

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391674** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.09.26

(51) Int. Cl. *C07K 14/575* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.15

(54) **ПОЛИПЕПТИДЫ И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **63/125,996**

(32) **2020.12.16**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/086034**

(87) **WO 2022/129254 2022.06.23**

(71) Заявитель:
МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

**Беднарек Мария Александра,
Генапати Сиванесвари (GB)**

(74) Представитель:

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

(57) Раскрыты полипептиды, представляющие собой аналоги прамлинтида, и варианты их применения. В частности, настоящее изобретение относится к полипептидам с последовательностью под SEQ ID NO: 2, которые представляют собой аналоги прамлинтида, конъюгированные с фрагментами, удлиняющими период полувыведения, такими как альбумин-связывающие фрагменты, и к вариантам их применения.

A1

202391674

202391674

A1

Полипептиды и варианты их применения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к полипептидам, представляющим собой аналоги прамлинтида, и к вариантам их применения. В частности, настоящее изобретение относится к полипептидам, представляющим собой аналоги прамлинтида, конъюгированные с фрагментами, удлиняющими период полувыведения, такими как альбумин-связывающие фрагменты, и к вариантам их применения.

Уровень техники

Прамлинтид является синтетическим аналогом человеческого амилина с тремя заменами пролина в положениях 25, 28 и 29. В результате таких замен прамлинтид характеризуется пониженной склонностью к образованию амилоидных фибрилл, за счет чего преодолевается физико-химическая неустойчивость нативного человеческого амилина (Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus: rationale and review of clinical data. *Drugs*. 2004; 64(13):1419-32).

Прамлинтид применяют в клинической практике в амилин-заместительных терапиях, и он имитирует важные глюкорегуляторные действия амилина. Такие глюкорегуляторные действия дополняют действия инсулина, регулируя скорость выброса глюкозы в кровоток, и достигаются посредством трех основных механизмов: замедление скорости опорожнения желудка, подавление секреции глюкагона после еды и подавление потребления пищи (Roth JD *et. al.* GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease: complementary mechanisms and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012;166(1):121-136). Прамлинтид применяют в качестве вспомогательного средства к инсулину у пациентов с диабетом, которые не смогли достичь требуемого контроля глюкозы, несмотря на оптимальную инсулинотерапию (Pullman J, *et. al.* Pramlintide is used in the management of insulin-using patients with type 2 and type 1 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(3):203-212).

Фармакокинетические исследования показывают, что период полувыведения в конечной фазе амилина у крыс составляет около 13 минут, а период полувыведения прамлинтида у человека составляет ~20-45 минут (Roth JD *et. al.* GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease: complementary mechanisms and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012;166(1):121-136).

Остается потребность в аналогах прамлинтида, которые сохраняют агонистическую активность амилина и обеспечивают такие преимущества, как удлиненный период полувыведения и уменьшенная тенденция к образованию фибрилл.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к полипептидам, представляющим собой аналоги прамлинтида, конъюгированные с альбумин-связывающими фрагментами (например, липидами).

Таким образом, в одном аспекте представлен полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность:

Хаа (-4) - Хаа (-3) - Хаа (-2) - Хаа (-1) - Хаа 1 - Cys 2 - Asn 3 - Хаа 4 - Ala 5 - Thr 6 - Cys 7 - Ala 8 - Thr 9 - Gln 10 - Arg 11 - Leu 12 - Ala 13 - Хаа 14 - Хаа 15 - Хаа 16 - Хаа 17 - His 18 - Ser 19 - Хаа 20 - Хаа 21 - Хаа 22 - Хаа 23 - Хаа 24 - Хаа 25 - Хаа 26 - Хаа 27 - Хаа 28 - Хаа 29 - Thr 30 - Хаа 31 - Хаа 32 - Хаа 33 - Хаа 34 - Хаа 35 - Хаа 36 - Хаа 37 - амид [SEQ ID NO:2], где:

Хаа (-4) представляет собой Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа (-3) представляет собой Gly или отсутствует;

Хаа (-2) представляет собой Gly или отсутствует;

Хаа (-1) представляет собой Gly, (альбумин-связывающий фрагмент), Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа 1 представляет собой Lys, Lys(альбумин-связывающий фрагмент), (альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа 4 представляет собой Thr, Ile или Ala;

Хаа 14 представляет собой Asn, His, Glu, 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab) или альфа-метил-аминокислоту;

Хаа 15 представляет собой Phe или Trp;

Хаа 16 представляет собой Leu или *D*-Leu (dL);

Хаа 17 представляет собой Val, Ser, Glu, Arg, (2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (Hyp), Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, 2-амино-2-метилпропановую кислоту [Aib]);

Хаа 20 представляет собой Ser, Ile, Pro или альфа-метил-аминокислоту (например, (*S*)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту [α MeSer]);

Хаа 21 представляет собой Asn, Dab, His, Pro, Ser, Arg, Lys, Gly, Glu, Ala, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 22 представляет собой Asn, His, Hyp, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 23 представляет собой Phe, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, (*S*)-2-амино-2-метил-3-фенилпропановую кислоту [α MePhe]);

Хаа 24 представляет собой Gly, Pro, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 25 представляет собой Pro, Ala, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 26 представляет собой Ile, *D*-Ile (dI), Arg, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 27 представляет собой Leu, dL, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 28 представляет собой Pro, *D*-Pro (dP), Ser, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 29 представляет собой Pro, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 31 представляет собой Asn, Glu, His, Arg, Pro, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 32 представляет собой Val, Нур, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 33 представляет собой Gly, Pro, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 34 представляет собой Ser, Pro, His, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 35 представляет собой Asn, Pro, Arg, Glu, Dab, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 36 представляет собой Thr, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib); и

Хаа 37 представляет собой Tyr, Pro, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib),

и где полипептид содержит по меньшей мере один альбумин-связывающий фрагмент.

В другом аспекте представлен липидированный полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность:

Хаа (-4) - Хаа (-3) - Хаа (-2) - Хаа (-1) - Хаа 1 - Cys 2 - Asn 3 - Хаа 4 - Ala 5 - Thr 6 - Cys 7 - Ala 8 - Thr 9 - Gln 10 - Arg 11 - Leu 12 - Ala 13 - Хаа 14 - Хаа 15 - Хаа 16 - Хаа 17 - His 18 - Ser 19 - Хаа 20 - Хаа 21 - Хаа 22 - Хаа 23 - Хаа 24 - Хаа 25 - Хаа 26 - Хаа 27 - Хаа 28 - Хаа 29 - Thr 30 - Хаа 31 - Хаа 32 - Хаа 33 - Хаа 34 - Хаа 35 - Хаа 36 - Хаа 37 - амид [SEQ ID NO:2], где:

Хаа (-4) представляет собой Lys (линкер-липид) или отсутствует;

- Хаа (-3) представляет собой Gly или отсутствует;
- Хаа (-2) представляет собой Gly или отсутствует;
- Хаа (-1) представляет собой Gly, (линкер-липид), Lys(линкер-липид) или отсутствует;
- Хаа 1 представляет собой Lys, Lys(линкер-липид), (линкер-липид) или отсутствует;
- Хаа 4 представляет собой Thr, Ile или Ala;
- Хаа 14 представляет собой Asn, His, Glu, 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab) или альфа-метил-аминокислоту;
- Хаа 15 представляет собой Phe или Trp;
- Хаа 16 представляет собой Leu или D-Leu (dL);
- Хаа 17 представляет собой Val, Ser, Glu, Arg, (2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (Hyp), Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, 2-амино-2-метилпропановую кислоту [Aib]);
- Хаа 20 представляет собой Ser, Ile, Pro или альфа-метил-аминокислоту (например, (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту [α MeSer]);
- Хаа 21 представляет собой Asn, Dab, His, Pro, Ser, Arg, Lys, Gly, Glu, Ala, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);
- Хаа 22 представляет собой Asn, His, Hyp, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);
- Хаа 23 представляет собой Phe, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, (S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропановую кислоту [α MePhe]);
- Хаа 24 представляет собой Gly, Pro, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);
- Хаа 25 представляет собой Pro, Ala, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);
- Хаа 26 представляет собой Ile, D-Ile (dI), Arg, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);
- Хаа 27 представляет собой Leu, dL, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);
- Хаа 28 представляет собой Pro, D-Pro (dP), Ser, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);
- Хаа 29 представляет собой Pro, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 31 представляет собой Asn, Glu, His, Arg, Pro, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 32 представляет собой Val, Hyp, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 33 представляет собой Gly, Pro, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 34 представляет собой Ser, Pro, His, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 35 представляет собой Asn, Pro, Arg, Glu, Dab, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 36 представляет собой Thr, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 37 представляет собой Tyr, Pro, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib).

В еще одном аспекте представлен полипептид, изложенный в таблице 4.

В еще одном аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая полипептид, липидированный полипептид или фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающий введение полипептида, липидированного полипептида, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В дополнительном аспекте представлен способ получения полипептида или липидированного полипептида, описанного в данном документе.

В дополнительном аспекте представлено изделие, содержащее полипептид, липидированный полипептид, фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

В дополнительном аспекте представлен набор, содержащий полипептид, липидированный полипептид, фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, необязательно дополнительно содержащий инструкции по применению.

Аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения изложены в прилагаемой формуле изобретения. Эти и другие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения также описаны в данном документе.

Краткое описание перечня последовательностей

Таблица 1. Перечень последовательностей соединений

SEQ ID NO:	Полная последовательность
1 (прамлинти д)	K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид
3	C18-дикарбоновая кислота- γ E- K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид
4	C18-дикарбоновая кислота- γ E- γ E-GGG- K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид
5	K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид
6	K(O2Oс-O2Oс- γ E-C18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид
7	K(O2Oс-O2Oс- γ E-C18-дикарбоновая кислота)GGGK[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY- амид
8	K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFPAILSPPTNVGSNTY-амид
9	K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPPTNVGSNTY-амид
10	C18-дикарбоновая кислота- γ E- [CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид
11	K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY- амид
12	K(γ E-C18-дикарбоновая кислота)K[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY -амид
13	K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY- амид

14	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNT У-амид
15	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTEVGSNTY -амид
16	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTEVGSNTY- амид
17	К(О2Ос-О2Ос- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTEVGSNTY- амид
18	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTEVGSNTY- амид
19	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY- амид
20	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY- амид
21	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSRTY- амид
22	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHS(α MeSer)NNFGPILPPTNVGSNTY- амид
23	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTEVGSNTY- амид
24	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTRVGSNTY- амид

25	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTRVGSNTY-амид
26	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид
27	К(γ Е- γ Е-С18-дикарбоновая кислота)[CNIATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTNVGSRTY-амид
28	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид
29	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-амид
30	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид
31	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY-амид
32	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTTEVGSNTY-амид
33	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид
34	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNNFGPILPPTTEVGSNTY-амид
35	К(γ Е-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид

36	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
37	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
38	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLAEFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
39	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLEHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
40	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTHVGSNTY- амид
41	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTENVGSNTY- амид
42	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSETY- амид
43	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTENVGSNTY- амид
44	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTENVGSNTY-амид
45	К(О2Ос-О2Ос-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTENVGSNTY-амид
46	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLAHFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
47	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLAHFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSETY- амид

48	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид
49	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид
50	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид
51	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTHVGSNTY- амид
52	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY- амид
53	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTPVGSNTY- амид
54	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVPSNTY- амид
55	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSPTY- амид
56	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид
57	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
58	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP- амид
59	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(dL)PPTNVGSNTY- амид

60	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(dP)PTNVGSNTY- амид
61	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(dI)LPPTNVGSNTY- амид
62	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANF(dL)VHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
63	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид
64	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-амид
65	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
66	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY- амид
67	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид
68	(С18-дикарбоновая кислота-γЕ- [CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид
69	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY- амид
70	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY- амид
71	С18-дикарбоновая кислота-γЕ- К[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид
72	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-амид

73	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY- амид
74	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY- амид
75	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]АTQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид
76	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]АTQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид
77	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]АTQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид
78	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(Aib)LPPTNVGSNTY -амид
79	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(Aib)PPTNVGSNTY- амид
80	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY- амид
81	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNV(Aib)SNTY- амид
82	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY- амид
83	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSN(Aib)Y- амид
84	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVG(Aib)NTY -амид

85	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNT(Aib)- амид
86	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLAHFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTENVGSNTY- амид
87	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP- амид
88	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(Aib)PTNVGSNTY -амид
89	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY- амид
90	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY- амид
91	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY- амид
92	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY- амид
93	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSN TY-амид
94	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY -амид
95	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPI(Aib)PPTNVGSNTY- амид

96	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPIL(Aib)PTNVGSNTY -амид
97	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILP(Aib)TNVGSNTY -амид
98	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPT(Aib)VGSNTY- амид
99	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTN(Aib)GSNTY- амид
100	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNV(Aib)SNTY- амид
101	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVG(Aib)NTY -амид
102	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGS(Aib)TY- амид
103	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLVHSSNNFGPI(dL)PPTNVGSNTY-амид
104	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFLVHSSNNFGPIL(dP)PTNVGSNTY-амид
105	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLSHSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY -амид
106	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLVHSSNNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY- амид
107	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFLRHSSNNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY- амид

108	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNНFGPI(Aib)PPTNVGSNTY- амид
109	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSN(Aib)FGPILPPTNVGSNTY- амид
110	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNНF(Aib)PILPPTNVGSNTY- амид
111	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNНFGPILPPTNVGSETY-амид
112	С20-дикарбоновая кислота-γЕ- К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNНFGPILPPTNVGSNTY-амид
113	С20-дикарбоновая кислота-γЕ-О2Ос-О2Ос- К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNНFGPILPPTNVGSNTY-амид
114	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNНFGPILPPTNVGSRTY-амид
115	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSPNFPAILSPPTNVGSNTY-амид
116	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLAEFLRHSSNНFGPILPPTNVGSNTY-амид
117	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPPTNVGSNTY-амид
118	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNIATC]ATQRLANFLVHSIANFGPILPPTNVGSRTY-амид
119	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSPPNFPAILSPPTNVGSNTY-амид
120	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNAATC]ATQRLANWLHSSPNFPAILSPPTNVGSNTY-амид
121	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NF(Нур)AILSPPTNVGSNTY- амид

122	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY- амид
123	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY- амид
124	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY- амид
125	К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY- амид
126	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY -амид
127	К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид
128	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY- амид
129	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY- амид
130	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSHFGPILPPTNVGSNTY- амид
131	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSHFGPILPPTNVGSNTY- амид
132	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSNTY- амид

133	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSSNFGPILPPTNVGSNTY- амид
134	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTPVGSNTY- амид
135	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSNTY- амид
136	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTP- амид
137	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSRNFGPILPPTNVGSNTY- амид
138	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSNTY- амид
139	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSETY- амид
140	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY- амид
141	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSRTY- амид
142	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSETY- амид
143	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)GGK[СNTATС]АTQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY- амид

144	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLAHFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид
145	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGHNTY-амид
146	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTHVGSETY-амид
147	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSETY-амид
148	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGPNTY-амид
149	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид
150	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-амид
151	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPI(dL)PPTNVGSNTY-амид
152	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPRLPPTNVGSNTY-амид
153	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSKNFGPILPPTNVGSNTY-амид
154	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)К[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSGNFGPILPPTNVGSNTY-амид
155	К(γЕ-С18-дикарбоновая кислота)[СNTATС]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTRVGSNTY-амид

156	К(γ E-C18-дикарбоновая кислота)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FL(Aib)HSSNFGPILPPTTEVGSNTY-амид
157	(C18-дикарбоновая кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид
158	К(C18-дикарбоновая кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид

Таблица 1. Квадратная скобка [] между двумя остатками цистеина (cys 2 и cys 7) указывает на наличие внутримолекулярного дисульфидного мостика.

Подробное описание

Авторы настоящего изобретения отметили, что прамлинтид, конъюгированный с альбумин-связывающим фрагментом, таким как липид, характеризуется неудовлетворительной стабильностью (например, повышается тенденция прамлинтида к образованию фибрилл) в условиях, необходимых для составления лекарственного препарата. Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на обнаружении того, что описанные в данном документе полипептиды (например, липидированные полипептиды) могут демонстрировать улучшенную стабильность (например, сниженную или отсутствующую тенденцию к образованию фибрилл) по сравнению с аналогичными конъюгатами прамлинтида.

Например, авторы настоящего изобретения обнаружили, что при конъюгировании прамлинтида с липидом для увеличения периода полувыведения, тенденция к образованию фибрилл также увеличивается. Соответственно, полипептиды (например, липидированные полипептиды), описанные в данном документе, могут обеспечить преимущество в виде продленного периода полувыведения по сравнению с прамлинтидом, но без тенденции к образованию фибрилл, присущей альтернативным липидированным аналогам прамлинтида. Пептиды, раскрытые в данном документе, могут быть составлены или химически конъюгированы, например, с белком, полимерным носителем лекарственного средства или усовершенствованной системой для доставки лекарственного средства, что повышает химическую стабильность, физическую стабильность и циркуляторное воздействие терапевтического фрагмента. Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что описанные в данном документе полипептиды (например, липидированные полипептиды) могут демонстрировать улучшенную физическую и/или химическую стабильность по сравнению с человеческим амилином или прамлинтидом. Кроме того,

полипептиды (например, липидированные полипептиды), описанные в данном документе, могут характеризоваться аналогичной или улучшенной селективностью к человеческому амилину (hAMYR) по сравнению с прамлинтидом.

Во всем настоящем описании аминокислотные положения в полипептидах (например, липидированных полипептидах) пронумерованы в соответствии с соответствующим положением в прамлинтиде, имеющем последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 1.

Во всем настоящем описании аминокислоты обозначаются их обычными трехбуквенными или однобуквенными сокращениями (например, Ala или A для аланина, Arg или R для аргинина и т. д.). В случае некоторых менее распространенных или не встречающихся в природе аминокислот (т. е. аминокислот, отличных от 20, кодируемых стандартным генетическим кодом млекопитающих), если они не упоминаются под полным названием, для их остатков часто используются трех- или четырехсимвольные коды, в том числе α MeSer ((S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропановая кислота), α MePhe ((S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропановая кислота), Aib (2-амино-2-метилпропановая кислота), Dab (2,4-диаминобутановая кислота) и γ -Glu (γ -глутаминовая кислота).

В некоторых вариантах осуществления любого аспекта настоящего изобретения полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению представляют собой выделенные полипептиды (например, выделенные липидированные полипептиды).

Альбумин-связывающий фрагмент

Полипептиды по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один альбумин-связывающий фрагмент. Не вдаваясь в теорию, считается, что альбумин-связывающий фрагмент защищает полипептид от клиренса и деградации, за счет чего обеспечивается удлинение периода полувыведения полипептида. Используемый в данном документе "альбумин-связывающий фрагмент" относится к соединению, которое связывается с альбумином. Иллюстративные альбумин-связывающие фрагменты, подходящие для применения в полипептидах по настоящему изобретению, включают липиды (например, производные жирных кислот), альбумин-связывающие пептиды, альбумин-связывающие белки или низкомолекулярные лиганды, которые связываются с альбумином. Необязательно альбумин-связывающий фрагмент представляет собой липид, например, липид, описанный в данном документе.

Полипептиды по настоящему изобретению могут содержать один или несколько альбумин-связывающих фрагментов (например, липидов), например, один, два или три альбумин-связывающих фрагмента. В предпочтительных вариантах осуществления

полипептиды по настоящему изобретению содержат только один альбумин-связывающий фрагмент (например, липид).

Альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) может быть присоединен к аминокислотному остатку полипептида. В некоторых вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) присоединен к аминокислотному остатку посредством линкера. В альтернативных вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) непосредственно присоединен к аминокислотному остатку без применения промежуточного линкера. Альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) может быть присоединен к аминокислотному остатку с помощью сложного эфира, сложного сульфонилового эфира, сложного тиоэфира, амида, амина или сульфонида. Соответственно, следует понимать, что альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) или линкер включает ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, которые входят в состав сложного эфира, сложного сульфонилового эфира, сложного тиоэфира, амида, амина или сульфонида. Необязательно ацильная группа в альбумин-связывающем фрагменте (например, липиде) или линкере образует часть амида или сложного эфира с аминокислотным остатком. Соответственно, в предпочтительных вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) присоединен к сайту ацилирования на аминокислотном остатке.

Альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) может быть присоединен к любому остатку в положении от Хаа -4 до Хаа 37 (например, к ϵ N остатка лизина) полипептида. В некоторых вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) присоединен к боковой цепи аминокислотного остатка в полипептиде, например, к ϵ N остатка лизина. В некоторых вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) присоединен к N-концу полипептида (например, к лизину на N-конце полипептида).

В некоторых вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) присоединен к N-концу полипептида (например, к лизину на N-конце полипептида). В некоторых вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) присоединен к аминокислотному остатку в Хаа -4, Хаа -3, Хаа -2, Хаа -1 или Хаа 1 (например, к ϵ N остатку лизина в Хаа -4, Хаа -3, Хаа -2, Хаа -1 или Хаа 1). В предпочтительных вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) присоединен к Хаа -4, Хаа -1 или Хаа 1 (либо к N-концу, либо к боковой цепи Хаа -4, Хаа -1 или Хаа 1).

Липид

В предпочтительных вариантах осуществления альбумин-связывающий фрагмент представляет собой липид. Соответственно, полипептиды по настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере один липид (далее в данном документе называется как "липидированный полипептид"). Не вдаваясь в теорию, считается, что липид действует как альбумин-связывающий фрагмент и защищает полипептид от клиренса и деградации, с обеспечением таким образом удлинения периода полувыведения полипептида. Липид также может модулировать активность соединения в качестве агониста рецептора амилина (кальцитонина).

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит по меньшей мере один липидированный аминокислотный остаток. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит по меньшей мере два липидированных аминокислотных остатка. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид содержит только один липидированный аминокислотный остаток. Липид может быть присоединен к аминокислотному остатку полипептида. В некоторых вариантах осуществления липид присоединен к аминокислотному остатку посредством линкера (в данном документе называется как "линкер-липид"). В альтернативных вариантах осуществления липид непосредственно присоединен к аминокислотному остатку без применения промежуточного линкера. Липид может быть присоединен к аминокислотному остатку посредством сложного эфира, сложного сульфонилового эфира, сложного тиоэфира, амида, амина или сульфонамида. Соответственно, следует понимать, что липид или линкер включает ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, которые входят в состав сложного эфира, сложного сульфонилового эфира, сложного тиоэфира, амида, амина или сульфонамида. Необязательно ацильная группа в липиде или линкере образует часть амида или сложного эфира с аминокислотным остатком. Соответственно, в предпочтительных вариантах осуществления липид присоединен к сайту ацилирования на аминокислотном остатке.

Липид может быть присоединен к любому остатку в положении от Хаа -4 до Хаа 37 (например, к εN остатка лизина) полипептида. В некоторых вариантах осуществления липид присоединен к боковой цепи аминокислотного остатка в полипептиде, например, к εN остатка лизина. В некоторых вариантах осуществления липид присоединен к N-концу полипептида (например, к лизину на N-конце полипептида).

В некоторых вариантах осуществления липид присоединен к N-концу полипептида (например, к лизину на N-конце полипептида). В некоторых вариантах осуществления липид присоединен к аминокислотному остатку в Хаа -4, Хаа -3, Хаа -2, Хаа -1 или Хаа 1

(например, к εN остатку лизина в Хаа -4, Хаа -3, Хаа -2, Хаа -1 или Хаа 1). В предпочтительных вариантах осуществления липид присоединен к Хаа -4, Хаа -1 или Хаа 1 (либо к N-концу, либо к боковой цепи Хаа -4, Хаа -1 или Хаа 1).

В некоторых вариантах осуществления любого аспекта настоящего изобретения липид может содержать углеводородную цепь, имеющую от 10 до 26 атомов С, например, от 14 до 24 атомов С, например, от 16 до 22 атомов С. Например, углеводородная цепь может содержать 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 атома С. В предпочтительных вариантах осуществления липид имеет от 18 до 20 атомов С. В частности, липид может иметь 18 атомов С или 20 атомов С. Углеводородная цепь может быть линейной или разветвленной и может быть насыщенной или ненасыщенной. Кроме того, она может включать функциональную группу на конце липофильной цепи, например, группу карбоновой кислоты, которая может быть защищенной или не защищенной во время синтеза.

Необязательно липид включает дикарбоновую кислоту. Например, липид может содержать С12-дикарбоновую кислоту, С14-дикарбоновую кислоту, С16-дикарбоновую кислоту, С17-дикарбоновую кислоту, С18-дикарбоновую кислоту, С19-дикарбоновую кислоту или С20-дикарбоновую кислоту.. В предпочтительных вариантах осуществления липид содержит С18-дикарбоновую кислоту или С20-дикарбоновую кислоту..

Линкер

Альбумин-связывающий фрагмент (например, липид) может быть присоединен к полипептиду посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления любого аспекта настоящего изобретения линкер может содержать один или несколько остатков любой аминокислоты природного или не природного происхождения. Линкер может содержать комбинацию остатков в виде одиночных или повторяющихся звеньев. Например, линкер может содержать несколько комбинаций остатков в виде одиночных или повторяющихся звеньев, каждое из которых может независимо представлять собой остаток Glu, γ-Glu, Lys, ε-Lys, Asp, β-Asp, Gaba, β-Ala (3-аминопропаноил), O₂Oc (2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)уксусная кислота), PEG2 (3-(2-(2-аминоэтокси)этокси)пропановая кислота), PEG4 (1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-оевая кислота), PEG8 (1-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагептакозан-27-оевая кислота, PEG12 (1-амино-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-додекаоксанатриаконтан-39-оевая кислота). γ-Glu и β-Asp относятся к аминокислотам, в которых альфа-аминогруппа и карбоксильная группа боковой цепи участвуют в образовании пептидной связи. ε-Lys относится к аминокислотам, в которых эpsilon-амино- и карбоксильная группа лизина участвуют в образовании пептидной связи.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит остаток γ -Glu, например, γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu-(O₂Oc)-(O₂Oc) или γ Glu-(PEG₂)-(PEG₂). В некоторых вариантах осуществления линкер состоит из γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu-(O₂Oc)-(O₂Oc) или γ Glu-(PEG₂)-(PEG₂).

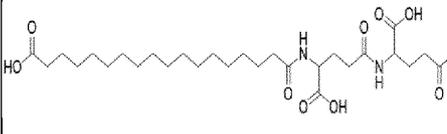
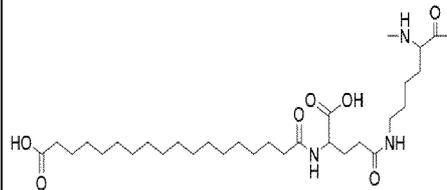
В некоторых вариантах осуществления любого аспекта настоящего изобретения полипептид содержит любую из комбинаций линкера и липида, приведенных в любой из строк таблицы 2.

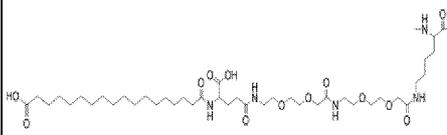
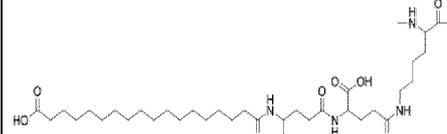
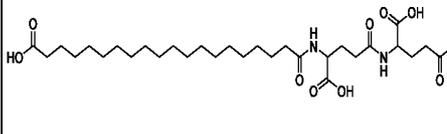
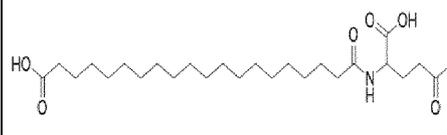
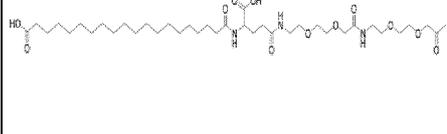
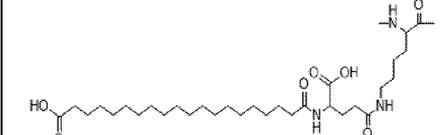
Линкер может быть присоединен к аминокислотному остатку с помощью сложного эфира, сложного сульфонилового эфира, сложного тиоэфира, амида, амина или сульфонамида. Соответственно, следует понимать, что линкер необязательно включает ацильную группу, сульфонильную группу, атом N, атом O или атом S, которые входят в состав сложного эфира, сложного сульфонилового эфира, сложного тиоэфира, амида, амина или сульфонамида. Необязательно ацильная группа в линкере образует часть амида или сложного эфира с аминокислотным остатком. Соответственно, в предпочтительных вариантах осуществления линкер присоединен к сайту ацилирования на аминокислотном остатке.

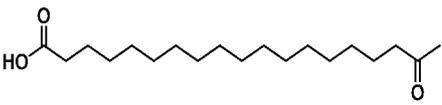
Линкер может быть присоединен к сайту (например, сайту ацилирования) на N-конце липидированного полипептида или к ϵ -аминогруппе " ϵ N" остатка в липидированном полипептиде, например, к ϵ N остатка лизина.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит комбинацию линкера, липида и сайта ацилирования, изложенную в любой из строк таблицы 2.

Таблица 2. Комбинации линкера, липида и сайта ацилирования полипептида

Липид	Линкер	Сайт ацилирования	Формула
C18-дикарбоновая кислота	γ E- γ E	N-концевой	
C18-дикарбоновая кислота	γ E	(ϵN)K	

C18-дикарбоновая кислота	γE-(O2Oс)-(O2Oс)	(ϵN)K	
C18-дикарбоновая кислота	γE-γE	(ϵN)K	
C20-дикарбоновая кислота	γE-γE	N-концевой	
C20-дикарбоновая кислота	γE	N-концевой	
C20-дикарбоновая кислота	γE-(O2Oс)-(O2Oс)	N-концевой	
C20-дикарбоновая кислота	γE-γE	(ϵN)K	
C18-дикарбоновая кислота	Nil	(ϵN)K	

<p>C18-дикарбоновая кислота</p>	<p>Nil</p>	<p>N-концевой</p>	
--	-------------------	--------------------------	--

Линкер может быть присоединен к любому остатку в положении от Хаа -4 до Хаа 37 (например, к εN остатка лизина) полипептида. В некоторых вариантах осуществления линкер присоединен к боковой цепи аминокислотного остатка в полипептиде, например к εN остатка лизина. В некоторых вариантах осуществления линкер присоединен к N-концу полипептида (например, к лизину на N-конце полипептида).

В некоторых вариантах осуществления линкер присоединен к N-концу полипептида (например, к лизину на N-конце полипептида). В некоторых вариантах осуществления линкер присоединен к аминокислотному остатку в Хаа -4, Хаа -3, Хаа -2, Хаа -1 или Хаа 1 (например, к εN остатку лизина в Хаа -4, Хаа -3, Хаа -2, Хаа -1 или Хаа 1). В предпочтительных вариантах осуществления линкер присоединен к Хаа -4, Хаа -1 или Хаа 1 (либо к N-концу, либо к боковой цепи Хаа -4, Хаа -1 или Хаа 1).

В некоторых вариантах осуществления линкер присоединен к сайту (например, сайту ацилирования), выбранному из N-конца полипептида, εN лизина в положении Хаа (1) "1K", εN лизина в положении Хаа (-1) "-1K" или εN лизина в положении Хаа (-4) "-4K".

Аминокислотные замены и модификации

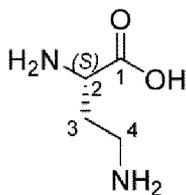
Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут содержать одну или несколько аминокислотных модификаций или замен по сравнению с последовательностью прамлинтида [SEQ ID NO: 1].

В некоторых вариантах осуществления полипептиды (например, липидированные полипептиды) содержат одну или несколько непротеиногенных аминокислот. Непротеиногенные аминокислоты могут включать альфа-метил-аминокислоты, D-энантимеры встречающихся в природе аминокислот, 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab) и (2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (Hyp). В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит одну или несколько непротеиногенных аминокислот между положениями 14-37, необязательно в одном или нескольких из положений 14, 17 или 20-37. В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит одну или несколько альфа-метил-аминокислот между положениями 14-37, необязательно в одном или нескольких из альфа-метил-аминокислот в положениях 14, 17 или 20-37. Полипептиды (например, липидированные полипептиды), содержащие одну или несколько альфа-метил-аминокислот в положениях 17, 21 или 23, являются особенно

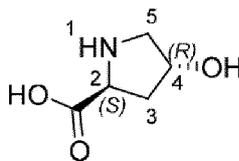
предпочтительными. Показательные примеры альфа-метил-аминокислот включают 2-амино-2-метилпропановую кислоту (Aib), альфа-метилглутамин (α MeGlu), альфа-метилфенилаланин (α MePhe или α MeF), альфа-метиллейцин (α MeLeu) и альфа-метилсерин (α MeSer). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления альфа-метил-аминокислота может представлять собой Aib, α MeGlu, α MePhe, α MeLeu или α MeSer или любую их комбинацию. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит по меньшей мере одну альфа-метил-аминокислоту, выбранную из Aib, α MePhe и α MeSer. Ссылка на α MePhe и α MeF в данном документе относится к (*S*)-2-амино-2-метил-3-фенилпропановой кислоте. Ссылка на α MeSer в данном документе относится к (*S*)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоте. В предпочтительных вариантах осуществления альфа-метил-аминокислота представляет собой Aib, α MePhe или α MeSer.



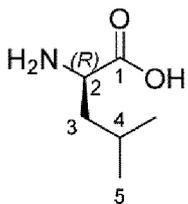
В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит одну или несколько непротеиногенных аминокислот между положениями 14-37, выбранных из группы, состоящей из: 2,4-диаминобутановой кислоты (Dab), (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Hyp), *D*-лейцина (dL), *D*-изолейцина (dI) и *D*-пролина (dP).



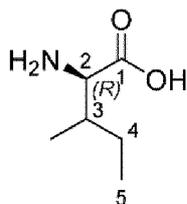
2,4-Диаминобутановая кислота
(Dab)



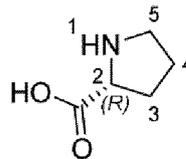
(2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота
(Hyp)



D-лейцин (dL)



D-изолейцин (dl)



D-пролин (dP)

В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) не содержит (2*S*)-2-аминогександионовую кислоту (Aad) и/или не содержит Aad в положениях 14-37.

В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) не содержит Aib в одном или нескольких положениях 15, 16, 17, 19 или 20. В альтернативных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит Aib в одном или нескольких из положений 15, 16, 17, 19 или 20 и по меньшей мере одну другую непротеиногенную аминокислоту (например, альфа-метил-аминокислоту, которая не является Aib) в положениях 14-37.

В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит одну или несколько природных аминокислотных замен или модификаций по сравнению с последовательностью прамлингида [SEQ ID NO: 1].

В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит одну или несколько следующих природных аминокислотных замен или модификаций: делецию 1K (Δ 1K), Ile 4, Ala 4, Glu 14, His 14, Trp 15, Arg 17, Ser 17, Glu 17, Pro 20, Ile 20, His 21, Ala 21, Glu 21, Gly 21, Lys 21, Pro 21, Arg 21, Ser 21, His 22, Pro 24, Ala 25, Arg 26, Ser 28, His 31, Glu 31, Pro 31, Arg 31, His 34, Pro 33, Pro 34, Glu 35, Arg 35, Pro 35 и Pro 37.

Следует понимать, что полипептид (например, липидированные полипептиды) может содержать комбинацию непротеиногенных аминокислот и природных аминокислотных замен или модификаций по сравнению с последовательностью прамлингида [SEQ ID NO: 1].

В некоторых аспектах представлен полипептид (например, липидированный полипептид), который представляет собой аналог прамлинтида, или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие любую из комбинаций модификаций аминокислотной последовательности, изложенных в таблице 3.

Таблица 3. Аминокислотные модификации последовательности прамлинтида

Модификация последовательности по отношению к прамлинтиду
-1G, -2G, 17Aib
4A, 15W, 21P, 24P, 25A, 28S
4I, 20I, 21A, 35R
4I, 21Dab, 35R
14Dab
14Dab, 17Aib, 31E
14Dab, 23 α MePhe, 31E
14Dab, 31E
14E, 17Aib
14E, 17Aib, 21H
14E, 17R
14E, 17R, 23 α MePhe
14E, 21Aib
14H, 17Aib
14H, 17Aib, 21Aib, 31E
14H, 21Aib
14H, 21Aib, 35E
16dL, 21Aib
17Aib
17Aib, 37P
17Aib, 21Aib
17Aib, 21Aib, 37P
17Aib, 21G
17Aib, 21H
17Aib, 21K
17Aib, 21P
17Aib, 21P, 31E

17Aib, 21P, 35E
17Aib, 21R
17Aib, 21S
17Aib, 21Dab
17Aib, 21Dab, 31E
17Aib, 22H
17Aib, 22H, 35E
17Aib, 23 α MePhe
17Aib, 26Aib
17Aib, 26R
17Aib, 27Aib
17Aib, 27dL
17Aib, 28Aib
17Aib, 29Aib
17Aib, 31Aib
17Aib, 31E
17Aib, 31H, 35E
17Aib, 31P
17Aib, 31R
17Aib, 32Aib
17Aib, 33Aib
17Aib, 34Aib
17Aib, 34H
17Aib, 34P
17Aib, 35Aib
17Aib, 35E
17Aib, 35R
17E, 21Aib
17R, 21Aib
17R, 21Aib, 31Aib
17R, 21Aib, 31E
17R, 21Aib, 31R
17R, 21Aib, 35Aib
17R, 23 α MePhe

17R, 23 α MePhe, 31E
17R, 26Aib
17S, 21Aib
17S, 21Aib, 31H
17S, 21Aib, 31P
17S, 21Aib, 31R
17S, 21Aib, 33P
17S, 21Aib, 35P
20 α MeSer
20P, 21P, 24P, 25A, 28S
21Aib
21Aib, 24P, 25A, 28S
21Aib, 24P, 25A, 28S, 31Dab
21Aib, 24P, 25A, 28S, 35Dab
21Aib, 26dI
21Aib, 26Aib
21Aib, 27Aib
21Aib, 27dL
21Aib, 28Aib
21Aib, 28dP
21Aib, 31Aib
21Aib, 31E
21Aib, 31H
21Aib, 31R
21Aib, 33Aib
21Aib, 34Aib
21Aib, 35Aib
21Aib, 35E
21Aib, 35R
21Aib, 36Aib
21Aib, 37Aib
21Aib, 37P
21Aib, 24Hyp, 25A, 28S
21Dab, 24P, 25A, 28S

21Dab, 25Aib
21Dab, 31E
21P, 24P, 25A, 28S
22Aib
22H, 35E
23 α MePhe
23 α MePhe, 31E
23 α MePhe, 31R
23 α MePhe, 35R
24Aib
26Aib
27Aib
27dL
28dP
35R
Δ 1K, 4I, 21Dab, 35R
Δ 1K, 14E, 17R, 23 α MePhe
Δ 1K, 21Aib, 31R,

В одном аспекте представлен полипептид (например, липидированный полипептид), который представляет собой аналог прамлинтида, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие альфа-метил аминокислоту в положении 23. В предпочтительных вариантах осуществления альфа-метил-аминокислота представляет собой α MePhe.

В предпочтительных вариантах осуществления любого аспекта, в котором полипептид (например, липидированный полипептид) содержит альфа-метил-аминокислоту (например, α MePhe) в положении 23, полипептид (например, липидированный полипептид) содержит любую из следующих комбинаций модификаций:

14E, 17R, 23 α MePhe;

Δ 1K, 14E, 17R, 23 α MePhe;

14Dab, 23 α MePhe, 31E;

17Aib, 23 α MePhe;

17R, 23 α MePhe, 31E;

23 α MePhe, 31E;

23 α MePhe, 31R или

23 α MePhe, 35R.

В одном аспекте представлен полипептид (например, липидированный полипептид), который представляет собой аналог прамлинтида, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие по меньшей мере два остатка Aib. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит Aib в по меньшей мере двух из положений 17 и 20-37. В особенно предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) содержит Aib в положениях 21, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34 и 35.

В предпочтительных вариантах осуществления любого аспекта, в котором полипептид (например, липидированный полипептид) содержит по меньшей мере два остатка Aib, полипептид (например, липидированный полипептид) содержит любую из следующих комбинаций модификаций:

14H, 17Aib, 21Aib, 31E;

17Aib, 21Aib;

17Aib, 21Aib, 37P;

17Aib, 26Aib;

17Aib, 27Aib;

17Aib, 28Aib;

17Aib, 29Aib;

17Aib, 31Aib;

17Aib, 32Aib;

17Aib, 33Aib;

17Aib, 34Aib;

17Aib, 35Aib;

17R, 21Aib, 31Aib;

17R, 21Aib, 35Aib;

21Aib, 26Aib;

21Aib, 27Aib;

21Aib, 28Aib;

21Aib, 31Aib;

21Aib, 33Aib;

21Aib, 34Aib;

21Aib, 35Aib;

21Aib, 36Aib; или

21Aib, 37Aib.

В одном аспекте представлен полипептид (например, липидированный полипептид), который представляет собой аналог прамлинтида, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие альфа-метил аминокислоту в положении 21. В предпочтительных вариантах осуществления альфа-метил-аминокислота представляет собой Aib.

В предпочтительных вариантах осуществления любого аспекта, в котором полипептид (например, липидированный полипептид) содержит альфа-метил-аминокислоту (например, Aib) в положении 21, полипептид (например, липидированный полипептид) содержит любую из следующих комбинаций модификаций:

14E, 21Aib;

14H, 17Aib, 21Aib, 31E;

14H, 21Aib, 35E;

14H, 21Aib;

16dL, 21Aib;

17Aib, 21Aib, 37P;

17Aib, 21Aib;

17E, 21Aib;

17R, 21Aib, 31Aib;

17R, 21Aib, 31E;

17R, 21Aib, 31R;

17R, 21Aib, 35Aib;

17R, 21Aib;

17S, 21Aib, 31H;

17S, 21Aib, 31P;

17S, 21Aib, 31R;

17S, 21Aib, 33P;

17S, 21Aib, 35P;

17S, 21Aib;

21Aib, 24Hyp, 25A, 28S

21Aib, 24P, 25A, 28S, 31Dab;

21Aib, 24P, 25A, 28S, 35Dab.

21Aib, 24P, 25A, 28S;

21Aib, 26Aib;

21Aib, 26dI;

21Aib, 27Aib;

21Aib, 27dL;

21Aib, 28Aib;
21Aib, 28dP;
21Aib, 31Aib;
21Aib, 31E;
21Aib, 31H;
21Aib, 31R; Δ1K
21Aib, 33Aib;
21Aib, 34Aib;
21Aib, 35Aib;
21Aib, 35E;
21Aib, 35R;
21Aib, 36Aib;
21Aib, 37Aib;
21Aib, 37P; или
21Aib.

В одном аспекте представлен полипептид (например, липидированный полипептид), который представляет собой аналог прамлинтида, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие альфа-метил-аминокислоту в положении 17. В предпочтительных вариантах осуществления альфа-метил-аминокислота представляет собой Aib.

В предпочтительных вариантах осуществления любого аспекта, в котором полипептид (например, липидированный полипептид) содержит альфа-метил-аминокислоту (например, Aib) в положении 17, полипептид (например, липидированный полипептид) содержит любую из следующих комбинаций модификаций:

14H, 17Aib;
-1G, -2G, 17Aib;
17Aib, 23αMePhe;
17Aib, 21Dab, 31E;
17Aib, 21Dab;
17Aib, 21Aib;
14H, 17Aib, 21Aib, 31E;
17Aib, 21Aib, 37P;
17Aib, 26Aib;
17Aib, 27Aib;
17Aib, 28Aib;
17Aib, 29Aib;

17Aib, 31Aib;

17Aib, 32Aib;

17Aib, 33Aib;

17Aib, 34Aib; или

17Aib, 35Aib.

Фармакокинетические показатели

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут характеризоваться благоприятными фармакокинетическими свойствами по сравнению с прамлинтидом. Например, полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут иметь удлиненный период полувыведения по сравнению с прамлинтидом.

Используемый в данном документе термин "период полувыведения" используется для обозначения времени, необходимого для снижения концентрации выделенного полипептида в плазме крови до 50% от ее исходного уровня. Способы определения периода полувыведения белков известны в данной области и описаны в примере 4.

Следует признать, что удлиненный период полувыведения является преимущественным, поскольку он позволяет вводить терапевтические белки в соответствии с безопасной и удобной схемой введения доз, например, в более низких дозах, которые можно вводить с меньшей частотой. Более того, достижение более низких доз может обеспечить дополнительные преимущества, такие как обеспечение улучшенного профиля безопасности. В противоположность этому прамлинтид требует частого и неудобного введения.

Авторы настоящего изобретения показали, что полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут характеризоваться периодом полувыведения, составляющим по меньшей мере 4 часа в крысиных моделях (см. пример 4). В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) характеризуется периодом полувыведения, составляющим по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 3 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов или по меньшей мере 14 часов в крысиных моделях. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) характеризуется периодом полувыведения, составляющим по меньшей мере 14 часов.

Снижение степени образования фибрилл

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут проявлять сниженную тенденцию к образованию фибрилл в фармацевтически приемлемых водных средах, в частности, при значениях pH в диапазоне от 4 до 7, по сравнению с липидированным прамлинтидом. В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) демонстрирует сниженную тенденцию к образованию фибрилл в фармацевтически приемлемых водных средах, в частности, при значениях pH в диапазоне от 4 до 7, по сравнению с прамлинтидом, который липидирован аналогичным способом, например, присоединен тот же липид, липид присоединен с помощью того же линкера и/или липид присоединен в том же положении. Иллюстративные липидированные молекулы прамлинтида приведены в таблице 1, например, под SEQ ID NO. 3, 4, 5, 6, 7, 112 и 113.

Соответственно, полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут быть пригодны для составления в кислой среде (например, pH 4) и в нейтральной или практически нейтральной среде (например, pH 7 или 7,4). Такие полипептиды (например, липидированные полипептиды) могут хорошо подходить для совместного составления, например, с инсулином, различными аналогами инсулина и/или другими терапевтическими (например, антидиабетическими средствами или средствами против ожирения) средствами, которые требуют нейтрального или практически нейтрального pH состава.

В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) не демонстрирует поддающегося обнаружению образования фибрилл через приблизительно 5 часов, через приблизительно 7 часов, через приблизительно 9 часов, через приблизительно 11 часов, через приблизительно 13 часов, через приблизительно 15 часов, через приблизительно 17 часов или через приблизительно 20 часов при pH 4 и 37°C, например, в условиях, описанных в примере 3.

В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) не демонстрирует поддающегося обнаружению образования фибрилл через приблизительно 48 часов, через приблизительно 72 часа, через приблизительно 96 часов, через приблизительно 108 часов, через приблизительно 120 часов, через приблизительно 132 часа или через приблизительно 144 часов при pH 4 и 37°C, например, в условиях, описанных в примере 3. В особенно предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) не демонстрирует поддающегося обнаружению образования фибрилл через 144 часа при pH 4 и 37°C, например, в условиях, описанных в примере 3.

В некоторых вариантах осуществления образование фибрилл обнаруживается по увеличению интенсивности флуоресценции в анализе образования фибрилл с тиюфлавином Т, например, как описано в примере 3.

В предпочтительных вариантах осуществления полипептиды (например, липидированные полипептиды) растворимы в концентрациях, необходимых для терапевтической эффективности. В некоторых вариантах осуществления липидированные полипептиды растворимы при концентрации по меньшей мере 1 мг/мл в условиях, описанных в примере 3.

Эффективность

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению являются агонистами рецепторов амилина, т. е. они способны связываться с одним или несколькими рецепторами или рецепторными комплексами, считающимися физиологическими рецепторами для человеческого амилина, и вызывать передачу сигнала от них. К ним относятся рецептор кальцитонина человека hCTR, а также комплексы, содержащие человеческий рецептор кальцитонина hCTR и по меньшей мере один из белков, модифицирующих активность человеческого рецептора, обозначенных hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3. Комплексы между hCTR и hRAMP1, hRAMP2 и hRAMP3 обозначаются hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3 (т. е. человеческие рецепторы амилина 1, 2 и 3) соответственно. В некоторых вариантах осуществления соединение считается агонистом рецептора амилина, если оно характеризуется агонистической активностью в отношении одного или более из hAMYR1, hAMYR2 и hAMYR3. Например, соединение может считаться агонистом рецептора амилина, если оно характеризуется агонистической активностью в отношении hAMYR3.

Способность индуцировать образование cAMP в результате связывания с соответствующим рецептором или комплексом рецепторов обычно рассматривается как показатель активности агониста. Другие внутриклеточные сигнальные пути или события также могут быть использованы в качестве индикаторов активности агониста рецептора амилина. Они могут включать высвобождение кальция, рекрутинг аррестина, интернализацию рецептора, активацию или инактивацию киназы, активацию липазы, высвобождение инозитолфосфата, высвобождение диацилглицерина или транслокацию ядерного транскрипционного фактора.

Значения EC50 могут быть использованы в качестве показателя активности агониста в отношении данного рецептора. Значение EC50 является показателем концентрации соединения, необходимой для достижения половины максимальной активности этого соединения в конкретном анализе, например, в анализе cAMP, как описано в примере 2. В

примере 2 авторы настоящего изобретения показали, что некоторые полипептиды (например, липидированные полипептиды), раскрытые в настоящем документе, демонстрируют большую или аналогичную селективность к hAM_{YR} по сравнению с hCTR, как и прамлинтид, согласно результатам измерения высвобождения cAMP при связывании с hAM_{YR} и hCTR. Прамлинтид проявляет по меньшей мере 10-кратную селективность к hAM_{YR} по сравнению с hCTR.

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут характеризоваться повышенной эффективностью, например, как агонисты рецепторов амилина, по сравнению с липидированным прамлинтидом.

В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) характеризуется по меньшей мере приблизительно 1-кратным повышением селективности к hAM_{YR} по сравнению с hCTR, необязательно по меньшей мере приблизительно 2-кратным, по меньшей мере приблизительно 4-кратным, по меньшей мере приблизительно 6-кратным, по меньшей мере приблизительно 8-кратным, по меньшей мере приблизительно 10-кратным, по меньшей мере приблизительно 12-кратным, по меньшей мере приблизительно 14-кратным, по меньшей мере приблизительно 16-кратным, по меньшей мере приблизительно 18-кратным, по меньшей мере приблизительно 20-кратным, по меньшей мере приблизительно 50-кратным, по меньшей мере приблизительно 75-кратным или по меньшей мере приблизительно 100-кратным повышением селективности к hAM_{YR} по сравнению с hCTR. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) характеризуется по меньшей мере приблизительно 10-кратным повышением селективности к hAM_{YR} по сравнению с hCTR.

В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) характеризуется примерно 12-20-кратным, примерно 14-18-кратным, необязательно примерно 16-кратным повышением селективности к hAM_{YR} по сравнению с hCTR.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид характеризуется EC₅₀, измеренным в условиях, описанных в примере 2 (т. е. в присутствии 0,1% бычьего сывороточного альбумина (BSA)), менее приблизительно 1,4 нМ, менее приблизительно 1,2 нМ, менее приблизительно 1 нМ, менее приблизительно 0,8 нМ, менее приблизительно 0,6 нМ, менее приблизительно 0,4 нМ, менее приблизительно 0,3 нМ или менее приблизительно 0,2 нМ.

Химическая стабильность

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут быть химически стабильными, например, они могут образовывать в составе

приемлемое процентное соотношение продуктов деградации, образующихся в течение определенного периода времени в результате химических путей, таких как дезамидирование, агрегация или окисление.

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут быть химически конъюгированы с белком или полимерным носителем лекарственного средства или составлены в усовершенствованной системе для доставки лекарственного средства, что повышает химическую стабильность, и/или физическую стабильность, и/или циркуляторное воздействие полипептида.

В некоторых аспектах представлен полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, где полипептид содержит любой из липидных линкеров, изложенных в таблице 2, и любую из модификаций последовательности, изложенных в таблице 3.

В некоторых аспектах представлен полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, где полипептид содержит липидный линкер и комбинации модификаций аминокислотной последовательности, изложенные в таблице 4.

Таблица 4. Липидированные полипептиды

I D	Липид	Линкер	Сайт ацилирова ния	Модификация последовательности по отношению к прамлинтиду
8	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	21Dab, 24P, 25A, 28S
9	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	21Aib, 24P, 25A, 28S
10	C18- дикарбоновая кислота	γ E	N-концевой	14E, 17R, 23 α MePhe, и Δ 1K
11	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	14E, 17R, 23 α MePhe
12	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	14E, 17R, 23 α MePhe

1 3	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	23 α MePhe
1 4	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	23 α MePhe
1 5	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	17R, 23 α MePhe, 31E
1 6	C18- дикарбоновая кислота	γ E	1K	17R, 23 α MePhe, 31E
1 7	C18- дикарбоновая кислота	γ E- (O2Oc)- (O2Oc)	1K	17R, 23 α MePhe, 31E
1 8	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	17R, 23 α MePhe, 31E
1 9	C18- дикарбоновая кислота	γ E	1K	17R, 23 α MePhe
2 0	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	17R, 23 α MePhe
2 1	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	23 α MePhe, 35R
2 2	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	20 α MeS
2 3	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	23 α MePhe, 31E

2 4	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	23 α MePhe, 31R
2 5	C18- дикарбоновая кислота	γ E	1K	23 α MePhe, 31R
2 6	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	17Aib, 23 α MePhe
2 7	C18- дикарбоновая кислота	γ E- γ E	1K	4I, 21Dab, 35R
2 8	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	21Dab, 31E
2 9	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	21Dab
3 0	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	17Aib, 21Dab, 31E
3 1	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	21Dab, 25Aib
3 2	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	14Dab, 23 α MePhe, 31E
3 3	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	14Dab
3 4	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	14Dab, 31E

3 5	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib
3 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21Aib
3 7	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17S, 21Aib
3 8	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	14E, 21Aib
3 9	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17E, 21Aib
4 0	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 31H
4 1	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 31E
4 2	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 35E
4 3	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17R, 21Aib, 31E
4 4	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	17R, 21Aib, 31E
4 5	C18- дикарбоновая кислота	γE- (O2Oс)- (O2Oс)	1K	17R, 21Aib, 31E

4 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	14H, 21Aib
4 7	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	14H, 21Aib, 35E
4 8	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	17R, 21Aib
4 9	C18- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	21Aib, 31E
5 0	C18- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	17R, 21Aib, 31E
5 1	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17S, 21Aib, 31H
5 2	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17S, 21Aib, 31R
5 3	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17S, 21Aib, 31P
5 4	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17S, 21Aib, 33P
5 5	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17S, 21Aib, 35P
5 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	21Aib

58	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 37P
59	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	21Aib, 27dL
60	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	21Aib, 28dP
61	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	21Aib, 26dI
62	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	16dL, 21Aib
63	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	21Aib, 31R
64	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	21Aib, 35R
65	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17R, 21Aib
66	C18- дикарбоновая кислота	γE-γE	-1K	17R, 21Aib
67	C18- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	21Aib, 31R
68	C18- дикарбоновая кислота	γE	N-концевой	21Aib, 31R; Δ1K

6 9	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 31R
7 0	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	-1K	21Aib, 31R
7 1	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 31R
7 2	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Aib, 35R
7 3	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 35R
7 4	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	-1K	21Aib, 35R
7 5	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	17R, 21Aib
7 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	17R, 21Aib, 31R
7 7	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	17R, 21Aib, 31R
7 8	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 26Aib
7 9	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 27Aib

80	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 31Aib
81	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 33Aib
82	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 35Aib
83	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 36Aib
84	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 34Aib
85	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 37Aib
86	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	14H, 17Aib, 21Aib, 31E
87	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21Aib, 37P
88	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	21Aib, 28Aib
89	C18- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	21Aib, 31Aib
90	C18- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	17R, 21Aib, 31Aib

9 1	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Aib, 35Aib
9 2	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	17R, 21Aib, 35Aib
9 4	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 26Aib
9 5	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 27Aib
9 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 28Aib
9 7	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 29Aib
9 8	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 31Aib
9 9	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 32Aib
1 0 0	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 33Aib
1 0 1	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 34Aib
1 0 2	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 35Aib

1 0 3	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	27dL
1 0 4	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	28dP
1 0 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	26Aib
1 0 7	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17R, 26Aib
1 0 8	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	27Aib
1 0 9	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	22Aib
1 1 0	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	24Aib
1 1 1	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	22H, 35E
1 1 4	C20- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	35R
1 1 5	C20- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	21P, 24P, 25A, 28S
1 1 6	C20- дикарбоновая кислота	γE-γE	1K	14E, 17R

1 1 7	C20- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Aib, 24P, 25A, 28S
1 1 8	C20- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	4I, 20I, 21A, 35R
1 1 9	C20- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	20P, 21P, 24P, 25A, 28S
1 2 0	C20- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	4A, 15W, 21P, 24P, 25A, 28S
1 2 1	C20- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Dab, 24Hyp, 25A, 28S
1 2 2	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Aib, 24P, 25A, 28S, 31Dab
1 2 3	C20- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Aib, 24P, 25A, 28S, 31Dab
1 2 4	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Aib, 24P, 25A, 28S, 35Dab
1 2 5	C20- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	21Aib, 24P, 25A, 28S, 35Dab
1 2 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21Dab
1 2 7	C18- дикарбоновая кислота	$\gamma E-\gamma E$	1K	17Aib

1 2 8	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	14E, 17Aib
1 2 9	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib
1 3 0	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	14E, 17Aib, 21H
1 3 1	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21H
1 3 2	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21P
1 3 3	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21S
1 3 4	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 31P
1 3 5	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 22H
1 3 6	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 37P
1 3 7	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21R
1 3 8	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21P, 31E

139	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 21P, 35E
140	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 31E
141	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 35R
142	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 35E
143	C18- дикарбоновая кислота	γE	-3K	-1G, -2G, 17Aib
144	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	14H, 17Aib
145	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 34H
146	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 31H, 35E
147	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 22H, 35E
148	C18- дикарбоновая кислота	γE	-1K	17Aib, 34P
149	C18- дикарбоновая кислота	γE	1K	17Aib

150	C18- дикарбоновая кислота	γ E	1K	17Aib, 21Dab
151	C18- дикарбоновая кислота	γ E	1K	17Aib, 27dL
152	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	17Aib, 26R
153	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	17Aib, 21K
154	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	17Aib, 21G
155	C18- дикарбоновая кислота	γ E	1K	17Aib, 31R
156	C18- дикарбоновая кислота	γ E	-1K	14Dab, 17Aib, 31E
157	C18- дикарбоновая кислота	Nil	N-концевой	21Aib, 31Aib
158	C18- дикарбоновая кислота	Nil	1K	21Aib, 31Aib

Способ

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению можно получать с помощью любого способа, известного в данной области техники. Получение полипептидов, таких как амилин или его аналоги, хорошо известно в данной области техники. Полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению можно получать посредством химического синтеза, например, твердофазного синтеза полипептидов с применением химии t-Вос или Fmoc, или других хорошо известных методик. Альтернативно их можно получать путем рекомбинантной экспрессии молекулы

нуклеиновой кислоты, кодирующей слитый полипептид, в клетке-хозяине. После синтеза полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению могут быть выделены или очищены.

Терапевтические способы

В других аспектах полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению представлены в фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать одно или несколько вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества известны из уровня техники, см., например, руководство Remington's Pharmaceutical Sciences (Joseph P. Remington, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA), которое включено в данный документ во всей своей полноте.

Настоящее изобретение охватывает виды терапии, которые предусматривают введение полипептидов (например, липидированных полипептидов) по настоящему изобретению животному, в частности млекопитающему, например человеку, для предупреждения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов, ассоциированных с заболеванием, нарушением или инфекцией.

Соответственно, полипептиды (например, липидированные полипептиды) или фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут применяться в терапии, например, для лечения заболевания или нарушения. Также представлен способ лечения заболевания или нарушения, предусматривающий введение субъекту или пациенту, нуждающимся в этом, терапевтически эффективного количества полипептидов (например, липидированных полипептидов) или фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Применение или способ могут предусматривать введение терапевтически эффективной схемы, которая характеризуется менее частыми введениями доз полипептидов (например, липидированных полипептидов) по настоящему изобретению, чем терапевтически эффективная схема введения доз прамлинтида.

Следует понимать, что полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предупреждения ожирения, метаболических заболеваний, таких как диабет (например, диабет 1 или 2 типа), и/или состояний, связанных с ожирением.

Соответственно, полипептиды (например, липидированные полипептиды) по настоящему изобретению можно применять в способе лечения ожирения, избыточной массы тела, патологического ожирения, ожирения перед хирургическим вмешательством, воспаления, связанного с ожирением, заболевания желчного пузыря, связанного с ожирением, приступа апноэ во сне и патологий дыхания, гиперлипидемии, дегенерации

хряща, остеоартрита или осложнений со стороны репродуктивной системы, связанных с ожирением или избыточной массой тела, таких как бесплодие у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества полипептида (например, липидированного полипептида).

Также представлен способ подавления или снижения набора массы тела, стимулирования потери массы тела, снижения потребления пищи и/или снижения избыточной массы тела, при этом способ предусматривает введение субъекту полипептида (например, липидированного полипептида) по настоящему изобретению.

Метаболические заболевания, которые можно лечить посредством полипептида (например, липидированного полипептида) по настоящему изобретению, включают диабет, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гестационный диабет, преддиабет, инсулинорезистентность, нарушенную толерантность к глюкозе (IGI), патологические состояния, связанные с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболические заболевания, в том числе метаболический синдром, или гипергликемию, например аномальную постпрандиальную гипергликемию.

В предпочтительных вариантах осуществления полипептиды (например, липидированные полипептиды) применяют для лечения диабета 1 типа или диабета 2 типа.

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения, подавления или снижения набора массы тела, стимулирования потери массы тела, снижения потребления пищи и/или снижения избыточной массы тела.

Полипептиды (например, липидированные полипептиды) или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предупреждения нарушения пищевого поведения, болезни Альцгеймера, печеночного стеатоза ("жирной печени"), почечной недостаточности, атеросклероза (например, атеросклероза), сердечно-сосудистого заболевания, макрососудистого заболевания, микрососудистого заболевания, диабетического сердца (в том числе диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности как осложнения диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульта, рака, демпинг-синдрома, гипертензии, например легочной гипертензии, или дислипидемии, например атерогенной дислипидемии, холецистита или синдрома короткой тонкой кишки.

Путь введения полипептидов (например, липидированных полипептидов) по настоящему изобретению или содержащих их фармацевтических композиций может быть, например, пероральным, парентеральным, ингаляционным или местным. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный

полипептид) или содержащую его фармацевтическую композицию вводят субъекту или пациенту парентерально. Используемый в данном документе термин "парентеральный" включает, например, внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное, ректальное или вагинальное введение. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) или содержащую его фармацевтическую композицию вводят субъекту или пациенту посредством инъекции, например, внутривенной, подкожной или внутримышечной. В особенно предпочтительных вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) или содержащую его фармацевтическую композицию вводят посредством подкожной инъекции. Введение посредством инъекции, такой как подкожная инъекция, обеспечивает преимущество лучшего комфорта для субъекта или пациента и возможность введения субъекту или пациенту вне больничных условий. В некоторых вариантах осуществления полипептид (например, липидированный полипептид) или содержащую его фармацевтическую композицию назначают для самостоятельного введения.

В некоторых вариантах осуществления субъект или пациент представляют собой млекопитающее, в частности человека.

В некоторых вариантах осуществления полипептид или фармацевтическую композицию вводят субъекту в комбинации с инсулином.

Изделия и наборы

В других аспектах настоящего изобретения представлено изделие, содержащее полипептиды (например, липидированные полипептиды) или фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

В еще других аспектах настоящего изобретения представлен набор, содержащее полипептиды (например, липидированные полипептиды) или фармацевтические композиции по настоящему изобретению. Набор может включать упаковку, содержащую полипептид (например, липидированный полипептид) или фармацевтическую композицию, необязательно с инструкциями. В некоторых вариантах осуществления полипептиды (например, липидированные полипептиды) или фармацевтические композиции по настоящему изобретению составлены в однодозовых флаконах или системе контейнер/укупорочный элемент (например, предварительно заполненном шприце). Необязательно с таким(-и) контейнером(-ами) может быть связано уведомление в форме, предписанной правительственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических или биологических продуктов, и такое уведомление отражает одобрение органом производства, применения или продажи для введения людям.

Если не определено иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение. В Singleton, et al., *DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY*, 20 ED., John Wiley and Sons, New York (1994) и Hale & Marham, *THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY*, Harper Perennial, NY (1991) специалист в данной области техники найдет общий глоссарий многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение не ограничено иллюстративными способами и материалами, раскрытыми в данном документе, и при реализации на практике или тестировании вариантов осуществления настоящего изобретения можно использовать любые способы и материалы, сходные с теми, которые описаны в данном документе, или эквивалентные им.

Если не указано иное, любые последовательности нуклеиновой кислоты записываются слева направо в ориентации 5'-3'; аминокислотные последовательности записываются слева направо в ориентации от аминоконца к карбоксиконцу соответственно.

Следует отметить, что используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают объекты во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на "средство" включает множество таких средств, и ссылка на "средство" включает ссылку на одно или несколько средств и их эквивалентов, которые известны специалистам в данной области техники, и так далее.

"Приблизительно" в целом может означать приемлемую степень погрешности для измеряемого количества с учетом характера или точности измерений. Иллюстративные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и более типично в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. Термин "приблизительно" в данном случае понимается как плюс или минус (\pm) 5%, необязательно \pm 4%, \pm 3%, \pm 2%, \pm 1%, \pm 0,5%, \pm 0,1% от числового значения числа, с которым он используется.

Варианты осуществления, описанные в данном документе как "содержащие" один или несколько признаков, также могут считаться как раскрытие соответствующих вариантов осуществления, "состоящих из" таких признаков.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регуляторным органом федерального правительства, или правительства штата, или перечисленный в Фармакопее США, Европейской Фармакопее или другой общепризнанной Фармакопее для применения у животных, и более конкретно у людей.

Концентрации, количества, объемы, процентные доли и другие числовые значения могут быть представлены в данном документе в формате диапазона. Также следует понимать, что такой формат диапазона применяют только для удобства и краткости, и его следует интерпретировать свободно, чтобы он включал не только числовые значения, четко упомянутые в качестве пределов диапазона, но также включал все отдельные числовые значения или поддиапазоны, охватываемые таким диапазоном, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон явно упоминались.

Вышеуказанные варианты осуществления следует понимать как иллюстративные примеры. Подразумеваются дополнительные варианты осуществления. Следует понимать, что любой признак, описанный в связи с любым вариантом осуществления, можно применять отдельно или в комбинации с другими описанными признаками и также можно применять в комбинации с одним или несколькими признаками любого другого из вариантов осуществления или любой комбинацией любых других вариантов осуществления. Кроме того, эквиваленты и модификации, не описанные выше, также можно использовать без отклонения от объема настоящего изобретения, который определен в прилагаемой формуле изобретения.

В контексте настоящего изобретения другие примеры и варианты полипептидов (например, липидированных полипептидов) и способов, описанных в данном документе, будут очевидны специалисту в данной области техники.

Другие примеры и варианты находятся в пределах объема настоящего изобретения, изложенного в прилагаемой формуле изобретения.

Каждый из всех документов, цитируемых в данном документе, полностью включен в данный документ посредством ссылки, в том числе все данные, таблицы, фигуры и текст, представленные в цитируемых документах.

Примеры

Пример 1. Получение липидированных пептидных аналогов прамлинтида

Липидированные пептидные аналоги прамлинтида синтезировали в виде С-концевых карбоксамидов с применением амидной МВНА смолы Ринка (с размером частиц 100-200 меш). Все пептиды получали посредством автоматизированного синтеза на микроволновом твердофазном синтезаторе пептидов Liberty Blue™ (CEM Corporation, NC, США) с использованием протоколов Fmoc/tBu. Для конденсации аминокислот в DMF и удаления защитной группы Fmoc с помощью пиперидина в DMF (20% об./об.) использовали протоколы, предоставленные производителем. Аспарагин, цистеин, глутамин и гистидин включали в качестве производных тритила боковой цепи (Trt). Лизин включали в качестве производного боковой цепи трет-бутилоксикарбонила (Boc). Серин, треонин и тирозин

встраивали в качестве сложных эфиров трет-бутила (tBu) с боковой цепью, а аспартат и глутамат в качестве сложных эфиров OtBu с боковой цепью. Аргинин встраивали в качестве боковой цепи 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонильного производного (Pbf).

Woc-Lys(Fmoc) встраивали, если требовалась последующая химическая модификация N-концевой боковой цепи лизина. После завершения удлинения пептидной цепи конденсацию альбумин-связывающего фрагмента, такого как липид, выполняли вручную, используя HATU в качестве конденсирующего реагента в присутствии DIPEA.

Пептиды отщепляли от твердой подложки путем обработки смесью TFA:TIS:EDT:тиоанизол:вода (90:2,5:2,5:2,5:2,5 об./об.) в течение 4 ч при перемешивании при комнатной температуре. После этого отщепленные смеси фильтровали, концентрировали *in vacuo*, осаждали и промывали диэтиловым эфиром, а твердые вещества выделяли посредством центрифугирования. Линейные неочищенные пептиды высушивали под потоком азота, растворяли в 20% MeCN в воде (об./об.) с 1% TFA (об./об.) и фильтровали. Неочищенные линейные пептиды очищали с использованием препаративной RP-HPLC на системе с бинарным насосом Varian SD-1 Prep Star, контролируя УФ-поглощение при 210 нм, с применением колонки со стационарной фазой Xbridge C18-A (19,0 x 250 мм, 5 микрон), элюируя линейным градиентом растворителя 25-70% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 25 мин.

Линейные очищенные пептиды циклизировали путем обработки йодом (1% масс./об. в метаноле) в течение 10 мин при комнатной температуре, а избыток йода восстанавливали путем обработки аскорбиновой кислотой (1% масс./об. в воде). Циклические неочищенные пептиды повторно очищали так, как описано выше. Очищенные фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали.

Определение характеристик очищенных пептидов посредством LC/MS выполняли на платформе Waters MassLynx 3100 с применением стационарной фазы XBridge C18 (4,6 x 100 мм, 3 микрона), элюируя линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 10 минут при 1,5 мл/мин при температуре окружающей среды. Анализируемые вещества выявляли как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI+). Определение аналитических характеристик посредством RP-HPLC выполняли на системе Agilent 1260 Infinity с применением стационарной фазы Agilent Polaris C8-A (4,6 x 100 мм, 3 микрона), элюируя линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) при 1,5 мл/мин в течение 15 минут при 40°C.

Пример 2. Активность *in vitro* липидированных пептидных аналогов прамлинтида в отношении клеток, экспрессирующих человеческие или крысиные рецепторы амилина или кальцитонина

Функциональную активность липидированных пептидных аналогов прамлинтида, такую как продуцирование cAMP, исследовали в линии клеток 1321N1 со стабильной рекомбинантной экспрессией человеческого рецептора кальцитонина (hCTR) или человеческого рецептора амилина (рецептор кальцитонина, совместно экспрессированный с белком, модифицирующим активность рецептора, RAMP3) (hAMYR3) или в клетках НЕК со стабильной рекомбинантной экспрессией крысиного рецептора кальцитонина (rat CTR) или крысиного рецептора амилина (рецептор кальцитонина, совместно экспрессированный с белком, модифицирующим активность рецептора, RAMP3) (Rat AMYR3).

Криоконсервированные клетки быстро оттаивали на водяной бане, суспендировали в буфере для анализа (0,1% BSA (Sigma № A3059) в HBSS (Sigma № H8264) с 25 mM HEPES, pH 7,4, и содержащем 0,5 mM IB MX (Sigma № 17018)) и отжимали при 240 x g в течение 5 минут. Клетки повторно суспендировали в буфере для анализа в оптимизированной концентрации, зависящей от партии (например, клетки hCTR при $0,125 \times 10^5$ клеток/мл, клетки hAMYR3 при $0,125 \times 10^5$ клеток/мл, крысиные клетки CTR при 1×10^5 клеток/мл, крысиные клетки AMYR3 при 2×10^5 клеток/мл).

Основной раствор исследуемого пептида готовили в DMSO и разбавляли в буфере для анализа с достижением указанных концентраций и переносили в двух повторностях в 384-луночный микротитровальный планшет для анализа (Corning № 3676). Клетки добавляли в планшет для анализа, инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут и измеряли уровень cAMP с использованием набора cAMP dynamic 2 HTRF (Cisbio, кат. номер 62AM4PEJ), следуя двухступенчатому протоколу в соответствии с рекомендациями производителя. Планшеты считывали на Envision (Perkin Elmer) с использованием длины волны возбуждения 320 нм и длин волны испускания 620 нм и 665 нм.

Данные преобразовывали в % Delta F, как описано в руководстве производителя, и анализировали как процент активации максимального эффекта амилина или кальцитонина с помощью 4-параметрической логистической подгонки для определения значений EC₅₀. Селективность пептида к hAMYR и hCTR определяли как соотношение значений EC₅₀ на двух рецепторах.

Все тестируемые соединения продемонстрировали поддающуюся измерению активность в hAMYR и hCTR. Предпочтительны аналоги, демонстрирующие >10-кратно повышенную селективность в отношении hAMYR по сравнению с hCTR.

Таблица 5. Активность *in vitro* липидированных аналогов прамлингида в отношении человеческих рецепторов амилина 3 и кальцитонина

Пептид	EC50 (нМ)		Соотношение
	hAMYR3	hCTR	
1	10	160	16
3	246	1353	5
4	248	7532	30
5	174	3605	21
6	68	310	5
7	173	2159	12
8	375	20228	54
9	320	13521	42
10	183	2728	15
11	177	3640	21
12	158	1224	8
13	196	2043	10
14	220	1350	6
15	522	5461	10
16	221	2018	9
17	365	7083	19
18	319	4686	15
19	278	4041	15
20	174	4593	26
21	136	3408	25
22	162	6539	40
23	238	589	2
24	127	1857	15
25	105	1248	12
26	409	2797	7
27	134	731	5
28	390	9142	23
29	243	8211	34
30	873	10549	12
31	349	1280	4

32	742	11149	15
33	598	15830	26
34	877	17733	20
35	259	14153	55
36	331	6394	19
37	249	1962	8
38	190	1049	6
39	1048	10362	10
40	228	3329	15
41	178	1184	7
42	470	2954	6
43	647	19046	29
44	284	6262	22
45	588	16891	29
46	109	362	3
47	218	468	2
48	126	5273	42
49	334	4142	12
50	349	18927	54
51	126	1645	13
52	89	1104	12
53	98	235	2
54	7587	1507	0,2
55	678	1874	3
56	70	493	7
58	71	65	1
59	157	809	5
60	96	1027	11
61	99	654	7
62	167	7249	43
63	76	375	5
64	149	1278	9
65	207	6400	31
66	418	7011	17

67	132	4006	30
68	192	1774	9
69	164	1572	10
70	235	5405	23
71	211	1385	7
72	227	4004	18
73	256	1821	7
74	356	4574	13
75	161	15998	99
76	209	22291	107
77	231	2520	11
78	288	3147	11
79	659	4799	7
80	407	2970	7
81	404	2764	7
82	514	4277	8
83	599	6342	11
84	118	401	3
85	806	3104	4
86	119	311	3
87	71	74	1
88	281	1172	4
89	447	8239	18
90	1056	15595	15
91	200	2357	12
92	341	44414	130
94	322	1903	6
95	691	1172	2
96	556	859	2
97	684	944	1
98	942	972	1
99	3798	1825	0,5
100	364	459	1
101	177	441	2

102	479	1630	3
103	161	1881	12
104	79	1816	23
106	473	3420	7
107	1071	26264	25
108	801	6808	8
109	82	176	2
110	204	541	3
111	403	1875	5
112	861	1335	2
113	1173	18495	16
114	1317	15796	12
115	703	7645	11
116	1207	9557	8
117	770	3190	4
118	417	792	2
119	1461	34657	24
120	1769	10717	6
121	1328	6074	5
122	655	6181	9
123	873	4793	5
124	1129	6633	6
125	1201	10197	8
126	445	8453	19
127	364	7127	19,6
128	118	568	4,8
129	553	5750	10,4
130	446	6686	15
131	737	15143	20,5
132	416	3848	9,3
133	378	2578	6,8
134	281	2223	7,9
135	296	345	1,2
136	122	101	0,8

137	238	1504	6,3
138	612	2506	4,1
139	285	1043	3,7
140	656	6046	9,2
141	414	3950	9,5
142	730	2270	3,1
143	592	6937	11,7
144	138	725	5,3
145	417	1876	4,5
146	2533	4874	1,9
147	802	1508	1,9
148	191	728	3,8
149	130	1200	9,2
150	179	4181	23,4
151	61	898	14,7
154	574	1540	2,7
155	329	3930	11,9
156	3749	83771	22,3

Таблица 6. Активность *in vitro* липидированных аналогов прамлингида в отношении крысиных рецепторов амилина 3 и кальцитонина

Пептид	EC50 (пМ)	
	Крысиный AMYR3	Крысиный CTR
1	0,4	70,0
3	2,9	186,0
8	25,6	19856,1
9	17,8	9724,4
10	12,1	2781,5
12	5,0	106,8
15	10,3	1821,8
18	16,5	3086,9
20	10,4	1854,2
24	17,7	754,9
35	5,9	514,1
38	5,1	20,3

40	12,0	782,1
41	8,2	924,8
43	14,5	3650,9
44	18,5	2237,3
48	4,8	2431,0
112	16,0	258,5
113	32,6	10375,7
114	12,2	4873,7
115	22,6	22552,0
116	23,7	9052,7
129	11,2	2869,2
140	19,5	1218,4
149	5,6	521,8

Пример 3. Анализ образования фибрилл с тиофлавином Т

Агрегация пептидов с образованием фибрилл является признаком физической нестабильности. Образование фибрилл в растворе представляет значительный риск для стабильности инъекционных пептидных лекарственных препаратов. Анализ образования фибрилл с тиофлавином Т (ThT) является полезным инструментом для оценки кинетики агрегации пептида или белка в условиях ускоренного старения и стрессовых условиях, который может быть использован для прогнозирования долгосрочной сохранности соединения в растворе.

ThT может селективно связывать фибриллы амилоида, и образующийся комплекс испускает сильный флуоресцентный сигнал при 482 нм при возбуждении при 450 нм (Anal Biochem. 1989 Mar;177(2):244-9). Отслеживание изменения сигнала флуоресценции является признанным способом исследования потенциала образования фибрилл пептидов и белков.

Основной раствор ThT (приобретенный у Sigma Aldrich) готовили путем растворения порошка ThT в воде Milli-Q и фильтровали с получением 0,25 мМ раствора. Концентрацию раствора измеряли при 412 нм, с использованием коэффициента экстинкции 36 мМ⁻¹см⁻¹. Тестируемые пептиды растворяли при 1 мг/мл в 25 мМ натрий-ацетатном буфере, рН 4,0.

100 мкл аликвоты раствора пептида и 5 мкл аликвоты раствора ThT вносили в черный 96-луночный планшет с прозрачным дном для флуоресцентного анализа. 5 повторностей каждого тестируемого образца помещали в один и тот же ряд планшета. Буфер помещали в контрольные лунки для коррекции базовой линии. Все пустые лунки заполняли водой для

предотвращения испарения. Планшет запечатывали алюминиевой фольгой, помещали в планшет-ридер для считывания флуоресценции и инкубировали в течение 6 дней при 37°C с периодическим встряхиванием на орбитальном шейкере при 500-750 об./мин. Интенсивность флуоресценции измеряли каждые 30 мин, используя возбуждение при 444 нм и испускание при 480 нм.

Потенциал образования фибрилл тестируемых пептидов определяли путем измерения среднего времени, необходимого для обнаружения увеличения интенсивности флуоресценции с коррекцией базовой линии. Время >144 ч указывает на отсутствие увеличения интенсивности флуоресценции относительно базовой линии в ходе эксперимента.

Конъюгирование прамлинтида с липидом (например, как в SEQ ID NO. 3, 4, 5, 6, 112, 113, повышает тенденцию к образованию фибрилл, что видно из таблицы 7.

Таблица 7. Анализ образования фибрилл Tht у литидированных аналогов прамлинтида

Пептид	Время, необходимое для обнаружения увеличения интенсивности флуоресценции (ч)
3	<5
4	<5
5	7
6	15
8	7
9	7
10	>144
11	>144
12	>144
13	25
15	>144
17	>144
18	>144
19	>144
20	>144
21	>144
24	>144
25	>144
28	45

33	>144
40	>144
44	>144
48	>144
66	>144
70	>144
80	>144
103	<5
104	<5
112	<5
113	<5
114	<5
115	<5
129	>144
156	>144

Пример 4. Определение фармакокинетических параметров при в/в и п/к введении у крыс Спрег-Доули

Целью фармакокинетических (ПК) исследований было определение фармакокинетического профиля в плазме крови липидированных пептидных аналогов прамлинтида у самцов крыс СД натошак после однократного внутривенного (в/в) и подкожного (п/к) введения. Для определения периода полувыведения ($T_{1/2}$) исследуемых пептидов проводили исследования ПК. $T_{1/2}$ описывает время, необходимое для того, чтобы максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) исследуемого вещества уменьшилась вдвое по сравнению с его концентрацией в стационарном состоянии в кровеносном русле.

Самцов крыс СД приобретали у компании Si Bei Fu Laboratory Animal Technology Co. Ltd (Китай). Возраст животных составлял 6-8 недель, масса тела 200-300 г на дату введения дозы. Животных содержали в условиях цикла 12-часов день / 12-часов ночь, и им вводили дозу натошак после ночного голодания. Массу тела животных регистрировали до введения дозы, через 24 часа и 48 часов после введения дозы. Животные имели свободный доступ к еде и воде, и потребление пищи ежедневно подсчитывали.

Исследуемые изделия вводили в дозе 20 нмоль/кг. Образцы крови отбирали у каждого животного из яремной вены. Временные точки отбора крови указаны ниже.

Образцы крови на одно тестируемое изделие;

Группа	Путь введения	Животные			Временные точки
		1	2	3	
1	В/в	1	2	3	0, 0,033, 0,1, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h
2	П/к	4	5	6	0, 0,033, 0,1, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 h

Образцы крови переносили в пробирку эппендорф с низкой степенью связывания поверхности с образцом, содержащую K_2EDTA . В каждой временной точке отбирали более 0,150 мл крови. Образцы крови центрифугировали при 4000 g в течение 5 минут при 4°C для получения плазмы крови. Образцы плазмы крови хранили замороженными при температуре $-75\pm 15^\circ C$ до проведения анализа.

Концентрации исследуемых изделий в образцах плазмы крови анализировали с использованием LC-MS/MS. Сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения LabSolution версии 5.89 (Shimadzu, Киото, Япония). Статистику данных проводили с помощью программы Excel 97-2003. Фармакокинетические параметры исследуемых изделий рассчитывали с применением некомпартментного подхода с помощью программы PhoenixTM WinNonlin[®]6.1.

Следующие фармакокинетические параметры рассчитывали, если возможно, на основе данных зависимости концентрации в плазме крови от времени:

- В/в введение: $T_{1/2}$, C_0 , AUC_{last} , AUC_{inf} , MRT_{inf} , Cl , V_{ss} , количество точек для регрессии.
- П/к введение: T_{max} , C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} , MRT_{inf} , F , количество точек для регрессии.

Таблица 8. Период полувыведения липидированных аналогов прамлинтида у крыс

ID	$T_{1/2}$ у крысы (ч)	
	В/В	П/К
3	14	-
4	12	12
5	10,5	9,4
6	9,5	17,6
8	4,2	6,2
9	5,9	7,8
10	10,1	8,8
12	9,2	9,7
15	10,4	11,5

18	12	13,6
19	6,6	9,3
20	10	10,8
21	8	8,1
24	9,4	10,5
25	6,9	8
35	5,4	8,1
36	7,2	11,6
38	6,6	9
40	7,4	8,1
41	8,3	10,1
43	9,3	10
44	8,9	11
48	5,6	8,1
64	6	5
65	6	9,3
66	9,4	12,2
69	6,3	8,5
70	10,3	12,5
80	9,7	9,9
112	11,8	19
113	11,2	18,2
114	13	21,6
115	14,9	20,3
117	9,8	12,9
129	10,3	9
140	10,6	12,9
149	6,9	9,3
155	7,7	8,9

Фармакокинетические исследования показывают, что период полувыведения в конечной фазе амилина у крыс составляет около 13 минут, а период полувыведения прамлинтида у человека составляет ~20-45 минут (Roth JD et. al. GLP-1R and amylin agonism in metabolic disease: complementary mechanisms and future opportunities. Br J Pharmacol. 2012;166(1):121-

136). Липидированные полипептиды демонстрируют заметное улучшение в удлинении $T_{1/2}$ в кровотоке по сравнению с прамлинтидом.

Пример 6. Исследование непосредственных эффектов на потребление пищи крысами

Самцов крыс Спрег-Доули получали от Taconic Denmark ApS в возрасте примерно 7 недель. Крысам имплантировали микрочип для идентификации, размещали по 4 в клетку с элементами обогащения, свободным доступом к пище и воде и предоставляли неделю на акклиматизацию, выполняя при этом неинвазивное определение характеристик. Крыс содержали в цикле 12:12 свет:темнота, который переключался в 13:00/1:00. Потребление пищи отслеживали с помощью системы HM2 (Lafayette Instrument), которая позволяет проводить мониторинг в домашней клетке. Когда каждая крыса заходит в туннель для кормления, инфракрасный луч прерывается, и имплантированный микрочип считывается. Полученные изменения в массе пищи затем присваиваются конкретному животному. Социальный порядок не оказал какое-либо влияние на общий характер и количества корма.

Крыс распределяли по группам в соответствии с массой тела в день -1 и накопленным за 24 часа потреблением пищи ($n = 7$ на группу). В день 0 крыс взвешивали, затем их не кормили в течение 6 часов. За 30 (тридцать) минут до повторной дачи пищи крысам подкожно (5 мл/кг) вводили 20 нмоль/кг тестируемого соединения или 60 нмоль/кг пептида 1 (прамлинтида), разбавленного в соответствующем носителе, после чего снова давали пищу и выключали свет. Автоматизированное потребление пищи отслеживали в течение последующих 3 дней, и крыс взвешивали один раз в день.

Потребление пищи каждой крысой разбивали на 1-часовые интервалы и интегрировали в систему управления данными GubraView компании Gubra. Данные о дискретном потреблении пищи экспортировались в MS Excel, на основании чего были получены данные о совокупном потреблении пищи. Затем данные о совокупном потреблении пищи переносили в GraphPad Prism (v8.0.1) для анализа питания в темный период суток.

Липидированные полипептиды заметно подавляли потребление пищи по сравнению с прамлинтидом.

Таблица 9. Влияние липидированных аналогов прамлинтида на потребление пищи у крыс без ожирения

Пептид	Совокупное потребление пищи (% потребления носителя)		
	12 ч	24 ч	48 ч
1	71,6	85,6	98,7

3	13,4	14,4	30,3
8	28,1	42,7	68,8
9	21,9	30,8	56,5
10	18,8	24,6	46,6
12	9,4	7,5	23,6
15	45,2	49,1	51
18	45,8	46,9	68,8
20	27	26,2	49,7
24	18,7	19,4	40,6
35	49,8	44,8	72
38	6,9	5,5	13,7
40	60,7	51,8	72,4
41	44,6	38,5	58,8
43	60,8	55,6	46,6
44	33,5	39,2	60,7
48	27,5	32,6	57,1
112	15,8	15,9	22,1
113	69,5	65,8	77,9
114	42,3	45,1	53,8
115	42,4	41,3	52,2
116	51,7	43,1	50,2
129	29	32,4	51
140	62,4	54,4	56,5
149	31	31,8	17,5

Формула изобретения

1. Полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность:

Хаа (-4) - Хаа (-3) - Хаа (-2) - Хаа (-1) - Хаа 1 - Cys 2 - Asn 3 - Хаа 4 - Ala 5 - Thr 6 - Cys 7 - Ala 8 - Thr 9 - Gln 10 - Arg 11 - Leu 12 - Ala 13 - Хаа 14 - Хаа 15 - Хаа 16 - Хаа 17 - His 18 - Ser 19 - Хаа 20 - Хаа 21 - Хаа 22 - Хаа 23 - Хаа 24 - Хаа 25 - Хаа 26 - Хаа 27 - Хаа 28 - Хаа 29 - Thr 30 - Хаа 31 - Хаа 32 - Хаа 33 - Хаа 34 - Хаа 35 - Хаа 36 - Хаа37 - амид [SEQ ID NO:2], где:

Хаа (-4) представляет собой Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа (-3) представляет собой Gly или отсутствует;

Хаа (-2) представляет собой Gly или отсутствует;

Хаа (-1) представляет собой Gly, (альбумин-связывающий фрагмент), Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа 1 представляет собой Lys, Lys(альбумин-связывающий фрагмент), (альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа 4 представляет собой Thr, Ile или Ala;

Хаа 14 представляет собой Asn, His, Glu, 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab) или альфа-метил-аминокислоту;

Хаа 15 представляет собой Phe или Trp;

Хаа 16 представляет собой Leu или D-Leu (dL);

Хаа 17 представляет собой Val, Ser, Glu, Arg, (2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (Hyp), Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, 2-амино-2-метилпропановую кислоту [Aib]);

Хаа 20 представляет собой Ser, Ile, Pro или альфа-метил-аминокислоту (например, (S)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановую кислоту [α MeSer]);

Хаа 21 представляет собой Asn, Dab, His, Pro, Ser, Arg, Lys, Gly или Glu, Ala, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 22 представляет собой Asn, His, Hyp, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 23 представляет собой Phe, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, (S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропановую кислоту [α MePhe]);

Хаа 24 представляет собой Gly, Pro, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 25 представляет собой Pro, Ala, Hyp или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 26 представляет собой Ile, *D*-Ile (dI), Arg, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 27 представляет собой Leu, dL, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 28 представляет собой Pro, *D*-Pro (dP), Ser, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 29 представляет собой Pro, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 31 представляет собой Asn, Glu, His, Arg, Pro, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 32 представляет собой Val, Нур, Dab или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 33 представляет собой Gly, Pro, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 34 представляет собой Ser, Pro, His, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 35 представляет собой Asn, Pro, Arg, Glu, Dab, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib);

Хаа 36 представляет собой Thr, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib); и

Хаа 37 представляет собой Tyr, Pro, Нур или альфа-метил-аминокислоту (например, Aib), и где полипептид содержит по меньшей мере один альбумин-связывающий фрагмент.

2. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где полипептид содержит Dab, Нур или альфа-метил-аминокислоту в по меньшей мере одном из положений 14, 17 или 20-37, где альфа-метил-аминокислота необязательно представляет собой Aib, α MePhe или α MeSer.

3. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где Хаа 14 представляет собой Dab.

4. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа 16 представляет собой dL.

5. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа 17 представляет собой альфа-метил-аминокислоту, необязательно Aib.

6. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа 20 представляет собой альфа-метил-аминокислоту, необязательно α MeS.

7. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа 21 представляет собой альфа-метил-аминокислоту, необязательно Aib.

8. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где Хаа 21 представляет собой Dab.

26. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа 35 представляет собой альфа-метил-аминокислоту, необязательно Aib.

27. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, где Хаа 35 представляет собой Dab.

28. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа 36 представляет собой альфа-метил-аминокислоту, необязательно Aib.

29. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа 37 представляет собой альфа-метил-аминокислоту, необязательно Aib.

30. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где полипептид содержит любую из следующих комбинаций аминокислотных модификаций:

-1G, -2G, 17Aib

4A, 15W, 21P, 24P, 25A, 28S

4I, 20I, 21A, 35R

4I, 21Dab, 35R

14Dab

14Dab, 17Aib, 31E

14Dab, 23 α MePhe, 21E

14Dab, 31E

14E, 17Aib

14E, 17Aib, 21H

14E, 17R

14E, 17R, 23 α MePhe

14E, 21Aib

14H, 17Aib

14H, 17Aib, 21Aib, 31E

14H, 21Aib

14H, 21Aib, 35E

16dL, 21Aib

17Aib

17Aib, 37P

17Aib, 21Aib

17Aib, 21Aib, 37P

17Aib, 21G

17Aib, 21H

17Aib, 21K
17Aib, 21P
17Aib, 21P, 31E
17Aib, 21P, 35E
17Aib, 21R
17Aib, 21S
17Aib, 21Dab
17Aib, 21Dab, 31E
17Aib, 22H
17Aib, 22H, 35E
17Aib, 23 α MePhe
17Aib, 26Aib
17Aib, 26R
17Aib, 27Aib
17Aib, 27dL
17Aib, 28Aib
17Aib, 29Aib
17Aib, 31Aib
17Aib, 31E
17Aib, 31H, 35E
17Aib, 31P
17Aib, 31R
17Aib, 32Aib
17Aib, 33Aib
17Aib, 34Aib
17Aib, 34H
17Aib, 34P
17Aib, 35Aib
17Aib, 35E
17Aib, 35R
17E, 21Aib
17R, 21Aib
17R, 21Aib, 31Aib
17R, 21Aib, 31E

17R, 21Aib, 31R

17R, 21Aib, 35Aib

17R, 23 α MePhe

17R, 23 α MePhe, 31E

17R, 26Aib

17S, 21Aib

17S, 21Aib, 31H

17S, 21Aib, 31P

17S, 21Aib, 31R

17S, 21Aib, 33P

17S, 21Aib, 35P

20 α MeSer

20P, 21P, 24P, 25A, 28S

21Aib

21Aib, 24P, 25A, 28S

21Aib, 24P, 25A, 28S, 31Dab

21Aib, 24P, 25A, 28S, 35Dab

21Aib, 26dI

21Aib, 26Aib

21Aib, 27Aib

21Aib, 27dL

21Aib, 28Aib

21Aib, 28dP

21Aib, 31Aib

21Aib, 31E

21Aib, 31H

21Aib, 31R

21Aib, 33Aib

21Aib, 34Aib

21Aib, 35Aib

21Aib, 35E

21Aib, 35R

21Aib, 36Aib

21Aib, 37Aib

21Aib, 37P

21Dab, 24Hyp, 25A, 28S

21Dab, 24P, 25A, 28S

21Dab, 25Aib

21Dab, 31E

21P, 24P, 25A, 28S

22Aib

22H, 35E

23 α MePhe

23 α MePhe, 31E

23 α MePhe, 31R

23 α MePhe, 35R

24Aib

26Aib

27Aib

27dL

28dP

35R

Δ 1K, 4I, 21Dab, 35R

Δ 1K, 14E, 17R, 23 α MePhe.

31. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где:

Хаа (-1) представляет собой (альбумин-связывающий фрагмент), Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа 4 представляет собой Thr;

Хаа 14 представляет собой Asn, Glu или Dab;

Хаа 15 представляет собой Phe;

Хаа 16 представляет собой Leu;

Хаа 17 представляет собой Val, Arg или Aib;

Хаа 20 представляет собой Ser;

Хаа 21 представляет собой Asn -

Хаа 22 представляет собой Asn;

Хаа 23 представляет собой Phe или α MePhe;

Хаа 24 представляет собой Gly;

Хаа 25 представляет собой Pro;
Хаа 26 представляет собой Ile;
Хаа 27 представляет собой Leu;
Хаа 28 представляет собой Pro;
Хаа 29 представляет собой Pro;
Хаа 31 представляет собой Asn, Glu или Arg;
Хаа 32 представляет собой Val;
Хаа 33 представляет собой Gly;
Хаа 34 представляет собой Ser и
Хаа 35 представляет собой Asn или Arg;
Хаа 36 представляет собой Thr и
Хаа 37 представляет собой Tyr.

32. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 31, где Хаа 23 представляет собой α MePhe.

33. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 31 или п. 32, где Хаа 14 представляет собой Glu.

34. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 31 или п. 32, где Хаа 14 представляет собой Dab.

35. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 31-34, где Хаа 17 представляет собой Arg.

36. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 31-34, где Хаа 17 представляет собой Aib.

37. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 31-36, где Хаа 31 представляет собой Glu.

38. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 31-36, где Хаа 31 представляет собой Arg.

39. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 31-38, где Хаа 35 представляет собой Arg.

40. Липидированный полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 31-39, где Хаа(1) отсутствует.

41. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где:

Хаа (-1) представляет собой Gly, Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или (альбумин-связывающий фрагмент);

Хаа 4 представляет собой Thr;

Хаа 14 представляет собой Asn или His;

Хаа 15 представляет собой Phe;
Хаа 16 представляет собой Leu;
Хаа 17 представляет собой Val, Arg или Aib;
Хаа 20 представляет собой Ser;
Хаа 21 представляет собой Asn, Dab или Aib;
Хаа 22 представляет собой Asn;
Хаа 23 представляет собой Phe или α MePhe;
Хаа 24 представляет собой Gly;
Хаа 25 представляет собой Pro;
Хаа 26 представляет собой Ile или Aib;
Хаа 27 представляет собой Leu или Aib;
Хаа 28 представляет собой Pro или Aib;
Хаа 29 представляет собой Pro или Aib;
Хаа 31 представляет собой Asn, Glu или Aib;
Хаа 32 представляет собой Val или Aib;
Хаа 33 представляет собой Gly или Aib;
Хаа 34 представляет собой Ser или Aib;
Хаа 35 представляет собой Asn или Aib;
Хаа 36 представляет собой Thr или Aib; и
Хаа 37 представляет собой Tyr, Pro или Aib,

где полипептид содержит по меньшей мере 2 остатка Aib.

42. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 41, где Хаа 17 представляет собой Aib.

43. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 42, где по меньшей мере один из Хаа 21, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34 или 35 представляет собой Aib.

44. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41-43, где Хаа 21 представляет собой Aib.

45. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41-44, где по меньшей мере один из Хаа 26, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36 или 37 представляет собой Aib.

46. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41-45, где Хаа 14 представляет собой His.

47. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 41 или пп. 43-46, где Хаа 17 представляет собой Arg.

48. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41-47, где Хаа 31 представляет собой Glu.

49. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41-47, где Хаа 31 представляет собой Aib.

50. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41-49, где Хаа 35 представляет собой Aib.

51. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 41-50, где Хаа 37 представляет собой Pro.

52. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где:

Хаа (-1) представляет собой Gly, Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или (альбумин-связывающий фрагмент);

Хаа 14 представляет собой Asn, Glu или His;

Хаа 15 представляет собой Phe;

Хаа 17 представляет собой Val, Ser, Glu, Arg или Aib;

Хаа 20 представляет собой Ser;

Хаа 21 представляет собой Asn или Aib;

Хаа 22 представляет собой Asn;

Хаа 23 представляет собой Phe;

Хаа 24 представляет собой Gly, Нур или Pro;

Хаа 25 представляет собой Pro или Ala;

Хаа 26 представляет собой Ile, dI или Aib;

Хаа 27 представляет собой Leu, dL или Aib;

Хаа 28 представляет собой Pro, dP, Ser или Aib;

Хаа 29 представляет собой Pro;

Хаа 32 представляет собой Val;

Хаа 33 представляет собой Gly, Pro или Aib;

Хаа 34 представляет собой Ser или Aib;

Хаа 35 представляет собой Asn, Pro, Arg, Glu, Dab или Aib;

Хаа 36 представляет собой Thr или Aib; и

Хаа 37 представляет собой Tyr, Pro или Aib.

53. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 52, где Хаа 21 представляет собой Aib.

54. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 52 или п. 53, где Хаа 17 представляет собой Aib.

55. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 52 или п. 53, где Хаа 17 представляет собой Arg.

56. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-55, где Хаа

24 представляет собой Pro.

57. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-56, где Хаа 25 представляет собой Ala.

58. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-57, где Хаа 28 представляет собой Ser.

59. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-58, где Хаа 31 представляет собой Glu.

60. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-58, где Хаа 31 представляет собой Arg.

61. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-58, где Хаа 31 представляет собой His.

62. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-58, где Хаа 31 представляет собой Aib.

63. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-62, где Хаа 35 представляет собой Aib.

64. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 52-62, где Хаа 35 представляет собой Arg.

65. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где:

Хаа (-1) представляет собой (альбумин-связывающий фрагмент), Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или отсутствует;

Хаа 4 представляет собой Thr;

Хаа 15 представляет собой Phe;

Хаа 16 представляет собой Leu;

Хаа 17 представляет собой Val или Aib;

Хаа 20 представляет собой Ser;

Хаа 21 представляет собой Asn, His, Pro, Ser, Arg, Dab, Lys или Gly;

Хаа 22 представляет собой Asn или His;

Хаа 23 представляет собой Phe;

Хаа 24 представляет собой Gly;

Хаа 25 представляет собой Pro;

Хаа 26 представляет собой Ile или Arg;

Хаа 27 представляет собой Leu или dL;

Хаа 28 представляет собой Pro;

Хаа 29 представляет собой Pro;

Хаа 31 представляет собой Asn, Glu, His, Arg или Pro;

Хаа 32 представляет собой Val;

Хаа 33 представляет собой Gly;

Хаа 34 представляет собой Ser, Pro или His;

Хаа 35 представляет собой Asn, Glu или Arg; Хаа 36 представляет собой Thr; и

Хаа 37 представляет собой Tyr.

66. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 65, где Хаа 17 представляет собой Aib.

67. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 65 или п. 66, где Хаа 14 представляет собой His.

68. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 65-67, где Хаа 21 представляет собой Dab.

69. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 65-71, где Хаа 31 представляет собой Glu.

70. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где Хаа (-4) представляет собой Lys(альбумин-связывающий фрагмент), Хаа (-1) представляет собой Lys(альбумин-связывающий фрагмент) или (альбумин-связывающий фрагмент), или Хаа 1 представляет собой Lys(альбумин-связывающий фрагмент).

71. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 70, где альбумин-связывающий фрагмент содержит липид, где липид необязательно выбран из C12-дикарбоновой кислоты, C14-дикарбоновой кислоты, C16-дикарбоновой кислоты, C17-дикарбоновой кислоты, C18-дикарбоновой кислоты, C19-дикарбоновой кислоты или C20-дикарбоновой кислоты.

72. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 71, где липид представляет собой C18-дикарбоновую кислоту или C20-дикарбоновую кислоту.

73. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где альбумин-связывающий фрагмент присоединен к аминокислотному остатку полипептида.

74. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 73, где альбумин-связывающий фрагмент присоединен к аминокислотному остатку посредством линкера.

75. Полипептид или фармацевтически приемлемая соль по п. 74, где линкер содержит остаток γ -Glu, где линкер необязательно содержит γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu-(O₂Oc)-(O₂Oc) или γ Glu-(PEG₂)-(PEG₂).

76. Полипептид, выбранный из группы, состоящей из следующего:

C18-дикарбоновая кислота- γ E-
 K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 C18-дикарбоновая кислота- γ E- γ E-GGG-
 K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(O2Oс-O2Oс- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(O2Oс-O2Oс- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)GGGK[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFPAILSPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGSNTY-амид,
 C18-дикарбоновая кислота- γ E-
 [CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLAEFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(O2Oс-O2Oс- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(α MePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,

К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSSNN(αMePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(αMePhe)GPILPPTNVGSRTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHS(αMeSer)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(αMePhe)GPILPPTEVGSNTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(αMePhe)GPILPPTRVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSSNN(αMePhe)GPILPPTRVGSNTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNN(αMePhe)GPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNIATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNN(αMePhe)GPILPPTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FLVHSSNNFGPILPPTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,

К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLAEFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLEHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTHVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSETY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид,
 К(O2Oс-O2Oс-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLAHFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLAHFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSETY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид,
 К(γE-γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTHVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTPVGSNTY-амид,

К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVPSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLSHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSPTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(dL)PPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(dP)PTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(dI)LPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANF(dL)VHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 (С18-дикарбоновая
 кислота-γЕ-
 [СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,

C18-дикарбоновая кислота- γ E-
 K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 K(γ E- γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTRVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNV(Aib)SNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSN(Aib)Y-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVG(Aib)NTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNT(Aib)-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLAHFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTTEVGSNTY-амид,
 K(γ E-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Aib)NFGPILPPTNVGSNTP-амид,

К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPIL(Aib)PTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLRHSS(Aib)NFGPILPPTNVGS(Aib)TY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFG(Aib)LPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPIL(Aib)PTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILP(Aib)TNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTN(Aib)GSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNV(Aib)SNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVG(Aib)NTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGS(Aib)TY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPI(dL)PPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPIL(dP)PTNVGSNTY-амид,

К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLSHSS(Dab)NFG(Aib)ILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLRHSSNFGP(Aib)LPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPI(Aib)PPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSN(Aib)FGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNNF(Aib)PILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNHFGPILPPTNVGSETY-амид,
 С20-дикарбоновая кислота-γЕ-
 К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 С20-дикарбоновая кислота-γЕ-О2Ос-О2Ос-
 К[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSSPNFPAILSPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLAEFLRHSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[СNIATC]ATQRLANFLVHSIANFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSPPNFPAILSPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[СNAATC]ATQRLANWLHSSPNFPAILSPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[СNTATC]ATQRLANFLVHSS(Dab)NFPAILSPPTNVGSNTY-амид,

К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NF(Hyp)AILSPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPT(Dab)VGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С20-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFPAILSPTNVGS(Dab)TY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLAEFL(Aib)HSSHNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSHNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSSNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTPVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTNVGSNTP-амид,
 К(γЕ-С18-дикарбоновая
 кислота)К[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSRNFGPILPPTNVGSNTY-амид,

К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSPNFGPILPPTNVGSETY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSRTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSETY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)GGK[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLAHFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGHNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTHVGSETY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNHFGPILPPTNVGSETY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGPNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSS(Dab)NFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPI(dL)PPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNNFGPRLPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSKNFGPILPPTNVGSNTY-амид,
 К(γE-C18-дикарбоновая
 кислота)K[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSGNFGPILPPTNVGSNTY-амид,

К(γ E-C18-дикарбоновая
кислота)[CNTATC]ATQRLANFL(Aib)HSSNFGPILPPTRVGSNTY-амид,
К(γ E-C18-дикарбоновая
кислота)K[CNTATC]ATQRLA(Dab)FL(Aib)HSSNFGPILPPTVGSNTY-амид,
(C18-дикарбоновая
кислота)K[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид,
K(C18-дикарбоновая
кислота)[CNTATC]ATQRLANFLVHSS(Aib)NFGPILPPT(Aib)VGSNTY-амид.

77. Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид или фармацевтически приемлемую соль по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

78. Способ лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающий введение полипептида или фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов или фармацевтической композиции по п. 77.

79. Способ по п. 78, где заболевание или нарушение представляет собой ожирение, метаболическое заболевание, состояние, связанное с ожирением, нарушение пищевого поведения, болезнь Альцгеймера, печеночный стеатоз ("жирная печень"), почечную недостаточность, атеросклероз (например, атеросклероз), сердечно-сосудистое заболевание, макрососудистое заболевание, микрососудистое заболевание, диабетическое сердце (в том числе диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических артерий или инсульт, рак, демпинг-синдром, гипертензию, например легочную гипертензию, или дислипидемию, например атерогенную дислипидемию, холецистит или синдром короткой тонкой кишки.

80. Способ по п. 79, где состояние, связанное с ожирением, представляет собой избыточную массу тела, патологическое ожирение, ожирение до хирургического вмешательства, воспаление, связанное с ожирением, заболевание желчного пузыря, связанное с ожирением, приступ апноэ во сне и патологии дыхания, гиперлипидемию, дегенерацию хряща, остеоартрит или осложнения со стороны репродуктивной системы, связанные с ожирением или избыточной массой тела, такие как бесплодие.

81. Способ по п. 79, где метаболическое заболевание представляет собой диабет, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гестационный диабет, преддиабет, инсулинорезистентность, нарушенную толерантность к глюкозе (IGT), патологические состояния, связанные с повышенными уровнями глюкозы в крови, метаболическое заболевание, в том числе метаболический синдром, или гипергликемию, например аномальную постпрандиальную

гипергликемию.

82. Способ по любому из пп. 78-81, где полипептид, фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством подкожной инъекции.

83. Способ по любому из пп. 78-82, где полипептид, фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию назначают субъекту для самостоятельного введения.

84. Способ получения полипептида по любому из пп. 1-76.

85. Способ по п. 84, предусматривающий синтез полипептида посредством твердофазной или жидкофазной методики и необязательно выделение и очистку конечного продукта.

86. Изделие, содержащее полипептид или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-76 или фармацевтическую композицию по п. 77.

87. Набор, содержащий полипептид или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-76 или фармацевтическую композицию по п. 77, необязательно дополнительно содержащий инструкции по применению.