дни с -2 по 6) или пептида SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/сут; с -2 по 6 день). Данные из 3 различных исследований объединяли (представлено формами символов на каждом уровне дозы: исследование 1 30 ( $\Delta$ ), исследование 2 ( $\square$ ), исследование 3 ( $\circ$ ); прямоугольник в межквартильном диапазоне, планки на минимуме/максимуме. Пептид SEQ ID NO: 1 в дозах 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/день продемонстрировал значительное воздействие на снижение отношения масса/длина толстой кишки (нз = не значимое, \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ).

**[0384]** Тяжесть заболевания, возникающего из-за TNBS, может быть оценена посредством качественной оценки образования стриктур, спаек, изъязвлений и увеличения толщины стенки, как описано ранее. Суммарная оценка толстой кишки значительно увеличивалась до медианного значения 11 (межквартильный диапазон: 10–12) в TNBS-группе по сравнению с не подвергавшимися воздействию крысами (Фиг. 13). Оценки толстой кишки при самой низкой дозе пептида SEQ ID NO: 1 (0,03 мг/кг/день) были аналогичны наблюдаемым при введении только TNBS. Оценка толстой кишки снизилась при обработке пептидом SEQ ID NO: 1 в других дозах (0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/день ( $p = 0,0187$ ,  $p = 0,0002$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$  соответственно)) с перекрывающимся уровнем ингибирования воспаления толстой кишки в этом диапазоне доз. На основании этой качественной оценки пептид SEQ ID NO: 1 в дозе 0,1 мг/кг/день считали минимально эффективной дозой для оценки толстой кишки (Фиг. 13).

**[0385]** На Фиг. 13 показаны изменения в оценке воспаления толстой кишки у не подвергавшихся воздействию крыс или у крыс после внутрикишечного введения TNBS с пероральным введением воды или пептида SEQ ID NO: 1 (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг/сут; с -2 по 6 день). Данные из 3 различных исследований объединяли (представлено формами символов на каждом уровне дозы: исследование 1 ( $\Delta$ ), исследование 2 ( $\square$ ), исследование 3 ( $\circ$ ); прямоугольник в межквартильном диапазоне, планки на минимуме/максимуме). Толстую кишку оценивали на основании следующих параметров: спайки (0–2), стриктуры (0–3), язвы (0–5) и толщина стенки (0–2) с общим диапазоном суммы компонентов 0–12. Оценка толстой кишки снизилась при обработке пептидом SEQ ID NO: 1 в дозах 3, 10, 30 и 100 мг/кг/день (нз = не значимое, \* $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ).

**[0386]** В конце каждого исследования у каждого животного собирали содержимое толстой кишки и образцы ткани толстой кишки и анализировали на концентрацию лекарственного средства с помощью ЖХ-МС/МС. В содержимом толстой кишки и ткани толстой кишки наблюдали высокие концентрации SEQ ID NO: 1, и уровни повышались при увеличении вводимой дозы (таблица 18).

**ТАБЛИЦА 18. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ SEQ ID NO: 1 В ТКАНЯХ ПОСЛЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ SEQ ID NO: 1 В КРЫСИНОЙ МОДЕЛИ КОЛИТА, ИНДУЦИРОВАННОГО ТРИНИТРОБЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Концентрация SEQ ID NO: 1 (нг/г [для ткани]) (исследование 1)								
Ткань	Доза	—	0,033	0,1	0,33	1	—	—

(мг/кг)		<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>			
<b>Схема</b>								
<b>Суммарная суточная доза (мг/кг)</b>	—	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	—	—	—
Толстая кишка	—	24,2	48,2	160	632	—	—	—
N (толстая кишка)	—	9	9	9	8	—	—	—
Содержимое толстой кишки	—	779	1847	6334	17 481	—	—	—
N (содержимое толстой кишки)	—	9	9	9	8	—	—	—
<b>Концентрация SEQ ID NO: 1 (нг/г [для ткани]) (исследование 2)</b>								
<b>Доза (мг/кг)</b>	<b>0,01</b>	<b>0,033</b>	<b>0,1</b>	<b>0,33</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>
<b>Схема</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>VID</b>	<b>QD</b>
<b>Суммарная суточная доза (мг/кг)</b>	<b>0,03</b>	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Ткань</b>								
Толстая кишка	НКП	31,9	90,1	319	889	2681	375	549
N (толстая кишка)	10 (9 <sup>a</sup> )	10 (3 <sup>a</sup> )	10	10	10	9	10	10
Содержимое толстой кишки	171	588	1987	7442	22 244	73 511	11 166	11 743
N (содержимое толстой кишки)	10 (1 <sup>a</sup> )	10	10	10	10	9	10	10
<b>Концентрация SEQ ID NO: 1 (нг/г [для ткани]) (исследование 3)</b>								
<b>Доза (мг/кг)</b>	—	<b>0,033</b>	<b>0,1</b>	<b>0,33</b>	<b>1</b>	—	—	—
<b>Схема</b>		<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>	<b>TID</b>			
<b>Суммарная суточная доза (мг/кг)</b>	—	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	—	—	—
<b>Ткань</b>								
Толстая кишка	—	НКП	44,4	158	509	—	—	—

N (толстая кишка)	—	10 (8 <sup>a</sup> )	10 (2 <sup>a</sup> )	10	10	—	—	—
Содержимое толстой кишки	—	567	3181	6046	20 829	—	—	—
N (содержимое толстой кишки)	—	10	10	10	10	—	—	—

Примечание. Три независимых эксперимента проводили на самцах крыс Спрег — Доули с индуцированным TNBS колитом, и результаты представлены для каждого эксперимента.

<sup>a</sup> Количество значений НКП; если половина или более образцов имеют значения, НКП устанавливают равным 0 и рассчитывают средние значения.

«-» = не применимо; BID = два раза в день; НКП = ниже предела количественного определения N = число; QD = один раз в день; TID = 3 раза в день; TNBS = тринитробензолсульфоновая кислота.

5 [0387] В целом исследования *in vivo* в крысиной модели с TNBS-индуцированным колитом продемонстрировали зависимое от дозы и воздействия на ЖКТ ослабление параметров заболевания при минимальной эффективной дозе 0,3 мг/кг/день для пептида SEQ ID NO: 1. Наблюдалась корреляция между концентрациями в ткани толстой кишки, концентрациями в фекалиях и фармакологическими конечными показателями активности/эффективности.

10 **Пример 23. Первое клиническое исследование на людях, доказательство взаимодействия системного пути IL-23 с вводимым перорально пептидом SEQ ID NO: 1**

*Ex vivo* анализ IL-23-индуцированной продукции IFN $\gamma$  в цельной крови

15 [0388] *Ex vivo* анализ IL-23-индуцированного IFN $\gamma$  в цельной крови использовали для оценки системной фармакодинамической активности перорально вводимого пептида SEQ ID NO: 1 в первом исследовании на людях. Анализ проводили во всех когортах с многократно нарастающей дозой (MAD) в нескольких временных точках в день 1 и день 10, где здоровым добровольцам давали плацебо или одну из доз пептида SEQ ID NO: 1 (10 мг, 25 мг, 100 мг, 300 мг, 1000 мг) перорально один раз в день в течение 10 дней подряд. В дни 1 и 10, когда проводили анализ, субъекты получали свою дозу плацебо или пептида SEQ ID NO: 1 после голодания в течение ночи (приблизительно 20 10 часов) и не принимали пищу в течение приблизительно 4 часов после введения дозы. После перорального приема дозы в дни 1 и 10 цельную кровь субъектов стимулировали

*ex vivo* IL-2 (10 нг/мл) и IL-18 (20 нг/мл) или IL-2 (10 нг/мл), IL-18 (20 нг/мл) и IL-23 (0,5 нг/мл) в пробирках TruCulture™ (Rules Based Medicine, Q<sup>2</sup> solutions company) для стимуляции продукции IFN $\gamma$ . Ожидается, что продукция IFN $\gamma$  подавляется при ингибировании передачи сигналов IL-23R. Следовательно, снижение продукции IFN $\gamma$  в анализе связано с достаточным воздействием для достижения системной фармакодинамической (ФД) активности перорально дозируемого пептида SEQ ID NO: 1.

### Способы

[0389] Цельную кровь собирали в пробирки TruCulture™ в соответствии с инструкциями производителя, пробирки инкубировали при 37 °C в блочном термостате в течение 24 часов ( $\pm$  1 час). После инкубации при 37 °C супернатанты собирали в соответствии с инструкциями производителя пробирок TruCulture™ (Rules Based Medicine, Q<sup>2</sup> solutions company). Для количественного определения уровней IFN $\gamma$  в супернатантах использовали анализ ИФА.

### Результаты

[0390] Средняя системная ФД активность для когорт 25 мг, 100 мг, 300 мг и 1000 мг достигла максимального ингибирования, близкого к 100%, и ингибирование > 50% сохранялось в течение по меньшей мере ~ 8 часов. Авторы изобретения также наблюдали, что имело место дозозависимое воздействие на ингибирование IFN $\gamma$ , в частности когда пептид SEQ ID NO: 1 достигал стабильных уровней в день 10 (Фиг. 14). Следовательно, перорально вводимый пептид SEQ ID NO: 1 демонстрировал дозозависимое ингибирование IL-23-стимулированной продукции IFN $\gamma$  в цельной крови человека. Поскольку кровь в анализе разбавляют в 3 раза, измеренный уровень ингибирования IFN $\gamma$  показывает заниженную фармакодинамическую активность *in vivo* пептида SEQ ID NO: 1 в крови.

[0391] Набор системных фармакодинамических параметров IFN $\gamma$  в первом исследовании на людях для когорт 10, 25, 100, 300 и 1000 мг по отношению к плацебо отображен на Фиг. 14. Данные по ингибированию индуцированной IL-23 продукции IFN $\gamma$  в процентах (среднее  $\pm$  стандартная ошибка) из множества указанных временных точек в день 1 и день 10 для когорт MAD показаны по сравнению с исходным уровнем. Из когорт плацебо и 10 мг было исключено по одному пациенту с выбросом значений. IFN $\gamma$  = интерферон гамма; Время (ч) = время (часы).

*Анализ фосфорилирования STAT3 в цельной крови ex vivo*

[0392] *Ex vivo* анализ IL-23-индуцированного фосфорилирования STAT3 в цельной крови также использовали для оценки системной фармакодинамической активности перорально вводимого пептида SEQ ID NO: 1 в первом исследовании на людях. Этот анализ проксимальной передачи сигналов IL-23R выполняли посредством анализа IL-23-индуцированного фосфорилирования STAT3 с помощью проточного цитометра. Анализ проводили в когорте MAD 25 мг в нескольких временных точках в день 1 и день 10, где здоровым добровольцам давали плацебо или 25 мг пептида SEQ ID NO: 1 перорально один раз в день в течение 10 дней подряд. В дни 1 и 10, когда проводили анализ, субъекты получали свою дозу плацебо или пептида SEQ ID NO: 1 после голодания в течение ночи (приблизительно 10 часов) и не принимали пищу в течение приблизительно 4 часов после введения дозы. После перорального введения в дни 1 и 10 взятую у субъектов цельную кровь инкубировали *ex vivo* с IL-23 или без него для оценки фосфорилирования STAT3 в конкретных подмножествах иммунных клеток. Ожидается, что индуцированное IL-23 фосфорилирование STAT3 подавляется в подмножествах иммунных клеток, если ингибируется передача сигналов IL-23R. Следовательно, снижение фосфорилирования STAT3, продемонстрированное в анализе, связано с достаточным воздействием для достижения системной фармакодинамической активности перорально дозируемого пептида SEQ ID NO: 1. Поскольку разведение крови не требуется, а считывание данных более проксимально, чем продукция IFN $\gamma$ , и ответ измеряют в конкретном подмножестве иммунных клеток, реагирующих на IL-23, анализ pSTAT3 представляет собой более чувствительный способ считывания фармакодинамических показателей, чем IFN $\gamma$ .

### Способы

[0393] Образцы цельной крови собирали в пробирку Vacuette с гепарином лития с использованием стандартных процедур в месте проведения клинического исследования. Образцы аликвотировали в предварительно подогретый планшет и инкубировали в течение 30 минут в термоблоке при 37 °C. После инкубации образцы стимулировали 100 нг/мл IL-23 в течение 30 мин при 37 °C. Затем образцы фиксировали в течение 15 мин при 37 °C с помощью предварительно подогретого буфера BD Phosflow<sup>TM</sup> для лизиса/фиксации. Затем образцы пермеабелизировали в 100% метаноле в течение 15 мин при 4 °C и окрашивали в течение 60 минут при комнатной температуре антителами против pSTAT3 (участок фосфорилирования: PY705/ клон: 4/P-STAT3), CD45 (клон: HI30), CD3 (клон: UCHT1), CD56 (клон:

НCD56), CD4 (клон: RPA-T4), CD8 (клон: RPA-T8), CD45RA (клон: H1100) и CD26 (клон: M-A261) перед анализом на проточном цитометре.

### Результаты

5 [0394] У всех 3 субъектов, которые получали 25 мг пептида SEQ ID NO: 1, наблюдали почти полное ингибирование фосфорилирования STAT3 во всех анализируемых подмножествах иммунных клеток (Т-клетки памяти CD26<sup>high</sup> CD4<sup>+</sup>, Т-клетки памяти CD26<sup>high</sup> CD8<sup>+</sup> и НКТ-клетки CD26<sup>high</sup>), при этом ингибирование не наблюдали у 2  
10 субъектов, получавших плацебо (Фиг. 15). Эти наборы данных демонстрируют, что уровни пептида SEQ ID NO: 1 в крови субъектов когорты 25 мг являются достаточными для ингибирования передачи сигналов IL-23R в крови, что дополнительно выступает в пользу системной фармакодинамической активности пептида SEQ ID NO: 1.

[0395] В целом эти наборы данных четко демонстрируют, что при дозах 25 мг и выше  
15 наблюдается устойчивая системная фармакодинамическая активность с перорально вводимым пептидом SEQ ID NO: 1.

[0396] Набор системных фармакодинамических данных pSTAT3 из фазы 1 первого исследования на людях для когорты 25 мг по сравнению с плацебо показан на Фиг. 15, которая иллюстрирует данные по ингибированию IL-23-индуцированного pSTAT3 в процентах (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) в нескольких указанных  
20 моментах времени в день 1 и день 10 когорты 25 мг MAD. 4 субъектам давали пептид SEQ ID NO: 1 в когорте 25 мг, но один субъект не мог быть включен в анализ, поскольку для него была недоступна временная точка 0 ч. CD26<sup>hi</sup> = кластер дифференцировки клеток 26 high; mCD4 = кластер дифференцировки клеток памяти 4; mCD8 = кластер дифференцировки клеток памяти 8; НКТ = натуральные киллерные Т-  
25 клетки; pSTAT3 = фосфорилированный передатчик сигнала и активатор транскрипции 3.

[0397] Кроме того, каждая ссылка, включая все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, полностью  
30 включены в настоящий документ путем ссылки в объеме, не противоречащем настоящему описанию. При возникновении противоречий между настоящей заявкой и приведенной в ней ссылкой преимущество будет иметь настоящая заявка.

**[0398]** Хотя вышеизложенное изобретение было довольно подробно описано посредством иллюстрации и примера для лучшего понимания, специалисту в данной области будет очевидно, что на практике могут быть реализованы определенные изменения и модификации в рамках объема прилагаемой формулы изобретения.

5 **[0399]** Следует понимать, что изобретение не ограничено описанными выше в настоящем документе аспектами, и права на проиллюстрированные аспекты и все модификации, входящие в объем формулы изобретения, защищены.

10 **[0400]** Кроме того, каждая ссылка, включая все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, полностью включены в настоящий документ путем ссылки в объеме, не противоречащем настоящему описанию. При возникновении противоречий между настоящей заявкой и приведенной в ней ссылкой преимущество будет иметь настоящая заявка.

15 **[0401]** Хотя вышеизложенное изобретение было довольно подробно описано посредством иллюстрации и примера для лучшего понимания, специалисту в данной области будет очевидно, что на практике могут быть реализованы определенные изменения и модификации в рамках объема прилагаемой формулы изобретения.

20 **[0402]** Следует понимать, что изобретение не ограничено описанными выше в настоящем документе аспектами, и права на проиллюстрированные аспекты и все модификации, входящие в объем формулы изобретения, защищены.



6. Композиция по любому из пп. 1–5, в которой количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет от около 10 мг до около 300 мг.
7. Композиция по любому из пп. 1–6, в которой количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет от около 25 мг до около 150 мг.
8. Композиция по любому из пп. 1–7, в которой количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет от около 25 мг до около 100 мг.
9. Композиция по любому из пп. 1–7, в которой количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет около 25 мг.
10. Композиция по любому из пп. 1–7, в которой количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет около 100 мг.
11. Композиция по любому из пп. 1–7, в которой количество пептида SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы составляет около 150 мг.
12. Композиция по любому из пп. 1–11, дополнительно содержащая микрокристаллическую целлюлозу.
13. Композиция по п. 12, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 1% до около 25% (масс./масс.) композиции.
14. Композиция по любому из пп. 1–13, дополнительно содержащая силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу.
15. Композиция по п. 14, в которой силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 25% до около 60% (масс./масс.) композиции.
16. Композиция по любому из пп. 1–15, дополнительно содержащая одно или более из альфа-целлюлозы, бета-целлюлозы, гамма-целлюлозы, крахмала, модифицированного крахмала, сорбита, маннита, лактозы, декстрозы, сахарозы,

двузамещенного фосфата кальция, трехзамещенного фосфата кальция или карбоната кальция.

17. Композиция по любому из пп. 1–16, дополнительно содержащая сорбит.

5 18. Композиция по п. 17, в которой сорбит присутствует в количестве от около 5% до около 15% (масс./масс.) композиции.

19. Композиция по любому из пп. 1–18, дополнительно содержащая усилитель абсорбции.

20. Композиция, содержащая:

10 пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.) композиции;

усилитель абсорбции в количестве от около 10% до около 60% (масс./масс.); и

один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

15 21. Композиция по п. 19 или 20, в которой усилитель абсорбции представляет собой капринат натрия, каприлат натрия, пальмитат натрия, стеарат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия, салкапрозат натрия (SNAC),  
модифицированный полиэтиленгликолем (ПЭГ) триглицерид среднецепочечных  
20 жирных кислот каприновой и каприловой кислот, лаурат сахарозы или лауроил-L-карнитин (LC).

22. Композиция по п. 21, в которой усилитель абсорбции представляет собой капринат натрия.

23. Композиция по п. 21, в которой усилитель абсорбции представляет собой салкапрозат натрия.

25 24. Композиция по п. 21, в которой усилитель абсорбции представляет собой модифицированный полиэтиленгликолем (ПЭГ) триглицерид среднецепочечных жирных кислот каприновой и каприловой кислот.

25. Композиция по любому из пп. 19–22, содержащая:

внутреннюю фазу, содержащую:

пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму в количестве от около 0,1% до около 15% (масс./масс.) композиции;

5 капринат натрия в количестве от около 20% до около 45% (масс./масс.) композиции; и внешнюю фазу, расположенную поверх внутренней фазы, причем внешняя фаза содержит микрокристаллическую целлюлозу.

10 26. Композиция по п. 25, в которой пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма присутствует в количестве от около 1% до около 5% (масс./масс.).

27. Композиция по п. 25 или 26, в которой пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма присутствует в количестве около 1,8% (масс./масс.).

15 28. Композиция по любому из пп. 25–27, в которой пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма присутствует в количестве от около 10 мг до около 50 мг.

29. Композиция по любому из пп. 25–28, в которой капринат натрия присутствует в количестве от около 30% до около 40% (масс./масс.).

20 30. Композиция по любому из пп. 25–29, в которой капринат натрия присутствует в количестве около 35,7% (масс./масс.).

31. Композиция по любому из пп. 25–30, в которой капринат натрия имеет чистоту по меньшей мере 98%.

25 32. Композиция по любому из пп. 25–31, в которой пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольватированная форма и капринат натрия образуют гранулированную смесь.

33. Композиция по любому из пп. 25–32, дополнительно содержащая разрыхлитель.

30 34. Композиция по п. 33, в которой разрыхлитель присутствует в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции.

35. Композиция по любому из пп. 25–34, дополнительно содержащая гидрофильный диоксид кремния.

36. Композиция по п. 35, в которой гидрофильный диоксид кремния присутствует в количестве от около 0,1% до около 1,5% (масс./масс.) композиции.

5 37. Композиция по любому из пп. 25–36, в которой внутренняя фаза дополнительно содержит по меньшей мере одно из:

разрыхлителя в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции;

10 микрокристаллической целлюлозы в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции;

гидрофильного диоксида кремния в количестве от около 0,1% до около 1,5% (масс./масс.) композиции; или

сорбита в количестве от около 5% до около 15% (масс./масс.) композиции.

15 38. Композиция по любому из пп. 25–37, в которой микрокристаллическая целлюлоза внешней фазы содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (СМКЦ).

20 39. Композиция по п. 38, в которой микрокристаллическая целлюлоза внешней фазы представляет собой силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (СМКЦ).

40. Композиция по п. 38 или 39, в которой силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой SMCC 50, SMCC 50LD, SMCC 90, SMCC HD90 или SMCC 90LM.

25 41. Композиция по любому из пп. 38–40, в которой силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 25% до около 45% (масс./масс.) композиции.

42. Композиция по любому из пп. 25–41, в которой внешняя фаза дополнительно содержит по меньшей мере одно из:

30 вещества, способствующего скольжению, в количестве от около 0,1% до около 0,5% (масс./масс.) композиции;

разрыхлителя в количестве от около 1% до около 10% (масс./масс.) композиции; или

гидрофильного диоксида кремния в количестве от около 0,1% до около 1,5% (масс./масс.) композиции.

43. Композиция по любому из пп. 1–42, представляющая собой таблетированную или капсулированную композицию.

5 44. Композиция по любому из пп. 1–43, представляющая собой таблетированную композицию.

45. Композиция по п. 43 или 44, в которой таблетированная композиция содержит единичную дозу размером от около 500 мг до около 2000 мг.

10 46. Композиция по п. 44 или 45, в которой таблетированная композиция содержит единичную дозу размером около 1400 мг.

47. Композиция по п. 25, в которой:

внутренняя фаза содержит:

ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.); и

15 капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); а

внешняя фаза содержит:

силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу HD90 в количестве около 36,6% (масс./масс.).

48. Композиция по п. 47, в которой:

20 внутренняя фаза содержит:

гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.);

25 микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);

разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.); и

гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); а

внешняя фаза содержит:

30 силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 36,6% (масс./масс.);

разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.);

гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и

вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,25% (масс./масс.).

49. Композиция по п. 48, в которой:

внутренняя фаза содержит:

5 гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.);

микросталлическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.); сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);

10 кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); а

внешняя фаза содержит:

15 силикатизированную микросталлическую целлюлозу в количестве около 36,6% (масс./масс.);

кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.);

коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и

стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

20 50. Композиция по п. 48, в которой:

внутренняя фаза содержит:

гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 1,8% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.);

25 Avicel PH101 в количестве около 3,9% (масс./масс.);

сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);

кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и

Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); а

внешняя фаза содержит:

30 SMCC HD90 в количестве около 36,6% (масс./масс.);

кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.);

Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и

стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

51. Композиция по п. 25, в которой:  
внутренняя фаза содержит:  
ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 7,1%  
(масс./масс.); и
- 5 капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.); а  
внешняя фаза содержит:  
силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу HD90 в  
количестве около 30,75% (масс./масс.).
52. Композиция по п. 25, в которой
- 10 внутренняя фаза содержит:  
гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в  
количестве около 7,1% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве  
около 35,7% (масс./масс.);  
микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.);
- 15 сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);  
разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.);  
гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и  
вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,25%  
(масс./масс.); а
- 20 внешняя фаза содержит:  
силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве  
около 30,75% (масс./масс.);  
разрыхлитель в количестве около 5,0% (масс./масс.);  
гидрофильный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и
- 25 вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,5%  
(масс./масс.).
53. Композиция по п. 52, в которой
- 30 внутренняя фаза содержит:  
гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в  
количестве около 7,1% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве  
около 35,7% (масс./масс.);  
Avicel PH101 в количестве около 3,9% (масс./масс.);

сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);  
кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.);  
Aerosil 200 в количестве около 0,5% (масс./масс.); и  
стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.); а

5                   внешняя фаза содержит:

SMCC HD90 в количестве около 30,75% (масс./масс.);  
кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.);  
Aerosil в количестве около 0,5% (масс./масс.); и  
стеарат магния в количестве около 0,5% (масс./масс.).

10

54.   Композиция по п. 25, в которой

          внутренняя фаза содержит:

гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в  
количестве около 7,1% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве  
около 35,7% (масс./масс.);

15

микрокристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.);  
сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);

кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.);

коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5%  
(масс./масс.); и

20

стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.); а

          внешняя фаза содержит:

силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве  
около 31,0% (масс./масс.);

25

кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.);

коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5%  
(масс./масс.); и

стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

30

55.   Композиция по п. 25, в которой

          внутренняя фаза содержит:

гранулированную смесь ацетатной формы пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 10,7% (масс./масс.) и капринат натрия в количестве около 35,7% (масс./масс.);

микrokристаллическую целлюлозу в количестве около 3,9% (масс./масс.);

5 сорбит в количестве около 10,7% (масс./масс.);

кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.); и

коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); а

внешняя фаза содержит:

10 силикатизированную микrokристаллическую целлюлозу в количестве около 27,7% (масс./масс.);

кроскармеллозу натрия в количестве около 5,0% (масс./масс.);

коллоидный безводный диоксид кремния в количестве около 0,5% (масс./масс.); и

15 стеарат магния в количестве около 0,25% (масс./масс.).

56. Композиция по п. 1, содержащая:

ацетатную форму пептида SEQ ID NO: 1 в количестве около 16,3% (масс./масс.); и

20 капринат натрия в количестве около 50,0% (масс./масс.).

57. Композиция по п. 56, дополнительно содержащая:

поли(этиленгликоль)-блок-поли(пропиленгликоль)-блок-поли(этиленгликоль) в количестве около 6,0% (масс./масс.);

маннит в количестве около 15,2% (масс./масс.);

25 разрыхлитель в количестве около 10,0% (масс./масс.);

гидрофильного диоксида кремния в количестве около 1,0% (масс./масс.); и

вещество, способствующее скольжению, в количестве около 1,5% (масс./масс.).

30

58. Композиция по п. 57, дополнительно содержащая:

Kolliphor P188 в количестве около 6,0% (масс./масс.);

маннит в количестве около 15,2% (масс./масс.);



65. Композиция по любому из пп. 1–63, имеющая биодоступность в диапазоне от около 10% до около 50% (масс./масс.).
66. Композиция, содержащая:  
пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольватированную форму; и  
5 50 мМ фосфатно-солевого буферного водного раствора с pH 7,4.
67. Таблетка, полученная способом, при котором:  
гранулируют смесь, содержащую:  
10 пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль  
или сольватированную форму; и  
капринат натрия;  
добавляют к гранулированной смеси:  
микрокристаллическую целлюлозу;  
сорбит;  
15 разрыхлитель; и  
гидрофильный диоксид кремния с образованием внутренней фазы;  
выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы, причем  
внешняя фаза содержит силикатизированную  
микрокристаллическую целлюлозу;  
20 наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и  
наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием  
таблетки.
68. Способ, включающий этапы, на которых:  
гранулируют смесь, содержащую:  
25 пептид SEQ ID NO: 1 или его фармацевтически приемлемую соль  
или сольватированную форму; и  
капринат натрия;  
добавляют к гранулированной смеси:  
микрокристаллическую целлюлозу;  
30 сорбит;  
разрыхлитель; и  
гидрофильный диоксид кремния с образованием внутренней фазы;

выполняют прессование внешней фазы поверх внутренней фазы, причем  
внешняя фаза содержит силикатизированную  
микрористаллическую целлюлозу;

наносят субпокрытие поверх внешней фазы; и

5 наносят энтеросолюбильное покрытие на субпокрытие с образованием  
таблетки.

69. Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, в котором  
субъекту вводят терапевтически эффективное количество композиции по любому из  
пп. 1–66 или таблетки по п. 67.

10 70. Способ по п. 69, в котором воспалительное заболевание представляет  
собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит,  
псориаз или псориатический артрит.

15 71. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у  
субъекта, нуждающегося в этом, в котором субъекту вводят терапевтически  
эффективное количество композиции по любому из пп. 1–66 или таблетки по п. 67.

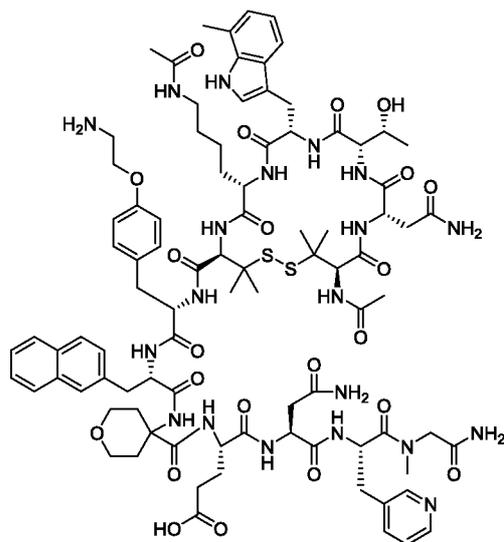
72. Способ по п. 71, в котором ВЗК представляет собой болезнь Крона или  
язвенный колит.

20 73. Применение композиции по любому из пп. 1–66 или таблетки по п. 67 в  
получении лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний  
кишечника (ВЗК).

74. Способ лечения псориаза или псориатического артрита у субъекта,  
нуждающегося в этом, в котором субъекту вводят терапевтически эффективное  
количество композиции по любому из пп. 1–66 или таблетки по п. 67.

25 75. Применение композиции по любому из пп. 1–66 или таблетки по п. 67 в  
получении лекарственного средства для лечения псориаза или псориатического  
артрита.

30 76. Способ ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных  
заболеваний или расстройств посредством доставки системно-активного пептида Ac-  
[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-  
Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):

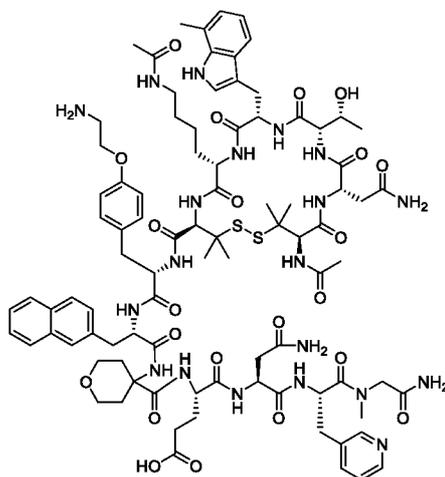


ИЛИ

его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

77. Способ ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств посредством доставки фармацевтической композиции, которая содержит:

[a] терапевтически эффективное количество системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



ИЛИ

его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы;

[b] необязательно с усилителем абсорбции или без него; и

[c] по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент;

нуждающемуся в этом пациенту.

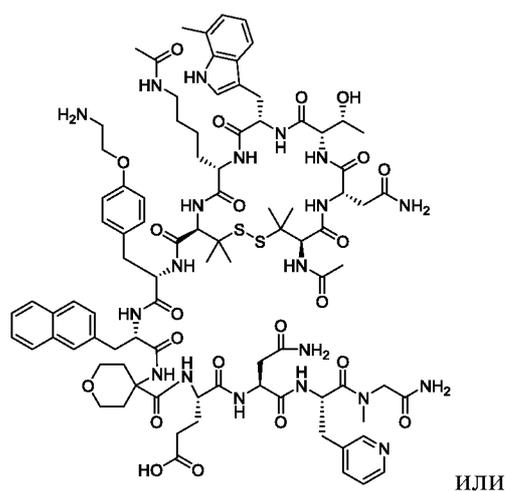
78. Способ ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 76 или 77, в котором системно-активный пептид, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию вводят перорально.

5 79. Способ ингибирования рецептора IL-23 для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 76 или 77, в котором системно-активное пептидное соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или их соответствующая фармацевтическая композиция представляет собой или доставляется непосредственно через или в кровь, кровоток, ткань, кожу или суставы для лечения  
10 воспалительных заболеваний или расстройств.

80. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования:

- рецептора IL-23;
- передачи сигналов IL-23 через рецептор IL-23; или
- 15 • пути IL-23;

для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, который включает пероральное введение терапевтически эффективного количества системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



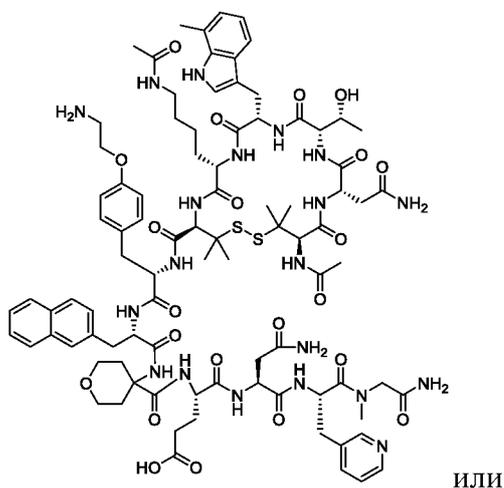
20 его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

81. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования:

- рецептора IL-23;
- передачи сигналов IL-23 через рецептор IL-23; или
- пути IL-23;

для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, который включает пероральное введение фармацевтической композиции, которая содержит:

- [a] терапевтически эффективное количество системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы;

- [b] необязательно с усилителем абсорбции или без него; и

- [c] по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент нуждающемуся в этом пациенту.

82. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 80 или 81, в котором воспалительные заболевания или расстройства представляют собой псориаз, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит или болезнь Крона.

83. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по п. 82, в котором воспалительные заболевания или расстройства отличаются умеренной или тяжелой степенью тяжести.

84. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 80 или 81, который включает введение терапевтически эффективного количества системно-активного пептида в диапазоне доз от около 1 мг до около 1000 мг.

5            85. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по п. 84, который включает введение количества системно-активного пептида в диапазоне доз от около 25 мг до около 100 мг.

10           86. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 83–85, который включает введение количества системно-активного пептида в конкретных дозах 10 мг, 25 мг или 50 мг один раз в день или два раза в день по необходимости.

87. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 83–86, который включает введение 10 мг один раз в день.

15           88. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 83–86, который включает введение 10 мг два раза в день.

89. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 83–86, который включает введение 25 мг один раз в день.

20           90. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 83–86, который включает введение 25 мг два раза в день.

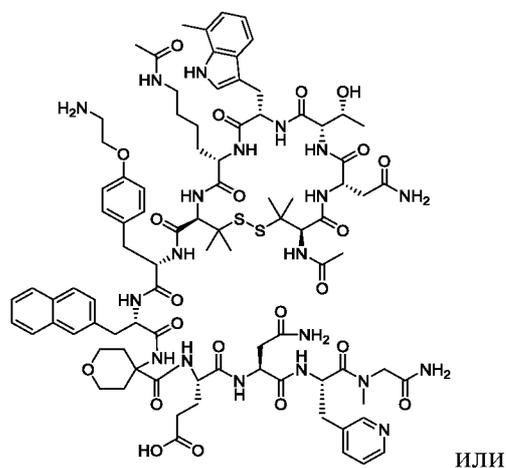
91. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 83–86, который включает введение 50 мг один раз в день.

25           92. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 83–86, который включает введение 50 мг два раза в день.

93. Способ системного ингибирования или фармакологического блокирования по любому из пп. 80–92, в котором после введения количества системно-активного пептида в дозе 50 мг один или два раза в день наблюдают более чем 50%-е ингибирование в течение 24 часов.

5 94. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, который включает введение:

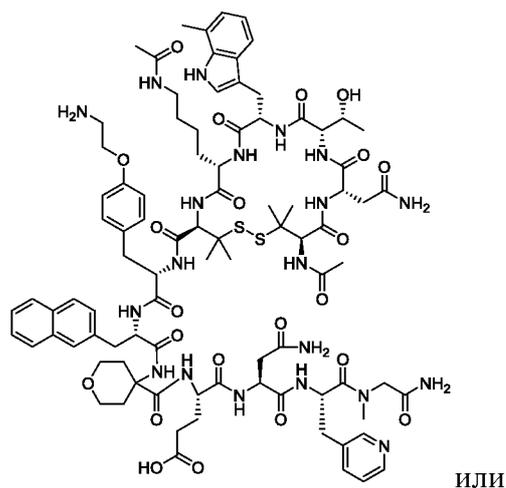
10 дозы для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы.

15 95. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, который включает введение дозы для приема внутрь терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, которая содержит:

20 [a] терапевтически эффективное количество системно-активного пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1);



- его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы;
- [b] необязательно с усилителем абсорбции или без него; и
- [c] по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент

5 нуждающемуся в этом пациенту.

96. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 94 или 95, в котором ингибирование или блокирование рецептора IL-23 (IL23R) происходит в тканях, включая

10 желудочно-кишечный тракт и за его пределами.

97. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 94 или 95, в котором воспалительные заболевания или расстройства выбирают из псориаза, псориатического

15 артрита, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона.

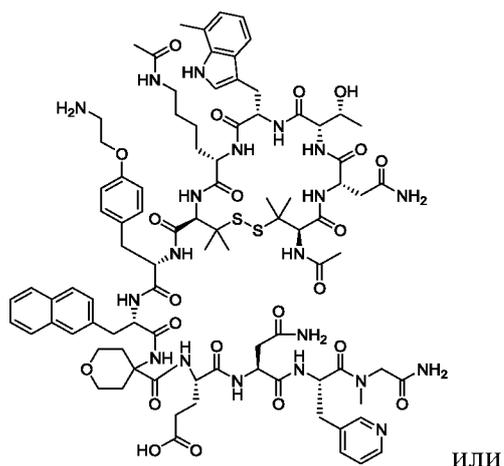
98. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по п. 97, в котором воспалительные заболевания или

20 расстройства являются умеренными или тяжелыми.

99. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или

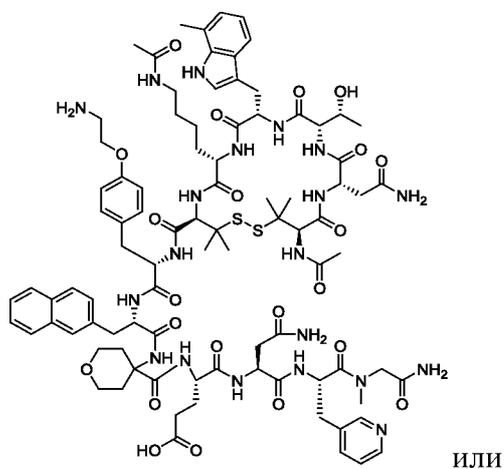
расстройств по любому из пп. 94–98, в котором системная фармакодинамическая активность в крови прямо пропорциональна системному воздействию у человеческих индивидов.

- 5 100. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 94–98, в котором уровень блокады мишени прогнозируют с помощью значения IC<sub>50</sub>.
- 10 101. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 94–98, в котором достаточное воздействие уровня системно-активного пептида по меньшей мере превышает IC<sub>50</sub> в течение 24 часов.
- 15 102. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 94–98, в котором уровень блокады мишени определяется значениями IC<sub>50</sub> в пиколярном диапазоне.
- 20 103. Способ ингибирования или блокирования рецептора IL-23 в крови, кровотоке, ткани, коже или суставах для лечения воспалительных заболеваний или расстройств по любому из пп. 94–98, в котором системное воздействие необходимо для ингибирующей активности в крови.
- 25 104. Способ ингибирования рецептора IL-23 в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



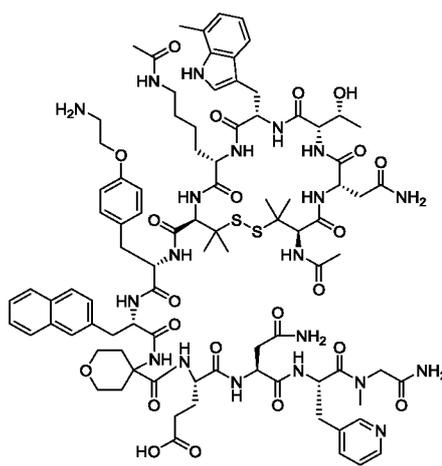
его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

105. Способ по п. 104, в котором ткань представляет собой кровь.
- 5 106. Способ по п. 104, в котором ткань представляет собой кожу.
107. Способ по п. 104, в котором ткань представляет собой хрящ.
108. Способ по п. 104, в котором ткань представляет собой синовиальную мембрану.
- 10 109. Способ ингибирования рецептора IL-23 в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтоксипиридин)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

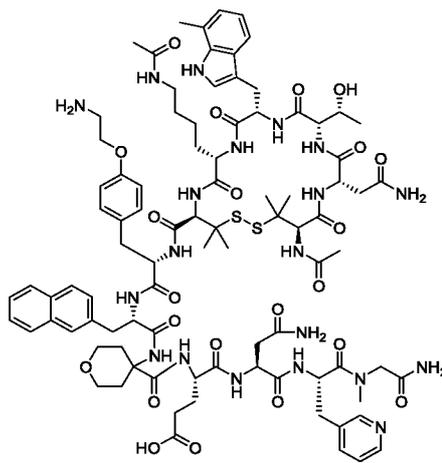
110. Способ по п. 109, в котором ткань выбрана из группы, состоящей из рта, пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, двенадцатиперстной кишки и ануса.
111. Способ по п. 109, в котором ткань представляет собой рот.
112. Способ по п. 109, в котором ткань представляет собой пищевод.
113. Способ по п. 109, в котором ткань представляет собой желудок.
114. Способ по п. 109, в котором ткань представляет собой тонкий кишечник.
115. Способ по п. 109, в котором ткань представляет собой толстый кишечник.
116. Способ по п. 109, в котором ткань представляет собой двенадцатиперстную кишку.
117. Способ по п. 109, в котором ткань представляет собой анус.
118. Способ ингибирования продукции IL-17A в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтоксипропилокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

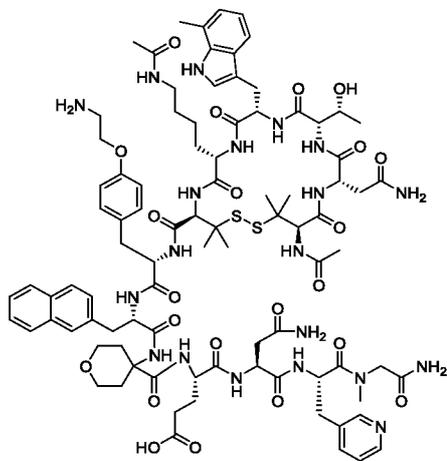
119. Способ по п. 118, в котором ткань представляет собой кровь.
120. Способ по п. 118, в котором ткань представляет собой кожу.

121. Способ по п. 118, в котором ткань представляет собой хрящ.
122. Способ по п. 118, в котором ткань представляет собой синовиальную мембрану.
123. Способ ингибирования продукции ИЛ-17А в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтоксипиридин)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):

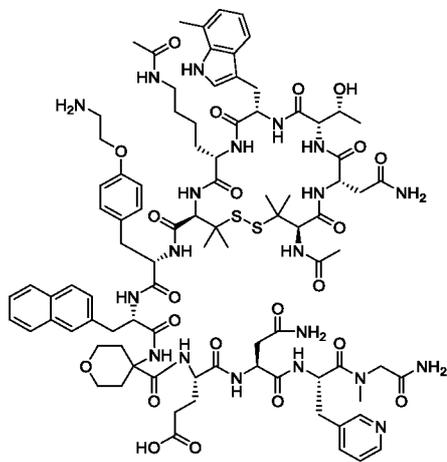


- 10 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.
124. Способ по п. 123, в котором ткань выбрана из группы, состоящей из рта, пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, двенадцатиперстной кишки и ануса.
- 15 125. Способ по п. 123, в котором ткань представляет собой рот.
126. Способ по п. 123, в котором ткань представляет собой пищевод.
127. Способ по п. 123, в котором ткань представляет собой желудок.
128. Способ по п. 123, в котором ткань представляет собой тонкий кишечник.
129. Способ по п. 123, в котором ткань представляет собой толстый
- 20 кишечник.
130. Способ по п. 123, в котором ткань представляет собой двенадцатиперстную кишку.
131. Способ по п. 123, в котором ткань представляет собой анус.
132. Способ ингибирования продукции ИЛ-17F в ткани, выбранной из крови, 25 кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема

внутри терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



- 5 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.
133. Способ по п. 132, в котором ткань представляет собой кровь.
134. Способ по п. 132, в котором ткань представляет собой кожу.
135. Способ по п. 132, в котором ткань представляет собой хрящ.
- 10 136. Способ по п. 132, в котором ткань представляет собой синовиальную мембрану.
137. Способ ингибирования продукции IL-17F в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):
- 15



или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

138. Способ по п. 137, в котором ткань выбрана из группы, состоящей из рта, пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, двенадцатиперстной кишки и ануса.

5

139. Способ по п. 137, в котором ткань представляет собой рот.

140. Способ по п. 137, в котором ткань представляет собой пищевод.

141. Способ по п. 137, в котором ткань представляет собой желудок.

142. Способ по п. 137, в котором ткань представляет собой тонкий кишечник.

10

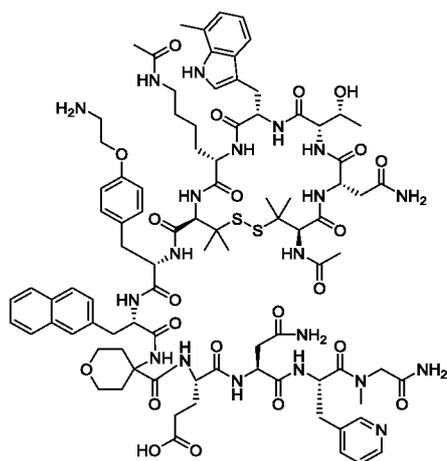
143. Способ по п. 137, в котором ткань представляет собой толстый кишечник.

144. Способ по п. 137, в котором ткань представляет собой двенадцатиперстную кишку.

145. Способ по п. 137, в котором ткань представляет собой анус.

15

146. Способ ингибирования продукции IL-22 в ткани, выбранной из крови, кожи, хряща или синовиальной мембраны, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



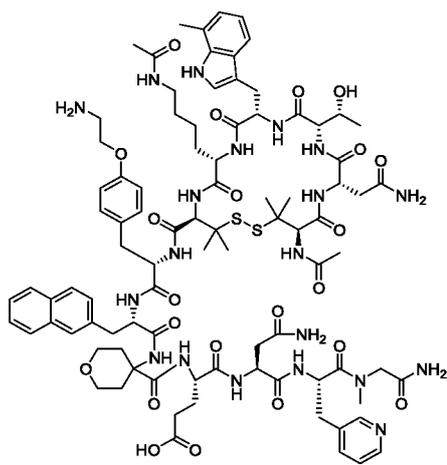
20

или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.

147. Способ по п. 146, в котором ткань представляет собой кровь.

148. Способ по п. 146, в котором ткань представляет собой кожу.

149. Способ по п. 146, в котором ткань представляет собой хрящ.
150. Способ по п. 146, в котором ткань представляет собой синовиальную мембрану.
151. Способ ингибирования продукции ИЛ-22 в ткани пищеварительного тракта, в котором вводят дозу для приема внутрь терапевтически эффективного количества пептида Ac-[Pen]\*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]\*-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3-Pal]-Sarc-NH<sub>2</sub> (\*Pen-Pen образуют дисульфидную связь) (SEQ ID NO: 1):



- 10 или его фармацевтически приемлемой соли или сольватированной формы пациенту, нуждающемуся в этом.
152. Способ по п. 151, в котором ткань выбрана из группы, состоящей из рта, пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, двенадцатиперстной кишки и ануса.
153. Способ по п. 151, в котором ткань представляет собой рот.
154. Способ по п. 151, в котором ткань представляет собой пищевод.
155. Способ по п. 151, в котором ткань представляет собой желудок.
156. Способ по п. 151, в котором ткань представляет собой тонкий кишечник.
157. Способ по п. 151, в котором ткань представляет собой толстый кишечник.
158. Способ по п. 151, в котором ткань представляет собой двенадцатиперстную кишку.
159. Способ по п. 151, в котором ткань представляет собой анус.
160. Способ по любому из пп. 104–108, 118–122, 132–136 или 146–150, в котором доза для приема внутрь составляет от 10 мг до 25 мг.
- 25

161. Способ по любому из пп. 109–117, 123–131, 137–145 или 151–159, в котором доза для приема внутрь составляет от 25 мг до 50 мг.

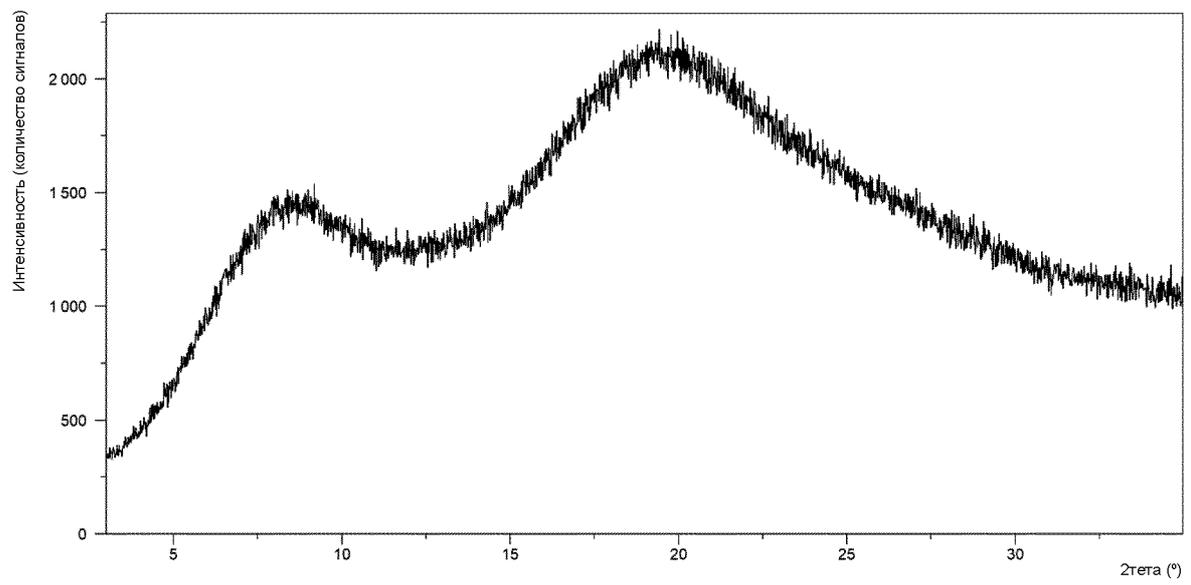
162. Способ по п. 160, в котором доза для приема внутрь составляет 10 мг.

163. Способ по п. 160, в котором доза для приема внутрь составляет 25 мг.

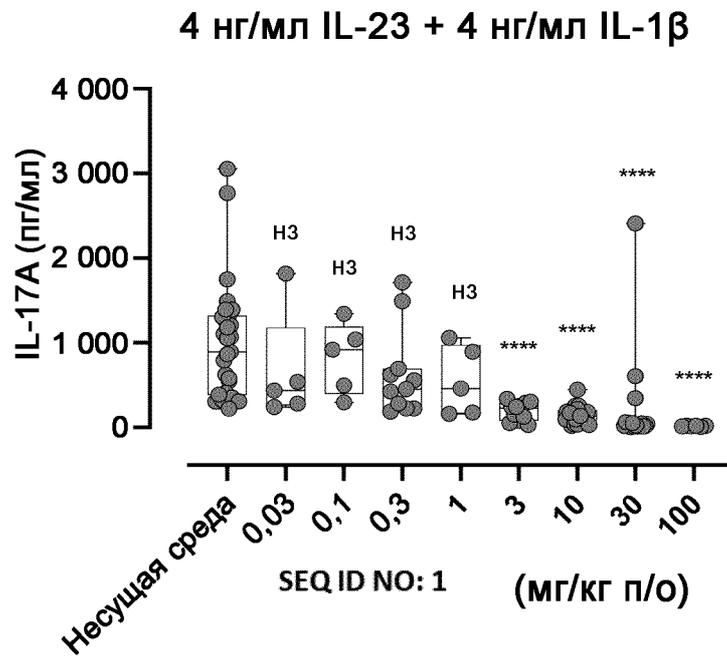
5 164. Способ по п. 161, в котором доза для приема внутрь составляет 25 мг.

165. Способ по п. 161, в котором доза для приема внутрь составляет 50 мг.

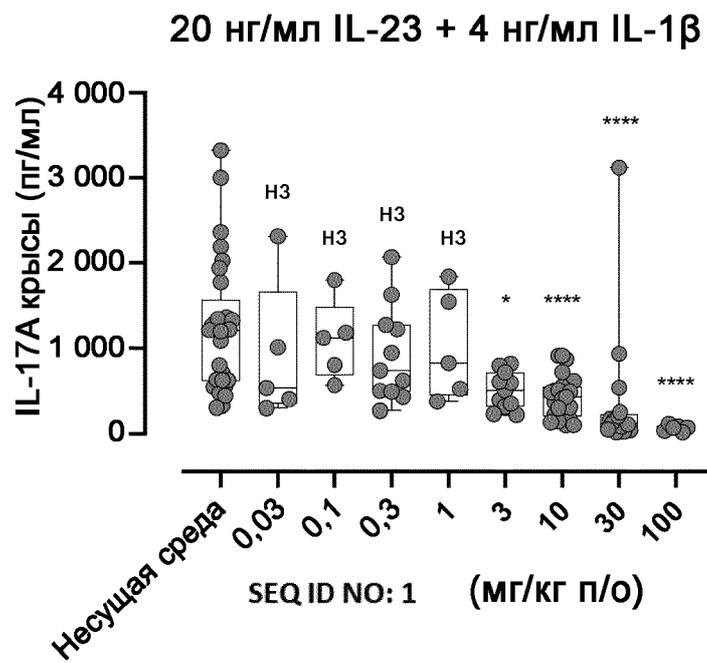
ФИГ. 1



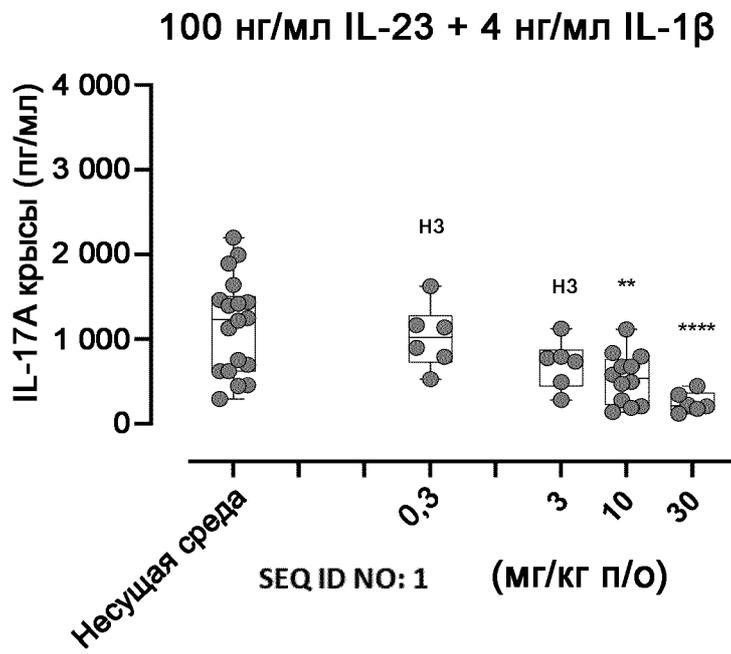
ФИГ. 2



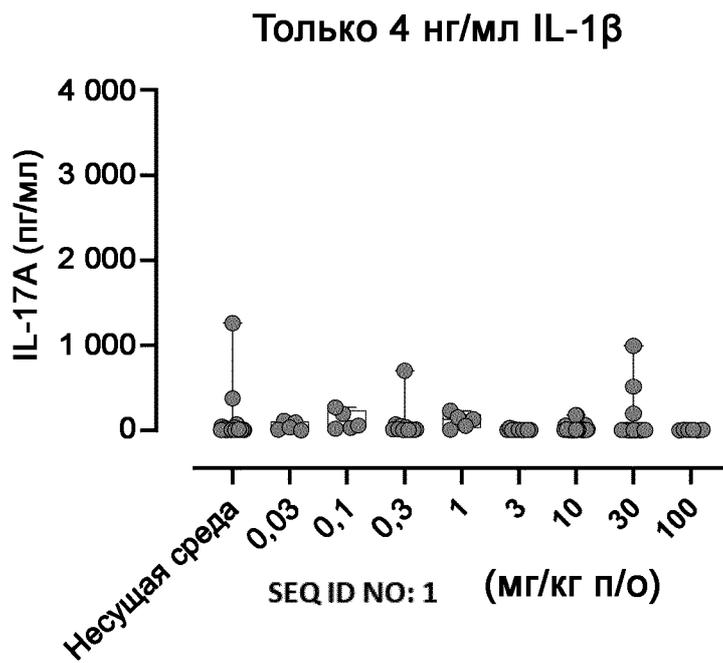
ФИГ. 3



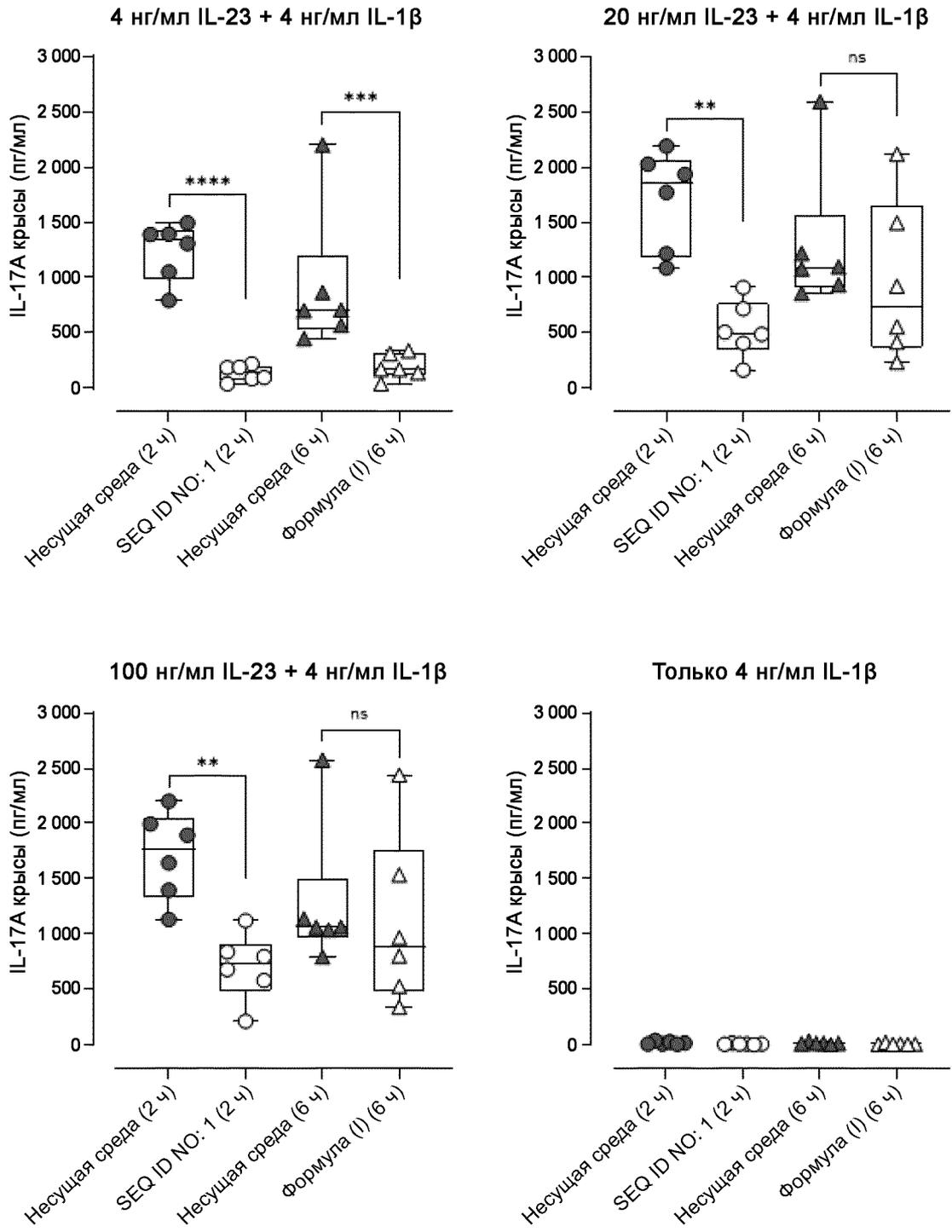
ФИГ. 4



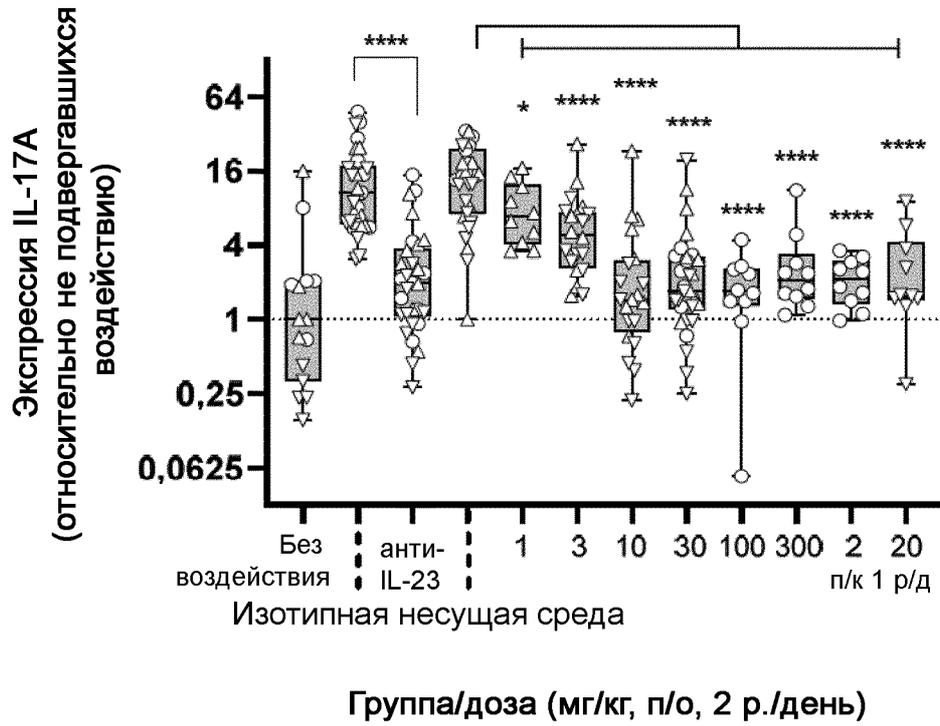
ФИГ. 5



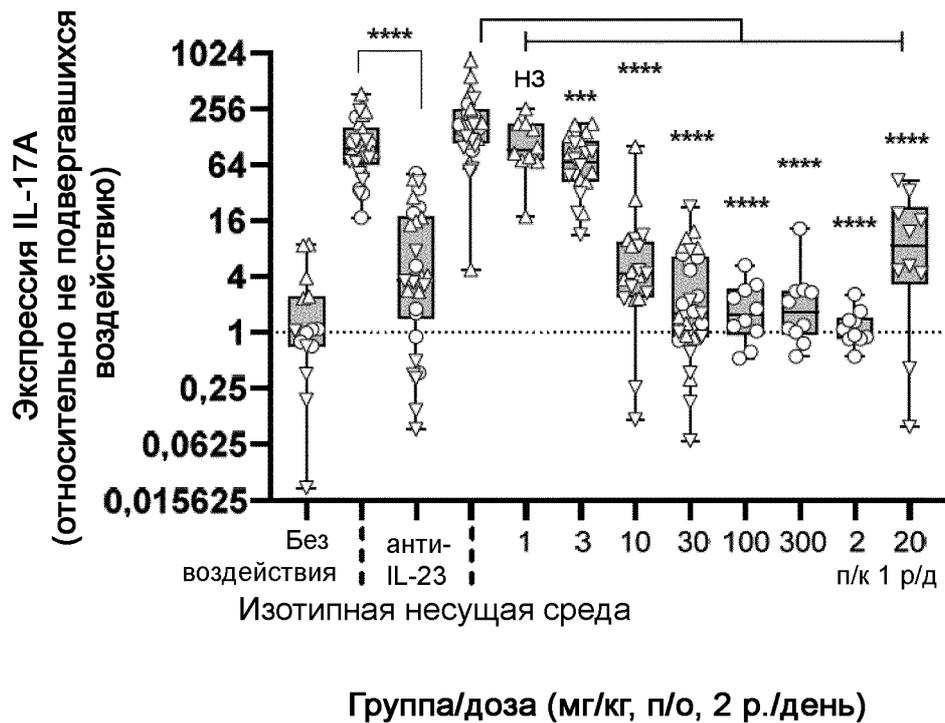
ФИГ. 6



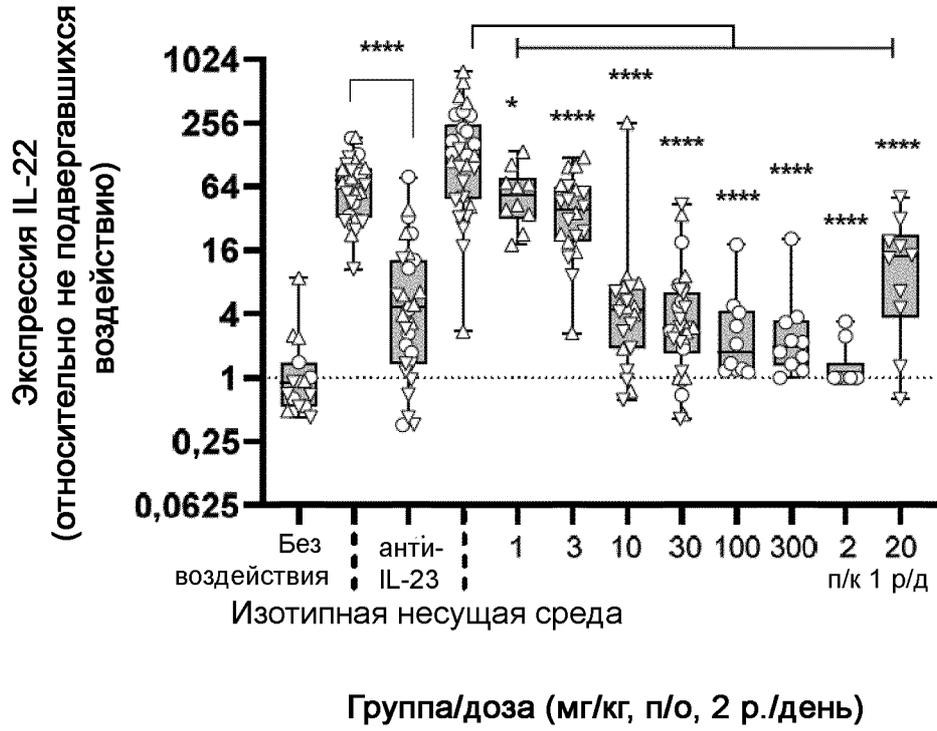
ФИГ. 7



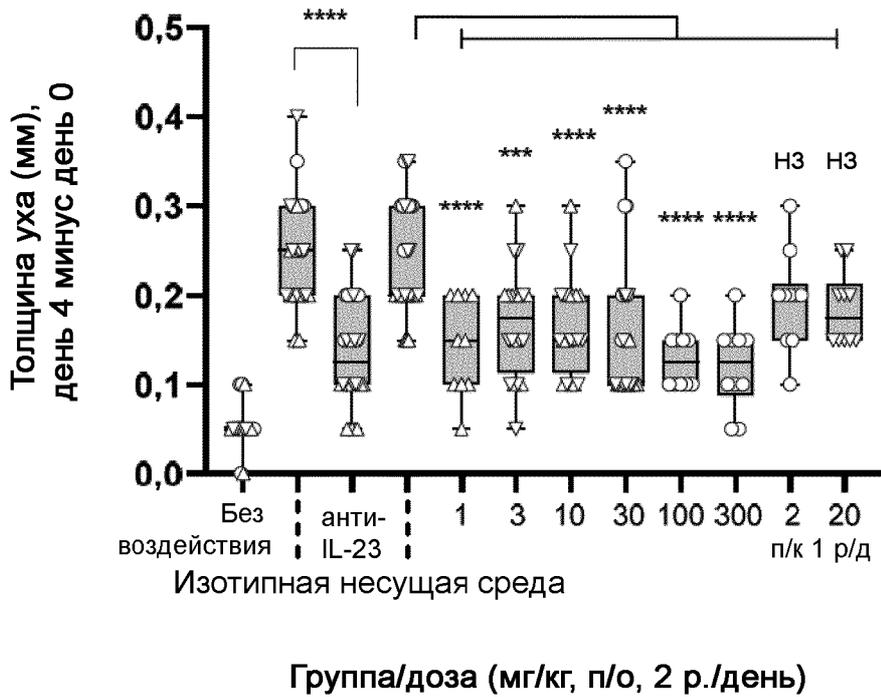
ФИГ. 8



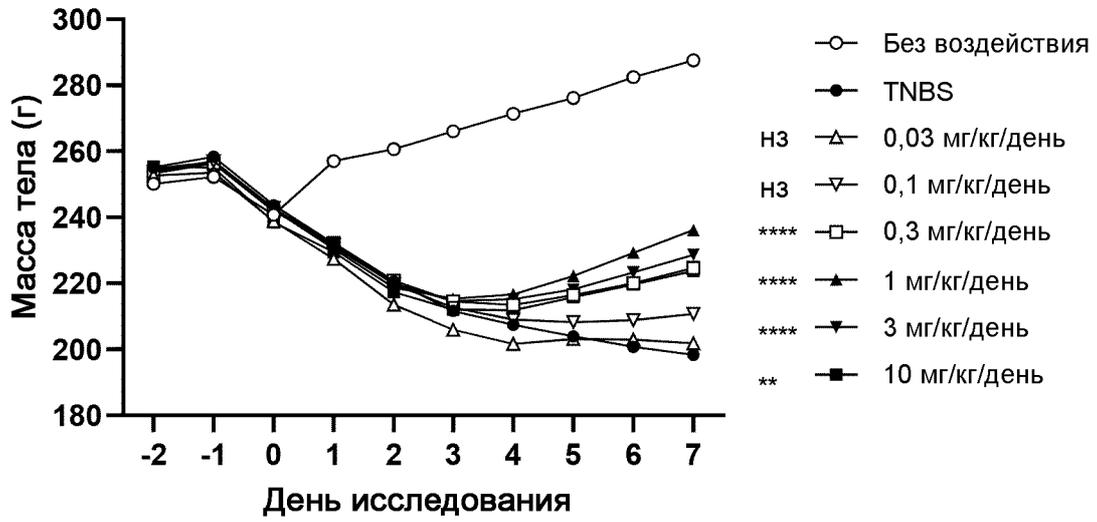
ФИГ. 9



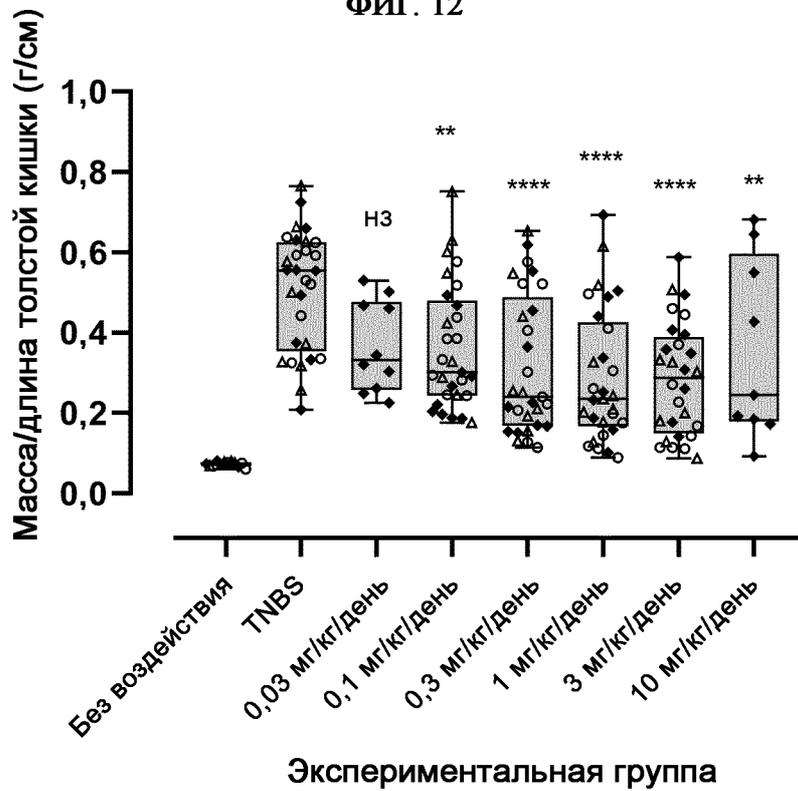
ФИГ. 10



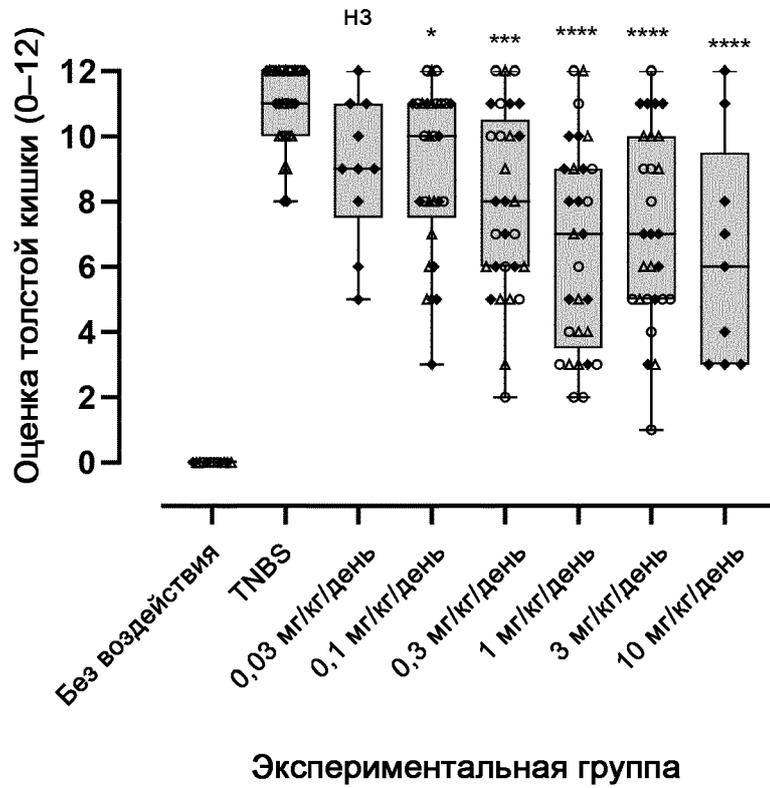
ФИГ. 11



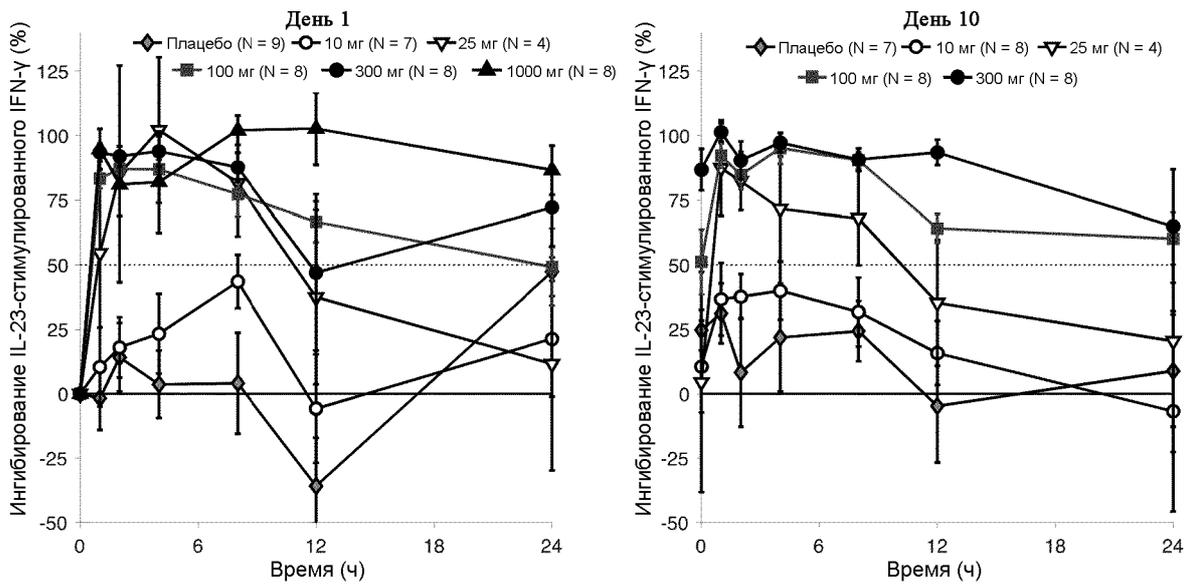
ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15

