

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046973**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.16

(51) Int. Cl. **A61K 38/26** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202291393

(22) Дата подачи заявки
2020.11.05

(54) **АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GLP-1 ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ**

(31) **19207501.8; 20186623.3**

(32) **2019.11.06; 2020.07.20**

(33) **EP**

(43) **2022.08.09**

(86) **PCT/EP2020/081087**

(87) **WO 2021/089678 2021.05.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВО НОРДИСК А/С (DK)

(72) Изобретатель:
**Фридрих Сара, Хансен Шарлотт
Кристин Тим, Кнудсен Лотте Бьерре,
Зехер Анна (DK)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) US-A1-2017112897
YAN YANG ET AL.: "Subcutaneous Administration of Liraglutide Ameliorates Alzheimer-Associated Tau Hyperphosphorylation in Rats with Type 2 Diabetes", JOURNAL OF ALZHEIMER'S DISEASE, vol. 37, no. 3, 24 September 2013 (2013-09-24), pages 637-648, XP055682486, NL, ISSN: 1387-2877, DOI: 10.3233/JAD-130491, Abstract, discussion

WATSON KATHLEEN T. ET AL.: "Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease", BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 356, 9 August 2018 (2018-08-09), pages 271-278, XP085492161, ISSN: 0166-4328, DOI: 10.1016/J.BBR.2018.08.006, the whole document

ANDRE F. BATISTA ET AL.: "The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease: Liraglutide protects memory, insulin receptors, and synapses", THE JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 245, no. 1, 2 April 2018 (2018-04-02), pages 85-100, XP055682460, ISSN: 0022-3417, DOI: 10.1002/path.5056, the whole document
WO-A1-2017112889

LIPING ZHANG ET AL.: "Semaglutide is Neuroprotective and Reduces [alpha]-Synuclein Levels in the Chronic MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease", JOURNAL OF PARKINSON'S DISEASE, vol. 9, no. 1, 5 February 2019 (2019-02-05), pages 157-171, XP055767444, NL, ISSN: 1877-7171, DOI: 10.3233/JPD-181503, Results
ZHANG LIPING ET AL.: "Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model", NEUROPEPTIDES, CHURCHILL LIVINGSTONE, GB, vol. 71, 11 July 2018 (2018-07-11), pages 70-80, XP085482793, ISSN: 0143-4179, DOI: 10.1016/J.NPEP.2018.07.003, Discussion

STEPHEN N. GOMPERS: "Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia", CONTINUUM - LIFELONG LEARNING IN NEUROLOGY: THE OFFICIAL CME JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, vol. 22, no. 2, Dementia, 1 April 2016 (2016-04-01), pages 435-463, XP055767450, US, ISSN: 1080-2371, DOI: 10.1212/CON.0000000000000309, the whole document

(57) Изобретение относится к улучшенным медицинским терапевтическим способам лечения всех форм и стадий деменции, включающим введение (i) агонистов рецептора GLP-1 субъектам с метаболическим синдромом или (ii) семаглутида.

046973 B1

046973 B1

Настоящее изобретение относится к агонистам рецептора GLP-1 для применения в лечении всех форм и стадий деменции.

Уровень техники

В настоящее время не существует вариантов лечения для активного предупреждения или замедления прогрессирования деменции, и за последние 20 лет не было одобрено новых фармакологических терапевтических средств для лечения деменции. По данным ВОЗ, около 50 миллионов человек в мире страдают деменцией, и, по прогнозам, к 2050 году это число утроится, при этом болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной формой деменции и может составлять 60-70% случаев. Интенсивные усилия до сих пор не позволили выявить какие-либо медицинские способы лечения, которые предупреждают, задерживают или модифицируют течение заболевания деменцией, в том числе недавние безуспешные испытания, направленные на снижение продуцирования или усиление клиренса амилоида- β . Таким образом, необходимы улучшенные фармакологические терапевтические средства для пациентов с деменцией. Важным вопросом без ответа является определение того, влияют ли агонисты рецептора GLP-1 на деменцию у людей.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенным медицинским терапевтическим способам лечения деменции, включающим введение агонистов рецептора GLP-1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет метаболический синдром, и указанный агонист рецептора GLP-1 включает GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1), необязательно предусматривающий одну или более замен, делеций, добавлений и/или модификаций.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения деменции, где указанный способ включает введение семаглутида субъекту, нуждающемуся в этом.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано время развития деменции при применении агонистов рецептора GLP-1 по сравнению с плацебо в объединенных RCT; согласно объединенным RCT деменция развилась у 15 пациентов, рандомизированных в отношении получения агониста рецептора GLP-1 (0,66 на 1000 пациенто-лет), и у 32 пациентов, рандомизированных в отношении получения плацебо (1,41 на 1000 пациенто-лет). GLP-1RA = агонисты рецептора GLP-1.

На фиг. 2 показаны коэффициенты рисков развития деменции при увеличении продолжительности воздействия агонистов рецептора GLP-1 и других противодиабетических способов лечения второй линии в общенациональной когорте на каждый 1 год. Регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса подвергали воздействию каждого способа лечения. Оценки обозначают коэффициент рисков для увеличения продолжительности воздействия на 1 год. Модели корректировали с учетом в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда, гипертонии, уровня образования и длительности диабета. Пол, возраст и календарную дату включали путем подбора.

На фиг. 3 показаны коэффициенты рисков развития деменции при увеличении продолжительности воздействия агонистов рецептора GLP-1 на каждый 1 год в зависимости от подгруппы в общенациональной когорте. Регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса подвергали воздействию GLP-1 в различных подгруппах. Оценки обозначают коэффициент рисков для увеличения продолжительности воздействия на 1 год. Модели корректировали с учетом в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда, гипертонии, уровня образования и длительности диабета. Пол, возраст и календарную дату включали путем подбора.

На фиг. 4 показана схема исследования, применяемая в отношении общенациональной когорты. *Первое противодиабетическое лечение второй линии = первое лечение с противодиабетическими средствами, не включающими метформин, соответствующий критериям = соответствующий критериям для когорты пациентов с диабетом, дата случая = дата постановки диагноза деменции с сопоставлением каждого случая с десятью контролями без деменции, 5-летнее окно воздействия до даты случая, когда оценивают продолжительность кумулятивного лечения диабета.

На фиг. 5A показаны коэффициенты рисков развития деменции при увеличении продолжительности воздействия агонистов рецептора GLP-1 и других противодиабетических способов лечения второй линии на каждый 1 год. Способы лечения в общенациональной когорте, за исключением последних 2 лет до даты случая. Регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса подвергали воздействию каждого способа лечения. Оценки обозначают коэффициент рисков для увеличения продолжительности воздействия на 1 год. Модели корректировали с учетом в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда, гипертонии, уровня образования и длительности диабета. Пол, возраст и календарную дату включали путем подбора.

На фиг. 5B показаны коэффициенты рисков развития деменции при увеличении продолжительности воздействия агонистов рецептора GLP-1 и других противодиабетических способов лечения второй линии в общенациональной когорте на каждый 1 год, где продолжительность диабета определяют как "время с момента первого лечения метформином или противодиабетического лечения второй линии".

Регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса подвергали воздействию каждого способа лечения. Оценки обозначают коэффициент рисков для увеличения продолжительности воздействия на 1 год. Модели корректировали с учетом в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда, гипертонии, уровня образования и длительности диабета. Пол, возраст и календарную дату включали путем подбора.

На фиг. 6А показаны коэффициенты рисков развития деменции при увеличении продолжительности воздействия агонистов рецептора GLP-1 на каждый 1 год, оцениваемые за 3, 5 и 10 лет до постановки диагноза деменции в общенациональной когорте. *Первичный анализ. Регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса подвергали воздействию агонистов рецептора GLP-1 и оценивали в течение 3-, 5- и 10-летнего окна воздействия до развития деменции. Оценки обозначают коэффициент рисков для увеличения продолжительности воздействия на 1 год. Модели корректировали с учетом в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда, гипертонии, уровня образования и длительности диабета. Пол, возраст и календарную дату включали путем подбора.

На фиг. 6В показан коэффициент рисков развития деменции при увеличении продолжительности воздействия агонистов рецептора GLP-1 на каждый 1 год в общенациональной когорте с поправкой на возраст, пол и календарную дату путем подбора. Регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса подвергали воздействию агонистов рецептора GLP-1. Оценка обозначает коэффициент рисков для увеличения продолжительности воздействия на 1 год. Модель корректировали по возрасту, полу и календарной дате путем подбора.

На фиг. 6С показан коэффициент рисков для конкурирующего риска летального исхода при увеличении продолжительности воздействия агониста рецептора GLP-1 на 1 год в общенациональной когорте. Регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса подвергали воздействию агонистов рецептора GLP-1. Оценка обозначает коэффициент рисков для увеличения продолжительности воздействия на 1 год. Модель корректировали с учетом в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда, гипертонии, уровня образования и длительности диабета. Пол, возраст и календарную дату включали путем подбора.

На фиг. 7 показано влияние на поведение чередования в Y-образном лабиринте у мышей SAMP8 введения семаглутида по сравнению со средой-носителем.

На фиг. 8 и 9 показано улучшение долговременной памяти у мышей SAMP8, измеренное в тесте пассивного избегания шага после введения семаглутида по сравнению со средой-носителем, и представлены задержка шага (фиг. 8) и задержка убегания (фиг. 9).

На фиг. 10 показано влияние семаглутида при индуцированном липополисахаридом (LPS) нейровоспалении, негенетической модели болезни Альцгеймера у грызунов, на микроглиальный маркер воспаления Iba1 в гиппокампе.

Описание

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что введение агонистов рецептора глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) снижало риск деменции у субъектов с метаболическим синдромом. Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что семаглутид улучшал состояние при деменции на животных моделях.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет метаболический синдром. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет одно или более показаний, выбранных из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, ожирения и гипертонии. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения деменции, где указанный способ включает введение семаглутида субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения риска развития деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет метаболический синдром. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения риска развития деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет одно или более показаний, выбранных из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, ожирения и гипертонии. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения риска развития деменции, где указанный способ включает введение семаглутида субъекту, нуждающемуся в этом.

Деменция проявляется с разными степенями тяжести. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "деменция" относится ко всем формам и стадиям континуума заболевания деменцией. В некоторых вариантах осуществления деменция выбрана из группы показаний, определяемых в ICD-11: деменция вследствие болезни Альцгеймера; деменция вследствие болезни Альцгеймера с ранним началом; аутосомно-доминантная деменция при болезни Альцгеймера с мутацией пресенилина 1; аутосомно-доминантная деменция при болезни Альцгеймера с мутацией пресенилина 2; аутосомно-доминантная деменция при болезни Альцгеймера с мутацией белка-предшественника ами-

лоида; деменция вследствие болезни Альцгеймера с поздним началом; деменция вследствие болезни Альцгеймера, смешанного типа, с цереброваскулярным заболеванием; деменция вследствие болезни Альцгеймера, смешанного типа, с другими несосудистыми этиологиями; подтипы неамнестической деменции при болезни Альцгеймера; неамнестическая деменция при болезни Альцгеймера, логопенический вариант; неамнестическая болезнь Альцгеймера, логопенический вариант с первичной прогрессирующей афазией; неамнестическая деменция при болезни Альцгеймера, визуально-пространственный вариант; неамнестическая болезнь Альцгеймера, визуально-пространственный вариант с атрофией заднего кортикального слоя; неамнестическая деменция при болезни Альцгеймера, лобный вариант; деменция при болезни Альцгеймера с психозом; деменция при болезни Альцгеймера с депрессией; деменция вследствие цереброваскулярного заболевания; сосудистая деменция геморрагического подтипа; сосудистая деменция ишемического подтипа; мультиинфарктная деменция; деменция при одиночном инфаркте в стратегической зоне; деменция вследствие подкорковой сосудистой энцефалопатии; деменция вследствие гипоксической энцефалопатии; деменция вследствие генетических причин; деменция вследствие васкулитов центральной нервной системы; деменция вследствие гипертонической энцефалопатии; деменция вследствие внутримозгового гипертонического кровоизлияния; деменция вследствие церебральной амилоидной ангиопатии; деменция вследствие болезни с тельцами Леви; фронтотемпоральная деменция; фронтотемпоральная деменция, поведенческий вариант; фронтотемпоральная деменция, языковой вариант; фронтотемпоральная деменция, вариант с нарушением беглости речи или аграмматический вариант; фронтотемпоральная деменция, семантический вариант; фронтотемпоральная деменция, логопенический вариант; фронтотемпоральная деменция с заболеванием двигательного нейрона; фронтотемпоральная деменция с семейной миопатией с включением тела с болезнью Пэджета костей; фронтотемпоральная деменция вследствие генетической мутации; фронтотемпоральная деменция вследствие мутации C9orf72; фронтотемпоральная деменция вследствие мутации MAPT; фронтотемпоральная деменция вследствие мутации VCP; фронтотемпоральная деменция вследствие мутации GRN; фронтотемпоральная деменция вследствие мутации CHMP2B; фронтотемпоральная деменция вследствие мутации FUS; фронтотемпоральная деменция вследствие мутации TARDBP; фронтотемпоральная деменция вследствие других или новых мутаций; деменция вследствие употребления психоактивных веществ, включая лекарственные препараты; деменция вследствие употребления алкоголя; деменция вследствие употребления седативных, гипнотических или анксиолитических средств; постгаллюциногенное расстройство восприятия; деменция вследствие употребления летучих ингалянтов; постлучевая деменция; деменция вследствие отравления угарным газом; деменция вследствие наркотической интоксикации; деменция или паркинсонизм вследствие токсичности марганца; деменция вследствие заболеваний, классифицированных в других источниках; деменция вследствие некоторых определенных дегенеративных заболеваний центральной нервной системы; деменция вследствие болезни Паркинсона; деменция вследствие болезни Хантингтона; деменция вследствие кортикобазальной дегенерации; деменция вследствие прогрессирующего супрануклеарного паралича; деменция вследствие болезни нейрофиламентных телец включения; деменция вследствие прогрессирующего подкоркового глиоза; деменция вследствие множественной системной атрофии; деменция вследствие спиноцеребеллярной атаксии; деменция вследствие нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге; деменция вследствие лейкоцистоза; деменция вследствие комплекса паркинсонизма-деменции Гуама; деменция вследствие некоторых определенных инфекционных заболеваний; деменция вследствие вируса иммунодефицита человека; деменция вследствие нейросифилиса; деменция вследствие герпетического энцефалита; деменция вследствие трипаносомоза; деменция вследствие нейроцистицеркоза; деменция вследствие болезни Лайма; деменция вследствие болезни Уиппла; деменция вследствие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии; некоторые определенные первичные дегенеративные типы деменции; деменция с образованием нейрофибриллярных клубочков; семейная множественная системная тауопатия; заболевание с аргирофильной зернистостью; деменция вследствие некоторых определенных заболеваний центральной нервной системы; деменция вследствие рассеянного склероза; деменция вследствие прионной болезни; деменция вследствие спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба; деменция вследствие вариантной болезни Крейтцфельда-Якоба; деменция вследствие семейной болезни Крейтцфельда-Якоба; деменция вследствие ятрогенной болезни Крейтцфельда-Якоба; деменция вследствие спорадической фатальной бессонницы; деменция вследствие фатальной семейной бессонницы; деменция вследствие синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера; деменция вследствие куру; деменция вследствие острого демиелинизирующего энцефаломиелита; деменция вследствие подострого склерозирующего панэнцефалита; деменция вследствие энцефалопатии Хашимото; деменция вследствие паранеопластического энцефалита; деменция вследствие аутоиммунного энцефалита; деменция вследствие первичного новообразования центральной нервной системы; деменция вследствие метастатической опухоли головного мозга; деменция вследствие эпилепсии; деменция вследствие гидроцефалии нормального давления; деменция вследствие метаболических нарушений в головном мозге; деменция вследствие травмы головы; деменция вследствие хронической субдуральной гематомы; деменция вследствие обструктивной гидроцефалии; деменция вследствие воздействия тяжелых металлов и других токсинов; деменция вследствие дефицита питательных веществ; деменция вследствие дефицита тиамина; деменция вследствие дефицита витамина B12;

деменция вследствие дефицита фолатов; деменция вследствие дефицита витамина Е; деменция вследствие дефицита железа; деменция вследствие дефицита других питательных веществ; деменция вследствие пеллагры; деменция вследствие метаболических аномалий; деменция вследствие гиперкальциемии; деменция вследствие приобретенного гипотиреоза; деменция вследствие болезни Вильсона; деменция вследствие диализа; деменция вследствие печеночной недостаточности; деменция вследствие почечной недостаточности; деменция вследствие хромосомных аномалий; деменция вследствие синдрома Дауна; деменция вследствие синдрома хрупкой X-хромосомы; деменция вследствие ревматологических заболеваний; деменция вследствие узелкового полиартериита; деменция вследствие системной красной волчанки; деменция вследствие болезни Бехчета; деменция вследствие некоторой определенной причины; поведенческие или психологические нарушения при деменции; психотические симптомы при деменции; симптомы расстройства настроения при деменции; симптомы тревожности при деменции; апатия при деменции; агитация или агрессия при деменции; расторможенность при деменции; блуждание при деменции; конечная стадия деменции; дегенеративная деменция; пресенильное психотическое психическое расстройство; параноидная деменция; пресенильная деменция, не уточненная иным образом; сенильная деменция и старческая деменция.

В некоторых вариантах осуществления деменция выбрана из группы, состоящей из легкого когнитивного расстройства, болезни Альцгеймера, смешанной деменции, сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви, фронтотемпоральной деменции, пресенильной деменции и сенильной деменции. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой континуум болезни Альцгеймера с легким когнитивным нарушением или легкой деменцией. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой легкое когнитивное расстройство, такое как легкое когнитивное расстройство типа болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой болезнь Альцгеймера, например доклиническую болезнь Альцгеймера, легкое когнитивное расстройство типа болезни Альцгеймера, семейную болезнь Альцгеймера с ранним началом или продромальную болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой легкое когнитивное расстройство типа болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой смешанную деменцию. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой сосудистую деменцию. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой деменцию с тельцами Леви. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой фронтотемпоральную деменцию. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой пресенильную деменцию. В некоторых вариантах осуществления деменция представляет собой сенильную деменцию.

В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "лечение" охватывает предупреждение, задержку, снижение риска развития, облегчение или излечение указанного медицинского показания. Лечение может быть симптоматическим лечением или модифицирующим заболевание лечением. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "лечение" относится к предупреждению указанного медицинского показания. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "лечение" относится к задержке (например, задержке проявления) указанного медицинского показания. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "лечение" относится к снижению риска развития указанного медицинского показания. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "лечение" относится к облегчению указанного медицинского показания. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "лечение" относится к излечению указанного медицинского показания.

Подпопуляция.

Субъектом, которому подлежит введение агонистов рецептора GLP-1 в соответствии с настоящим изобретением, может быть человек, такой как взрослый человек (также называемый взрослым). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет метаболический синдром. Используемый в данном документе термин "метаболический синдром" относится к одному или более показаниям, выбранным из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, ожирения и гипертонии. В некоторых вариантах осуществления "метаболический синдром" относится по меньшей мере к двум показаниям, выбранным из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, ожирения и гипертонии. В некоторых вариантах осуществления "метаболический синдром" относится к по меньшей мере трем показаниям, выбранным из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, ожирения и гипертонии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет преддиабет. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет диабет. В некоторых вариантах осуществления диабет представляет собой диабет 2 типа. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ожирение. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ожирение. В некоторых вариантах осуществления ожирение характеризуется ВМІ по меньшей мере 25 кг/м^2 , таким как по меньшей мере 27 кг/м^2 или по меньшей мере 30 кг/м^2 . В некоторых вариантах осуществления субъект имеет гипертонию. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание включает одно или более из ишемической болезни сердца (например, стенокардии и инфаркта миокарда), инсульта, сердечной

недостаточности, гипертонической болезни сердца, ревматической болезни сердца, кардиомиопатии, аномальных ритмов сердца, врожденного заболевания сердца, вальвулярной болезни сердца, кардита, аневризмы аорты, болезни периферических артерий, тромбозомболической болезни и венозного тромбоза. В некоторых вариантах осуществления субъекту ранее вводили инсулин.

Агонисты рецептора GLP-1.

Используемый в данном документе термин "агонист рецептора GLP-1" относится к соединению, которое полностью или частично активирует человеческий рецептор GLP-1. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 для применения в настоящем изобретении представляет собой ацилированный агонист рецептора GLP-1.

Термин "ацилированный", используемый в отношении агонистов рецептора GLP-1, относится к агонисту рецептора GLP-1, к которому ковалентно присоединен по меньшей мере один заместитель, включающий липофильный фрагмент, такой как жирная кислота или жирный диацид. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает жирную кислоту или двухосновную жирную кислоту. В некоторых вариантах осуществления термин агонист рецептора GLP-1, а также конкретные агонисты рецептора GLP-1, описанные в данном документе, также охватывает их солевые формы.

Отсюда следует, что агонист рецептора GLP-1 должен проявлять "активность GLP-1", что означает способность соединения, т. е. агониста рецептора GLP-1, связываться с рецептором GLP-1 и инициировать путь передачи сигнала, приводящий к инсулинотропному действию или другим физиологическим эффектам, как это известно из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления "агонист рецептора GLP-1" связывается с рецептором GLP-1, например, с константой аффинности (K_D) или активирует рецептор с эффективностью (EC_{50}), составляющими меньше 1 мкМ, например меньше 100 нМ, как измерено с помощью способов, известных из уровня техники (см., например, WO 98/08871), и проявляет инсулинотропную активность, где инсулинотропная активность может быть измерена в *in vivo* или *in vitro* анализах, известных рядовым специалистам в данной области. Например, агонист рецептора GLP-1 можно вводить животному с повышенным уровнем глюкозы в крови (например, полученному с применением внутривенного теста на толерантность к глюкозе (IVGTT)). Специалист в данной области будет способен определить подходящую дозу глюкозы и подходящую схему сбора образцов крови для IVGTT (например, в зависимости от биологического вида животного) и измерять концентрацию инсулина в плазме крови с течением времени. Подходящие анализы были описаны, например, в WO 2015/155151.

Термин "полу-максимальная эффективная концентрация (EC_{50})", как правило, относится к концентрации, которая индуцирует ответ, находящийся посередине между исходным уровнем и максимумом, исходя из кривой зависимости от дозы. EC_{50} применяют в качестве меры эффективности соединения, и она представляет собой концентрацию, при которой наблюдается 50% от его максимального эффекта. Вследствие альбумин-связывающих эффектов агонистов рецептора GLP-1, содержащих заместитель, описанных в данном документе, важно обратить внимание на то, включает ли анализ человеческий сывороточный альбумин или нет.

In vitro эффективность агониста рецептора GLP-1 можно определять, как описано в WO 2015/155151, пример 29, анализ без сывороточного альбумина человека (HSA) и определять EC_{50} . Чем ниже значение EC_{50} , тем выше эффективность. В некоторых вариантах осуществления определенная эффективность (EC_{50}) (анализ без HSA) составляет 5-1000 пМ, как, например, 10-750 пМ, 10-500 пМ или 10-200 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} (анализ без HSA) составляет не более 500 пМ, как, например, не более 300 пМ, как, например, не более 200 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} (анализ без HSA) является сравнимой с таковой у человеческого GLP-1(7-37). В некоторых вариантах осуществления EC_{50} (анализ без HSA) составляет не более 50 пМ. В таком дополнительном варианте осуществления EC_{50} составляет не более 40 пМ, как, например, не более 30 пМ, как, например, не более 20 пМ, как, например, не более 10 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} составляет приблизительно 10 пМ.

Также, или в качестве альтернативы, связывание агониста рецептора GLP-1 с альбумином можно измерять с использованием анализа эффективности *in vitro* из примера 29 в WO2015/155151, включая HSA. Повышение активности *in vitro*, значения EC_{50} , в присутствии сывороточного альбумина отражает аффинность к сывороточному альбумину. В некоторых вариантах осуществления определяемая эффективность (EC_{50}) (с 1% HSA) составляет 5-1000 пМ, например 100-750 пМ, 200-500 пМ или 100-400 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} (с 1% HSA) составляет не более 750 пМ, например не более 500 пМ, например не более 400 пМ, например не более 300 или, например, не более 250 пМ.

При необходимости можно рассчитать кратное изменение относительно известного агониста рецептора GLP-1 в виде EC_{50} (тестируемого соединения)/ EC_{50} (известного соединения), и, если данное соотношение составляет 0,5-1,5 или 0,8-1,2, считается, что эффективности являются эквивалентными. В некоторых вариантах осуществления эффективность, EC_{50} (анализ без HSA), эквивалентна эффективности лираглутида. В некоторых вариантах осуществления эффективность, EC_{50} (анализ без HSA), эквивалентна эффективности семаглутида. В некоторых вариантах осуществления эффективность, EC_{50} (с 1% HSA), эквивалентна эффективности лираглутида. В некоторых вариантах осуществления эффективность, EC_{50} (с 1% HSA), эквивалентна эффективности семаглутида.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 предусматривает одну или более замен, делеций, добавок и/или модификаций. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой ковалентно присоединенный заместитель. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает пептид, который представляет собой человеческий GLP-1 (GLP-1(7-37)) или его вариант. Человеческий GLP-1, также называемый в данном документе "GLP-1(7-37)", имеет последовательность HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления термин "вариант" относится к соединению, которое предусматривает одну или более аминокислотных замен, делеций, добавлений и/или модификаций. Такое добавление или удаление аминокислотных остатков может происходить на N-конце пептида и/или на C-конце пептида. В некоторых вариантах осуществления для описания агониста рецептора GLP-1 применяют простую номенклатуру, например [Aib8]GLP-1(7-37) обозначает агонист рецептора GLP-1(7-37), в котором встречающийся в природе Ala в положении 8 был заменен Aib. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 12 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 10 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 9 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 8 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 7 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 6 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 5 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 4 аминокислоты, которые были изменены, например, путем замены, делеции, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 3 аминокислоты, которые были изменены, например, путем замены, делеции, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает максимум 2 аминокислоты, которые были изменены, например, путем замены, делеции, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1). Если не указано иное, то GLP-1 содержит только L-аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 характеризуется по меньшей мере 60, 65, 70, 80 или 90% идентичностью последовательности с GLP-1(7-37) по всей длине GLP-1(7-37). В качестве примера способа определения идентичности последовательности у двух соединений два пептида [Aib8]GLP-1(7-37) и GLP-1(7-37) подвергают выравниванию. Идентичность последовательности [Aib8]GLP-1(7-37) относительно GLP-1(7-37) указывают как число выровненных идентичных остатков минус число отличающихся остатков, деленное на общее число остатков в GLP-1(7-37). Соответственно, в указанном примере идентичность последовательности составляет (31-1)/31.

В некоторых вариантах осуществления на C-конце агониста рецептора GLP-1 находится амидная группа. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой GLP-1(7-37) или GLP-1(7-36)-амид.

Для продления эффекта агониста рецептора GLP-1 предпочтительно, чтобы агонист рецептора GLP-1 характеризовался увеличенным периодом полувыведения. Период полувыведения может быть определен с помощью способа, известного из уровня техники, на подходящей модели, такой как самцы крыс Sprague Dawley или мини-свиньи, как описано в WO 2012/140117. Период полувыведения у крыс можно определить, как в примере 39, а период полувыведения у мини-свиней можно определить, как в примере 37 в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 в соответствии с настоящим изобретением характеризуется периодом полувыведения у крысы, превышающим 2 ч. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 в соответствии с настоящим изобретением характеризуется периодом полувыведения у крысы, составляющим более 4 ч, как, например, более 6 ч, как, например, более 8 ч, как, например, более 10 ч, как, например, более 12 ч или, как, например, более 15 ч.

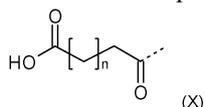
В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 в соответствии с настоящим изобретением характеризуется периодом полувыведения у мини-свиньи, превышающим 24 ч. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 в соответствии с настоящим изобретением характеризуется периодом полувыведения у минисвиньи, составляющим больше 30 ч, как, например, больше 36 ч, как, например, больше 42 ч, как, например, больше 48 ч, как, например, больше 54 ч или, как, на-

пример, больше 60 ч.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 имеет молекулярную массу не более 12000, например, как, например, не более 7500 Да, как, например, не более 5000 Да. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 имеет молярную массу не более 10000 г/моль, как, например, не более 8000 г/моль, как, например, не более 6000 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает один или два заместителя, которые ковалентно присоединены к пептиду, и где указанный заместитель включает липофильный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает жирную кислоту или двухосновную жирную кислоту. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает жирную C₁₆-, C₁₈- или C₂₀-кислоту. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает двухосновную жирную C₁₆-, C₁₈- или C₂₀-кислоту.

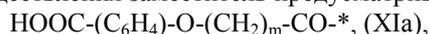
В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (X)



где n равняется по меньшей мере 13, как, например, n равняется 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19.

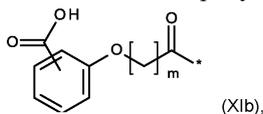
В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (X), где n находится в диапазоне от 13 до 19, как, например, в диапазоне от 13 до 17. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (X), где n равняется 13, 15 или 17. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (X), где n равняется 13. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (X), где n равняется 15. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (X), где n равняется 17.

В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (XIa)



где m представляет собой целое число в диапазоне 6-14.

В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (XIb)



где карбоксигруппа находится в положении 2, 3 или 4 группы (C₆H₄) и где m представляет собой целое число в диапазоне 8-11.

В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (XIa) или формулу (XIb), где m находится в диапазоне от 6 до 14, как, например, в диапазоне от 8 до 11. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (XIa) или формулу (XIb), где m равняется 8, 10 или 12. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (XIa) или формулу (XIb), где m равняется 9. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает формулу (XIa) или формулу (XIb), где m равняется 11.

В некоторых вариантах осуществления заместитель включает линкер (также называемый спейсер), расположенный проксимально в указанном заместителе к точке присоединения между указанным заместителем и пептидом в агонисте рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления заместитель включает линкер, расположенный проксимально в указанном заместителе к точке присоединения между указанным заместителем и пептидом в указанном агонисте рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает одну или более 8-амино-3,6-диоксаоктановых кислот (OEG), как, например, две OEG. Одна или более OEG могут представлять собой линкер.

В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}-этоксис)ацетил].

В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}-этоксис)ацетил].

В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(транс-4-[(19-карбоксинонадеканоил-амино)метил]циклогексанкарбонил}амино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]этоксис}-этоксис)ацетил].

В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой {2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-карбокси-4-[10-(4-карбоксифеноксидеканоиламино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]-этоксис}этоксис)ацетил].

В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой {2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-карбокси-4-[10-(4-карбоксифеноксидеканоиламино)бутириламино]этоксис}этоксис)ацетиламино]-этоксис}этоксис)ацетил].

В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-[10-(4-карбоксофеноксидеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]-этокси]этокси]ацетил].

В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает сывороточный альбумин, такой как человеческий сывороточный альбумин. В некоторых вариантах осуществления заместитель предусматривает домен или фрагмент иммуноглобулина, такой как Fc-домен или модифицированный Fc-домен IgG4.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 выбран из группы, состоящей из лираглутида, семаглутида, соединения А и соединения В. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой лираглутид. Лираглутид является агонистом рецептора GLP-1 Arg34,Lys26-(N-эпсилон-(гамма-L-глутамил(N-альфа-гексадеканоил)))-GLP-1(7-37). Лираглутид можно получать согласно раскрытому в примере 37 в WO 98/08871.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид. Семаглутид является агонистом рецептора GLP-1 N^{ε26}-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-карбоксо-4-(17-карбоксогептадеканоиламино)бутириламино}этокси}этокси)ацетиламино]этокси}этокси)ацетил]-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37). Семаглутид можно получать согласно раскрытому в примере 4 в WO 2006/097537.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой соединение А, которое является диацилированным [Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37), которое показано в примере 2 в WO 2011/080103, и называется N^{ε26}-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-карбоксо-4-[10-(4-карбоксофеноксидеканоиламино)бутириламино}этокси]этокси]ацетиламино}этокси)этокси]ацетил}, N^{ε37}-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-карбоксо-4-[10-(4-карбоксофеноксидеканоиламино)бутириламино}этокси]этокси]-ацетиламино}этокси)этокси]ацетил]-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-пептид.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой соединение В, которое является диацилированным [Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Glu30,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-пептидил-Glu-Gly, которое показано в примере 31 в WO 2012/140117, и называется N^{ε27}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-[10-(4-карбоксофеноксидеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]-амино]этокси]этокси]ацетил}, N^{ε36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-карбоксо-4-[10-(4-карбоксофеноксидеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Glu30,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-пептидил-Glu-Gly.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой дулаглутид или албиглутид.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представлен в форме его фармацевтически приемлемых соли, амида или сложного эфира. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 включает один или более фармацевтически приемлемых противоионов.

Фармацевтическая композиция.

Агонист рецептора GLP-1 можно вводить в форме фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может быть представлена в жидкой или твердой форме.

Парентеральное введение.

Фармацевтическая композиция может содержать агонист рецептора GLP-1 в концентрации от 0,1 до 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает 0,01-50 мг/мл, или 0,01-20 мг/мл, или 0,01-10 мг/мл агониста рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает 0,1-20 мг/мл агониста рецептора GLP-1.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, например, выбранных из группы, состоящей из буферной системы, консерванта, средства регуляции тоничности, хелатообразующего средства, стабилизатора и поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как одно или более, выбранные из группы, состоящей из буфера, средства для обеспечения изотоничности и консерванта. Составление фармацевтически активных ингредиентов с различными вспомогательными веществами известно из уровня техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (например, 19-е издание (1995) и любое из более поздних изданий).

Термин "вспомогательное вещество" в широком смысле относится к любому компоненту, отличному от активного(ых) терапевтического(их) ингредиента(ов), например агониста рецептора GLP-1. Вспомогательное вещество может представлять собой инертное вещество, неактивное вещество и/или неактивное с лечебной точки зрения вещество.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН в диапазоне 7,0-10,0, как, например, 7,0-9,5 или 7,2-9,5. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН в диапазоне 7,0-8,5, как, например, 7,0-7,8 или 7,8-8,2. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН 7,4. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН 8,15. В некоторых вариантах осуществ-

ствления фармацевтическая композиция содержит фосфатный буфер, такой как буфер на основе фосфата натрия, например гидрофосфата натрия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит средство для обеспечения изотоничности, такое как пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит консервант, такой как фенол.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме раствора или суспензии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой водную композицию, такую как водный раствор или водная суспензия. Термин "водная композиция" определяют как композицию, содержащую по меньшей мере 50% мас./мас. воды. Аналогичным образом, термин "водный раствор" определяют как раствор, содержащий по меньшей мере 50% мас./мас. воды, а термин "водная суспензия" определяют как суспензию, содержащую по меньшей мере 50% мас./мас. воды. Водная композиция может содержать по меньшей мере 50% мас./масю, воды, или по меньшей мере 60, 70, 80 или даже по меньшей мере 90% мас./мас. воды.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 0,1-20 мг/мл агониста рецептора GLP-1, приблизительно 2-15 мМ фосфатного буфера, приблизительно 2-25 мг/мл пропиленгликоля и характеризующейся рН в диапазоне 7,0-9,0. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 0,1-20 мг/мл агониста рецептора GLP-1, приблизительно 2-15 мМ фосфатного буфера, приблизительно 2-25 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 1-18 мг/мл фенола и характеризующейся рН в диапазоне 7,0-9,0. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 (например, семаглутид) вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,34 мг/мл агониста рецептора GLP-1 (например, семаглутида), приблизительно 1,42 мг/мл гидрофосфата натрия дигидрата, приблизительно 14,0 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 5,5 мг/мл фенола и характеризующейся рН приблизительно 7,4. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 (например, семаглутид) вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей 1,34 мг/мл агониста рецептора GLP-1, 1,42 мг/мл гидрофосфата натрия дигидрата, 14,0 мг/мл пропиленгликоля, 5,5 мг/мл фенола и характеризующейся рН 7,4. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 (например, лираглутид) вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей агонист рецептора GLP-1 (например, 3-8 мг/мл), гидрофосфат натрия дигидрат, пропиленгликоль, фенол и характеризующейся рН приблизительно 8,0-8,3. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 (например, лираглутид) вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей агонист рецептора GLP-1 (например, приблизительно 6,0 мг/мл), гидрофосфат натрия дигидрат, пропиленгликоль, фенол и характеризующейся рН приблизительно 8,15.

Пероральное введение.

Твердая композиция может представлять собой твердую композицию, подходящую для введения пероральным путем, как далее описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Используемый в данном документе термин "вспомогательное вещество" в широком смысле относится к любому компоненту, отличному от активного(ых) терапевтического(их) ингредиента(ов) или активного(ых) фармацевтического(их) ингредиента(ов) (API). Вспомогательное вещество может представлять собой фармацевтически инертное вещество, неактивное вещество и/или вещество, неактивное с терапевтической или медицинской точки зрения. Вспомогательное вещество может служить для различных целей, например в качестве носителя, среды-носителя, наполнителя, связующего, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, разрыхлителя, средства контроля потока, ингибиторов кристаллизации, солюбилизатора, стабилизатора, красящего средства, ароматизатора, поверхностно-активного вещества, эмульгатора или их комбинаций, и/или для улучшения введения и/или всасывания терапевтически активного(ых) вещества(веществ) или активного(ых) фармацевтического(их) ингредиента(ов). Количество каждого используемого вспомогательного вещества может варьироваться в диапазонах, традиционных для уровня техники. Методики и вспомогательные вещества, которые можно использовать для составления лекарственных форм для перорального применения, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th edition, Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017); и Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition, Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013). В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества могут быть выбраны из связующих, таких как поливинилпирролидон (повидон) и т.д.; наполнителей, таких как порошок целлюлозы, микрокристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, как, например, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, двухосновный фосфат кальция, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал и т. д.; смазывающих веществ и/или веществ, способствующих скольжению, таких как стеариновая кислота, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицеринтрибегенат и т.д.; средств контроля потока, таких как коллоидный диоксид кремния, тальк и т. д.; ингибиторов кристаллизации, таких как повидон и т.д.; солюбилизаторов, таких как плуроник, повидон и т.д.; красящих средств, включая красители и пигменты, такие как оксид железа красный или желтый, диоксид титана, тальк и т.д.; средств контроля рН, таких как лимонная ки-

слота, винная кислота, фумаровая кислота, цитрат натрия, двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат натрия и т.д.; поверхностно-активных веществ и эмульгаторов, таких как плуроник, полиэтиленгликоли, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиэтокселированное и гидрогенизированное касторовое масло и т. д.; и смесей двух или более таких вспомогательных веществ и/или адьювантов.

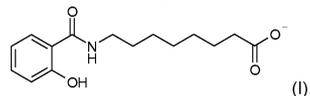
Композиция может содержать связующее, такое как повидон; разновидности крахмала; разновидности целлюлозы и их производные, такие как микрокристаллическая целлюлоза, например Avicel PH от FMC (Филадельфия, штат Пенсильвания, США), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксилэтилцеллюлоза и гидроксилпропилметилцеллюлоза METHOCCEL от Dow Chemical Corp. (Мидленд, штат Мичиган, США); сахароза; декстроза; кукурузная патока; полисахариды и желатин. Связующее может быть выбрано из группы, состоящей из сухих связующих и/или связующих для влажной грануляции. Подходящие сухие связующие представляют собой, например, порошок целлюлозы и микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH 102 и Avicel PH 200. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит Avicel, такую как Avicel PH 102. Подходящие связующие для влажной грануляции или сухой грануляции представляют собой кукурузный крахмал, поливинилпирролидон (повидон), сополимер винилпирролидона-винилацетата (коповидон) и производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксилэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксилпропилметилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит повидон.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит наполнитель, который может быть выбран из лактозы, маннита, эритритола, сахарозы, сорбита, фосфата кальция, такого как гидрофосфат кальция, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, кондитерского сахара, прессованного сахара, декстратов, декстрина и декстрозы. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH 102 или Avicel PH 200.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению, такие как тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, глицерилбегенат, глицерилдебегенат, бегеноилполиоксил-8-глицериды, полимеры полиэтиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, гидрогенизированные растительные масла, диоксид кремния и/или полиэтиленгликоль и т.д. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит стеарат магния или глицерилдибегенат (такой как продукт Compritol® 888 АТО).

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит разрыхлитель, такой как крахмалгликолят натрия, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, кросповидон, кроскармеллоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или высушенный кукурузный крахмал. Твердая композиция может содержать одно или более поверхностно-активных веществ, например поверхностно-активное вещество, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество или два различных поверхностно-активных вещества. Термин "поверхностно-активное вещество" относится к любым молекулам или ионам, которые содержат водорастворимую (гидрофильную) часть и жирорастворимую (липофильную) часть. Например, поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, неионогенных поверхностно-активных веществ и/или цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ.

Твердая композиция может дополнительно содержать средство доставки или усилитель абсорбции, который в контексте настоящего изобретения представляет собой вспомогательное вещество, способное обеспечивать усиление перорального воздействия агониста рецептора GLP-1. Средство доставки может представлять собой соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты (также называемую в данном документе солью NAC), которая содержит анион N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата. Структурная формула N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата показана в виде формулы (I)



В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты содержит один одновалентный катион, два одновалентных катиона или один двухвалентный катион. В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли и/или кальциевой соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли и/или аммониевой соли. В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты представляет собой натриевую соль или калиевую соль. N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлатные соли можно получать с помощью способа, описанного, например, в WO 96/30036, WO 00/46182, WO 01/92206 или WO 2008/028859. Соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты может быть кристаллической и/или аморфной. В

некоторых вариантах осуществления средство доставки предусматривает ангидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, сольват или гидрат соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты в количестве одной трети, а также их комбинации. В некоторых вариантах осуществления средство доставки представляет собой соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, описанную в WO 2007/121318. В некоторых вариантах осуществления средство доставки представляет собой N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (называемый в данном документе "SNAC"), также известный как 8-(салицилоиламино)октаноат натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиция для применения в настоящем изобретении представлена в форме твердой композиции, такой как таблетка, для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция включает агонист рецептора GLP-1 в количестве в диапазоне 0,1-50 мг, как, например, 0,5-40 или 1-30 мг. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция включает агонист рецептора GLP-1 в количестве в диапазоне 2-20 мг, как, например, 3-18 или 5-15 мг. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция включает агонист рецептора GLP-1 в количестве приблизительно 3 мг, как, например, приблизительно 7 или приблизительно 14 мг.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 30% (масс/масс.) твердой композиции (например, таблетки) составляет соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 50% (мас./мас.) твердой композиции (например, таблетки) составляет соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты на единицу дозы композиции находится в диапазоне 0,20-0,5 ммоль, 0,25-1,0 ммоль, 0,30-0,75 ммоль или, как, например, 0,45-0,65 ммоль. В некоторых вариантах осуществления количество SNAC в композиции находится в диапазоне 75-600 мг. В некоторых вариантах осуществления количество SNAC в композиции находится в диапазоне 75-400 мг, как, например, 80-350 мг, как, например, от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг на единицу дозы.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция включает смазывающее вещество, такое как стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления единичная доза твердой композиции включает 0,1-50 мг агониста рецептора GLP-1, 25-600 мг соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты (NAC) (такой как натриевая соль NAC (SNAC)) и 0-25 мг смазывающего вещества.

Режим введения.

Агонист рецептора GLP-1 можно вводить в терапевтически эффективном количестве, таком как количество, терапевтически эффективное для лечения диабета 2 типа. Терапевтически эффективное количество агониста рецептора GLP-1 может быть оценено врачом. Доза агониста рецептора GLP-1 может находиться в диапазоне от 0,01 до 50 мг, как, например, 1-30 мг или 3-20 мг. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в любое время дня.

Агонист рецептора GLP-1, такой как семаглутид, можно вводить один раз в неделю или чаще, например один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в количестве в диапазоне 0,05-30 мг в неделю, как, например, 0,5 или 1,0 мг в неделю, необязательно путем введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в количестве по меньшей мере 0,1 мг в неделю, как, например, по меньшей мере 0,5 мг в неделю или по меньшей мере 1 мг в неделю, необязательно путем введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в количестве не более 25 мг в неделю, как, например, не более 20 мг в неделю или не более 15 мг в неделю, необязательно путем введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в количестве не более 10 мг в неделю, как, например, не более 6 мг в неделю или не более 3 мг в неделю, необязательно путем введения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят один раз в неделю в количестве 0,5 или 1,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления способ в соответствии с настоящим изобретением снижает риск смертности.

В некоторых вариантах осуществления введение агониста рецептора GLP-1 представляет собой хроническое лечение, при котором семаглутид вводят в течение по меньшей мере 12 месяцев, как, например, в течение по меньшей мере 16 месяцев или по меньшей мере 18 месяцев.

Парентеральное введение.

Агонист рецептора GLP-1 можно вводить путем парентерального введения, например подкожной инъекцией. Агонист рецептора GLP-1 можно вводить с использованием ручки-шприца, такой как 3-мл одноразовая ручка-шприц.

В некоторых вариантах осуществления доза агониста рецептора GLP-1 находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 мг, как, например, в диапазоне от 0,1 до 3,0 мг. В некоторых вариантах осуществления дневная доза агониста рецептора GLP-1 выбрана из группы, состоящей из 0,5 и 1,0 мг.

Пероральное введение.

Агонист рецептора GLP-1 можно вводить перорально, например, в форме таблетки, покрытой таб-

летки, саше или капсулы, такой как твердая или мягкая желатиновая капсула, и все такие композиции считаются твердыми лекарственными формами для перорального применения. Пероральное введение может представлять собой введение один раз в день. В некоторых вариантах осуществления доза агониста рецептора GLP-1 находится в диапазоне от 1 до 30 мг, таком как 2-20 или 3-15 мг. В некоторых вариантах осуществления доза агониста рецептора GLP-1 составляет 3, 7 или 14 мг. Композиция может быть в форме единицы дозы, такой как таблетка. В некоторых вариантах осуществления масса стандартной дозы находится в диапазоне от 50 до 1000 мг, как, например, в диапазоне 50-750 мг или, как, например, приблизительно 100-500 мг. В некоторых вариантах осуществления масса единицы дозы находится в диапазоне от 75 до 350 мг, как, например, в диапазоне 50-300 или 100-400 мг. Таблетка для перорального введения может содержать 30% (мас./мас.) соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, такой как натриевая соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты (SNAC). В некоторых вариантах осуществления композицию можно гранулировать перед прессованием в таблетки. Композиция может содержать гранулярную часть и/или внегранулярную часть, при этом гранулярная часть была подвернута грануляции, а внегранулярная часть была добавлена после грануляции. Агонист рецептора GLP-1 может быть включен в гранулярную часть или внегранулярную часть. В некоторых вариантах осуществления внегранулярная часть содержит агонист рецептора GLP-1. В одном варианте осуществления внегранулярная часть может дополнительно содержать смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. В одном варианте осуществления гранулярная часть может содержать смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. В одном варианте осуществления гранулярная часть и внегранулярная часть содержат смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению.

В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 является единственным фармацевтически активным ингредиентом, вводимым в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 объединяют с одним или более дополнительными фармацевтически активными ингредиентами в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 объединяют с одним или более дополнительными фармацевтически активными ингредиентами, выбранными из группы, состоящей из ривастигмина, менантина (такого как менантина гидрохлорид), донепезила и галантамина. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 объединяют с ривастигмином. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 объединяют с менантином, таким как менантина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 объединяют с донепезилом. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 объединяют с галантамином.

В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "хроническое лечение" в отношении агониста рецептора GLP-1 означает введение в определенном количестве и с частотой для обеспечения терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "хроническое лечение" в отношении агониста рецептора GLP-1 означает введение один раз в неделю 0,1-3,0 мг, как, например, 0,5 или 1,0 мг, агониста рецептора GLP-1 (например, семаглутида). В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "хроническое лечение" в отношении агониста рецептора GLP-1 означает введение один раз в день 0,05-0,3 мг, как, например, 0,05, 0,1, 0,2 или 0,3 мг, агониста рецептора GLP-1 (например, семаглутида). В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "хроническое лечение" в отношении агониста рецептора GLP-1 означает введение один раз в день 0,1-6 мг, как, например, 0,5-4 мг, агониста рецептора GLP-1 (например, лираглутида). Используемый в данном документе термин "хроническое лечение" может относиться к введению лекарственного средства согласно предписанному режиму введения доз (например, введение один раз в неделю) в течение длительного периода времени (например, по меньшей мере 2 лет или по меньшей мере 5 лет), где до 10%, как, например, до 5%, доз могут быть пропущены; при условии, что пропущено не более 10 последовательных доз.

Если не указано иное, диапазоны в данном документе включают их конечные точки. В некоторых вариантах осуществления термин в единственном числе означает "один или более". В некоторых вариантах осуществления, и если в описании не указано иное, термины, представленные в форме единственного числа, также включают случаи множественного числа. В данном документе термин "приблизительно" означает $\pm 10\%$ от указанного значения и включает значение.

Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения

Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения включают приведенные ниже.

1. Способ лечения деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет метаболический синдром.
2. Способ лечения деменции, где указанный способ включает введение семаглутида субъекту, нуждающемуся в этом.
3. Способ снижения риска развития деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет одно или более показаний, выбранных из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболева-

ния, ожирения и гипертонии.

4. Способ снижения риска развития деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет метаболический синдром.

5. Способ снижения риска развития деменции, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1 субъекту, нуждающемуся в этом, и указанный субъект имеет одно или более показаний, выбранных из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболевания и гипертонии.

6. Способ снижения риска развития деменции, где указанный способ включает введение семаглутида субъекту, нуждающемуся в этом.

7. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где лечение заключается в снижении риска развития деменции.

8. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный метаболический синдром представляет собой одно или более показаний, выбранных из группы, состоящей из преддиабета, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, ожирения и гипертонии.

9. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект имеет преддиабет.

10. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект имеет диабет.

11. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект имеет сердечно-сосудистое заболевание.

12. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект имеет ожирение.

13. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект имеет гипертонию.

14. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 включает GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1), необязательно предусматривающий одну или более замен, делеций, добавлений и/или модификаций.

15. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 включает максимум 12 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

16. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 включает максимум 10 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

17. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 включает максимум 8 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

18. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 включает максимум 6 аминокислот, которые были изменены, например, путем замены, делеций, вставки и/или модификации по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

19. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 включает один или более заместителей.

20. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный заместитель включает линкер, такой как одна или более OEG.

21. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный линкер расположен проксимально в указанном заместителе к точке присоединения между указанным заместителем и пептидом в указанном агонисте рецептора GLP-1.

22. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 характеризуется EC_{50} (без HSA) не более 500 пМ.

23. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 составляет не более 12 кДа.

24. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 выбран из группы, состоящей из лираглутида, семаглутида, соединения А и соединения В.

25. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой лираглутид.

26. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид.

27. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой соединение А.

28. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой соединение В.

29. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой дулаглутид.

30. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой албиглутид.

31. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект представляет собой человека.

32. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция представляет собой все формы и все стадии континуума заболевания деменцией.

33. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция представляет собой легкое когнитивное расстройство.

34. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

35. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция выбрана из группы, состоящей из доклинической болезни Альцгеймера, легкого когнитивного расстройства типа болезни Альцгеймера, семейной болезни Альцгеймера с ранним началом и продромальной болезни Альцгеймера.

36. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция представляет собой доклиническую болезнь Альцгеймера.

37. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция представляет собой легкое когнитивное расстройство типа болезни Альцгеймера.

38. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция представляет собой семейную болезнь Альцгеймера с ранним началом.

39. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная деменция представляет собой продромальную болезнь Альцгеймера.

40. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 является единственным фармацевтически активным ингредиентом, вводимым указанному субъекту.

41. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят подкожно.

42. Способ по предыдущему варианту осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят в композиции, которая представлена в форме раствора или суспензии.

43. Способ по предыдущему варианту осуществления, где указанная композиция включает по меньшей мере 90% воды.

44. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид, вводимый подкожно и представленный в форме раствора, содержащего по меньшей мере 90% воды и характеризующегося рН в диапазоне 7,0-9,0.

45. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят перорально.

46. Способ по предыдущему варианту осуществления, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят в форме таблетки.

47. Способ по предыдущему варианту осуществления, где по меньшей мере 30% (мас./мас.) указанной таблетки составляет соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты.

48. Способ по предыдущему варианту осуществления, где по меньшей мере 50% (мас./мас.) указанной таблетки составляет соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты.

49. Способ по предыдущему варианту осуществления, где указанная соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты представляет собой SNAC.

50. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанному субъекту ранее вводили инсулин.

51. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный способ снижает риск смертности для указанного субъекта.

52. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное введение агониста рецептора GLP-1 представляет собой хроническое лечение, при котором семаглутид вводят в течение по меньшей мере 12 месяцев, как, например, в течение по меньшей мере 16 месяцев или по меньшей мере 18 месяцев.

Примеры

Пример 1. Сниженный риск развития деменции у субъектов с метаболическим синдромом.

Способы.

Воздействие агониста рецептора GLP-1 и последующий диагноз деменции оценивали в источниках данных по длительному воздействию лечения, включая три объединенных двойных слепых рандомизированных контролируемых испытания (RCT) и общенациональную когорту пациентов с диабетом. Это выполняли с целью выяснить, снижает ли применение агонистов рецептора GLP-1 степень возникновения деменции у пациентов с диабетом.

Испытания и реестры.

Для получения более достоверного ответа использовали триангуляционный подход, объединяющий

схемы исследования и источники данных с различными ключевыми источниками потенциальной предвзятости. Во-первых, объединяли данные трех больших RCT с агонистами рецептора GLP-1: лираглутидом (LEADER; 9340 пациентов), подкожным семаглутидом (SUSTAIN-6; 3297 пациентов) и пероральным семаглутидом (PIONEER 6; 3183 пациента). Все три испытания представляли собой многоцентровые, двойные слепые, плацебо-контролируемые испытания сердечно-сосудистых исходов. Пациентов с диабетом 2 типа с высоким риском развития сердечно-сосудистого заболевания или с установленным сердечно-сосудистым заболеванием рандомизировали в соотношении 1:1 для получения плацебо, или лираглутида (LEADER), или семаглутида (SUSTAIN-6; PIONEER 6) в дополнение к стандартному лечению. В этих испытаниях лечение диабета (за исключением агонистов рецептора GLP-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ингибиторов DPP4) и прамлинтида) корректировали или добавляли в обоих плечах по усмотрению исследователя, как описано ранее. Тестируемый состав LEADER представлял собой водную композицию, содержащую лираглутид, гидрофосфат натрия дигидрат, пропиленгликоль и фенол при pH 8,15. Тестируемый состав SUSTAIN-6 представлял собой водную композицию, содержащую семаглутид, гидрофосфат натрия дигидрат, пропиленгликоль и фенол при pH 7,4. Тестируемый состав PIONEER представлял собой таблетку, содержащую семаглутид и SNAC.

Далее использовали Датский национальный реестр рецептов, в котором содержится информация обо всех выкупленных рецептах в Дании с 1 января 1995 года (табл. S1), для выявления общенациональной когорты пациентов, лечившихся от диабета. Выявляли всех, кому с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2017 г. был впервые выписан рецепт на противодиабетическое лечение второй линии (табл. S2).

Последующее наблюдение за началом деменции начинали 1 января 2009 г. (фиг. 4), поскольку именно тогда агонисты рецептора GLP-1 можно было считать известным и доступным противодиабетическим лечением в Дании. Чтобы правильно определить пациентов с первым в жизни рецептом на противодиабетическое лечение второй линии, исключали тех, кому был выписан рецепт с 1 января 1995 г. по 30 июня 1995 г. Кроме того, исключали пациентов с установленной деменцией до начала последующего наблюдения или тех, у кого деменция развилась в возрасте до 50 лет.

В основной анализ включали всех, кто получал противодиабетическое лечение второй линии не менее 5 лет.

Воздействие агонистов рецептора GLP-1.

Предварительно установленные продолжительности лечения в 3 RCT приведены в дополнительной табл. S4. В общенациональной когорте идентифицировали все отпущенные рецепты на агонисты рецептора GLP-1 (табл. S2), и годы кумулятивного воздействия агонистов рецептора GLP-1 обновляли в течение всего периода последующего наблюдения. Пациентов считали подвергшимися воздействию, если они выкупали по меньшей мере один рецепт на какие-либо агонисты рецептора GLP-1. Продолжительность воздействия накапливалась в соответствии с 6-месячными интервалами, в течение которых был выкуплен по меньшей мере один рецепт.

Воздействие других способов противодиабетического лечения.

В общенациональной когорте оценивали "другие способы противодиабетического лечения второй линии", чтобы проверить, является ли потенциальное влияние агонистов рецептора GLP-1 на предупреждение деменции специфическим для лечения агонистами рецептора GLP-1. Идентифицировали другое противодиабетическое лечение второй линии, которое было доступно в качестве вариантов лечения, альтернативных агонистам рецептора GLP-1, в течение периода последующего наблюдения, а именно инсулин, сульфонилмочевину, ингибиторы DPP4, акарбозу и меглитиниды (табл. S2). Время воздействия накапливалось в соответствии с шестимесячными интервалами, в течение которых был выкуплен по меньшей мере один рецепт. Монотерапию метформином не оценивали, поскольку он считается лечением первой линии от диабета и, таким образом, не является вариантом лечения, сравнимым с агонистами рецептора GLP-1.

Деменция.

В RCT для идентификации нежелательных явлений, связанных с деменцией, использовали стандартизированный медицинский словарь для регуляторной деятельности (MedDRA, версия 21.1) с использованием узкоспециальных поисковых терминов по деменции (табл. S3). В общенациональной когорте деменцию определяли как диагноз деменции в Национальном реестре пациентов или первый в жизни рецепт на одобренное специфическое лечение деменции в Национальном реестре рецептов (ингибиторы холинэстеразы и мемантин) (в табл. S1 и S2 приведены коды ICD10 и ATC).

Статистический анализ.

Для объединенных RCT проводили анализ результатов назначенного лечения с использованием регрессии Кокса с назначением лечения в качестве единственной объясняющей переменной для определения коэффициента рисков развития деменции при применении агонистов рецептора GLP-1 по сравнению с плацебо. Представляли коэффициент рисков развития деменции для пациентов, рандомизированных на получение агониста рецептора GLP-1 по сравнению с плацебо. Частоту деменции с летальным исходом в качестве конкурирующего риска рассчитывали с использованием оценки Аалена-Йохансена.

В общенациональной когорте использовали схему вложенного исследования "случай-контроль", где каждого пациента с датой случая (датой постановки диагноза деменции) сопоставляли по возрасту, полу

и календарной дате с 10 контролями без деменции. Эффекты различий в кумулятивном воздействии агонистов рецептора GLP-1 на развитие деменции моделировали с помощью регрессии Кокса в 5-летнем окне воздействия до даты случая (фиг. 4) и представляли в виде коэффициентов рисков для каждого увеличения воздействия агонистов рецептора GLP-1 на 1 год для случаев по сравнению с контролями. Представлены коэффициенты рисков для каждого увеличения продолжительности на 1 год. Модель корректировали с учетом возраста, пола, календарной даты путем подбора, а также информации о продолжительности диабета (годы с момента первого в жизни назначения какого-либо противодиабетического лечения второй линии), инсульта, инфаркта миокарда, гипертонии, хронической болезни почек и уровня образования (табл. S1 и S2) на начало окна воздействия. Подобную модель регрессии Кокса использовали для каждого из других способов противодиабетического лечения второй линии. Кроме того, коэффициент рисков деменции при воздействии агонистов рецептора GLP-1 исследовали в разных подгруппах, в том числе пол, возраст, воздействие инсулина и сердечно-сосудистый статус, при этом сердечно-сосудистое заболевание определяли как предшествующий инсульт или инфаркт миокарда. В общенациональной когорте проводили предварительные определенные анализы чувствительности для определения эффекта 1) обратной причинно-следственной связи, при этом воздействие за два года до даты случая игнорировали; 2) продолжительности диабета, определенной как "время с момента первого лечения метформином или противодиабетического лечения второй линии; 3) сокращения и удлинения окон воздействия (3- и 10-летнего соответственно); 4) корректировки только через соответствие по возрасту, полу и календарной дате и 5) конкурирующего риска летального исхода. Уровень статистической значимости устанавливали на уровне 5%.

Результаты.

Популяции исследования.

В общей сложности 15820 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистого заболевания или с установленным сердечно-сосудистым заболеванием рандомизировали на получение агониста рецептора GLP-1 или плацебо в объединенных RCT. Базовые характеристики представлены в табл. 1.

В общенациональной когорте из 120054 пациентов, у которых прошло не менее 5 лет с момента начала применения средств противодиабетического лечения второй линии, у 4849 пациентов развилась деменция в период последующего наблюдения с 2009 по 2017 год. Характеристики пациентов со случаями заболевания и контрольных пациентов представлены в табл. 2. Лираглутид составлял 95% всех рецептов на агонисты рецептора GLP-1.

Деменция в объединенных RCT.

В объединенных RCT у 15 пациентов, рандомизированных на получение агониста рецептора GLP-1, и 32 пациентов, рандомизированных на получение плацебо, развивалась деменция в течение медианы периода последующего наблюдения 3,61 года (табл. S4).

У пациентов, рандомизированных на получение агонистов рецептора GLP-1, риск развития деменции был ниже по сравнению с пациентами, рандомизированными на получение плацебо (коэффициент рисков 0,47; 95% доверительный интервал (CI), 0,25-0,86) (фиг. 1 и табл. S5). Благоприятные эффекты агонистов рецептора GLP-1 стали очевидными после 12 месяцев лечения (фиг. 1).

Деменция в общенациональной когорте.

Медиана времени последующего наблюдения в общенациональной когорте составляла 7,4 года. Вложенный анализ в общенациональной когорте специально разрабатывали для изучения долгосрочных эффектов путем обеспечения по меньшей мере 5 лет лечения с помощью противодиабетической терапии второй линии. В результате было выявлено снижение риска развития деменции с увеличением продолжительности воздействия агонистов рецептора GLP-1 (фиг. 2). Установили, что воздействие других вариантов противодиабетического лечения второй линии не ассоциируется со снижением коэффициента рисков (фиг. 2). Снижение коэффициента рисков развития деменции при воздействии агонистов рецептора GLP-1 было сходным в подгруппах, стратифицированных по полу, возрасту, сопутствующему воздействию инсулина и сердечно-сосудистому статусу (фиг. 3).

Результаты не изменились при исключении воздействия в течение двух лет, предшествовавших диагностике деменции (фиг. 5A), а также при оценивании продолжительности диабета как "времени с момента первого лечения метформином или противодиабетического лечения второй линии", хотя была обнаружена ассоциация с ингибиторами DDP4, защищающая от деменции (фиг. 5B). Кроме того, результаты в отношении деменции не изменились при оценивании воздействия агонистов рецептора GLP-1 в течение 3 и 10 лет до постановки диагноза деменции (фиг. 6A). Корректировка только по возрасту, полу и календарной дате путем сопоставления также дала те же результаты (фиг. 6B). Наконец, анализ летального исхода как конкурирующего риска, по которому оценивали коэффициент рисков смерти без предшествующего диагноза деменции, показал более низкий коэффициент рисков летального исхода при воздействии агонистов рецептора GLP-1 (фиг. 6C).

В заключение, установили, что лечение агонистами рецептора GLP-1 связано со снижением риска развития деменции у пациентов с диабетом.

Таблица 1

Исходные характеристики в объединенных RCT		
Характеристики	Агонист рецептора GLP-1 (N = 7907)	Плацебо (N = 7913)
Мужской пол - количество (%)	5108 (64,6)	5073 (64,1)
Возраст - количество (%)	64,6 (7,2)	64,8 (7,3)
<70	5942 (75,2)	5850 (73,9)
70-80	1764 (22,3)	1864 (23,6)
80-90	198 (2,5)	198 (2,5)
>90	3 (0,4)	1 (0,01)
Продолжительность диабета - среднее (±SD)	13,5 (8,2)	13,5 (8,2)
Инсульт - количество (%)	1229 (15,5)	1299 (16,4)
Инфаркт миокарда - количество (%)	2554 (32,3)	2531 (32,0)
Гипертония - количество (%)*	5804 (91,9)	5766 (91,2)
Хроническая болезнь почек - количество (%)†	189 (2,4)	173 (2,2)

*Без учета испытания PIONEER 6.

†Хроническую болезнь почек определяют как eGFR <30.

Таблица 2

Характеристики пациентов со случаями заболевания и контрольных пациентов в общенациональной когорте		
Характеристики	Случаи (N = 4849)	Контроли (N = 48506)
Мужской пол - количество (%)	2299 (47,4)	22998 (47,4)
Возраст - количество (%)		

046973

<70	1278 (26,4)	12784 (26,4)
70-80	2268 (46,8)	22688 (46,8)
80-90	1260 (26,0)	12612 (26,0)
>90	43 (0,9)	422 (0,9)
Продолжительность диабета - среднее (\pm SD)* [†]	6,6 (4,1)	6,4 (4,1)
Агонисты рецептора GLP-1 - количество (%)		
0 лет	4575 (94,3)	44594 (91,9)
1-2 года	59 (1,2)	623 (1,3)
2-3 года	35 (0,7)	586 (1,2)
3-4 года	35 (0,7)	483 (1,0)
4-5 лет	74 (1,5)	1076 (2,2)
Инсульт - количество (%)	760 (15,7)	5628 (11,6)
Инфаркт миокарда - количество (%)	527 (10,9)	5241 (10,8)
Гипертония - количество (%)*	3252 (67,1)	31961 (65,9)
Хроническая болезнь почек - количество (%) [†]	233 (4,8)	2287 (4,7)
Уровень образования - количество (%) [‡]		
Начальное	2490 (51,4)	23920 (49,3)
Среднее	1508 (31,1)	14971 (30,9)
Высшее	427 (8,8)	4681 (9,7)

*Время с момента начала противодиабетического лечения второй линии.

[†]В начале 5-летнего окна воздействия,

[‡] У пациентов, которые принимали агонисты рецептора GLP-1.

§ Образовательный статус не известен у 424 (8,7%) пациентов со случаем заболевания и у 4934 (10,2%) контролей.

Таблица S1

Источники данных		
Источник данных	Реестры/базы данных/ Информация о клинических испытаниях	Переменные
Объединенные RCT		
LEADER	Номер по ClinicalTrials.gov NCT01179048. Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание, проводимое в 410 участках в 32 странах	Лираглутид по сравнению с плацебо
SUSTAIN-6	Номер по ClinicalTrials.gov NCT01720446 Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание, проводимое в 230 участках в 20 странах	Подкожный семаглутид по сравнению с плацебо
PIONEER 6	Номер по ClinicalTrials.gov NCT02692716 Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание, проводимое в 214 участках в 21 стране	Пероральный семаглутид по сравнению с плацебо
Общенациональная когорта	Датский Национальный реестр пациентов	Диагноз деменции, гипертонии, инфаркта миокарда, инсульта и хронической болезни почек
	Датский реестр статистических данных по медицинским продуктам	Лечение от деменции, диабета и гипертонии
	Датский реестр причин смерти	Жизненный статус, причины летального исхода
	Реестр образования популяции	Уровень образования

Обзор определений способов противодиабетического лечения,
деменции и сопутствующих заболеваний
для общенациональной когорты

Условие/лечение	Коды АТС и коды ICD
Способы	
противодиабетического	
лечения	
(Коды АТС)	
Метформин	A10BA02
Агонисты рецептора GLP-1	A10BJ
Инсулин	A10A
Акарбоза	A10BF
Ингибиторы DPP4	A10BH
Сульфонилмочевины	A10BV
Меглитиниды	A10BX
TZD*	A10BG
SGLT-2i*	A10BK
Деменция**	
(Коды АТС)	
Донепезил	N06DA02
Ривастигмин	N06DA03
Галантамин	N06DA04
Мемантин	N06DX01
(Коды ICD)	DF00, DG30, DF01, DF023, DF028, DF03
Сопутствующие	
заболевания	
(Коды ICD)	
Гипертония	ICD-10: D110-D113, D115, ATC: C02-C03, C07, C09,
Инфаркт миокарда	ICD-8: 410 ICD-10: D121, D122,
Инсульт	ICD-8: 433-438 ICD-10: D163, D164, DG458, DG459
Хроническая болезнь почек	ICD-8: 25002, 40039, 59009, 59320, 75310-75311, 75319 ICD-10: DN158-DN159, DQ612-DQ613, DQ615, DG619, DE102, DE112 DE132, DE142, D1120, DN160, DN162- DN164, DN168, DM300, DM313, DM319, DM321B

*Эти продукты не были доступны в тот же календарный период, что и агонисты рецептора GLP-1, и поэтому не рассматривались как варианты лечения, альтернативные агонистам рецептора GLP-1.

**За последние 6 месяцев 2017 года деменцию определяли только по способам лечения деменции благодаря доступности реестра.

Таблица S3

Поисковые термины* стандартизированных запросов MedDRA (SMQ) по деменции (узкий спектр)*, применяемые в ретроспективном анализе объединенных RCT

Название	Спектр
Аномальный балл по шкале клинического оценивания деменции	Узкий
Кортикобазальная дегенерация	Узкий
Болезнь Крейтцфельда-Якоба	Узкий
Деменция	Узкий
Деменция типа болезни Альцгеймера	Узкий
Деменция типа болезни Альцгеймера без осложнения	Узкий
Деменция типа болезни Альцгеймера с делирием	Узкий
Деменция типа болезни Альцгеймера с бредом	Узкий
Деменция типа болезни Альцгеймера с подавленным настроением	Узкий
Деменция с тельцами Леви	Узкий
Семейная болезнь Альцгеймера с ранним началом	Узкий
Фронтотемпоральная деменция	Узкий
Гиппокампальный склероз	Узкий
Синдром Корсакова	Узкий
Аномальный результат миниобследования психического статуса	Узкий
Смешанная деменция	Узкий
Пресенильная деменция	Узкий
Прионная болезнь	Узкий
Прогрессирующий супрануклеарный паралич	Узкий
Скатолия	Узкий
Сенильная деменция	Узкий
Вариантная болезнь Крейтцфельда-Якоба	Узкий
Сосудистая деменция	Узкий

*версия 21.1

Таблица S4

Предварительно определенные анализы чувствительности в общенациональной когорте

Анализ чувствительности	
1)	Обратная причинно-следственная связь, когда воздействие за два года до даты случая игнорировали
2)	Продолжительность диабета определяли как «время с момента первого лечения метформином или противодиабетического лечения второй линии»
3)	Укорочение и удлинение окон воздействия (3- и 10-летнего, соответственно)
4)	Корректировка только через сопоставление по возрасту, полу и календарной дате
5)	Конкурирующий риск смерти

Таблица S5

Медиана последующего наблюдения и показатели деменции в каждом из включенных RCT

RCT	Группы лечения	Медиана длительности последующе	SMQ по деменции Агонисты рецептора GLP-1	SMQ по деменции Плацебо
-----	----------------	---------------------------------	--	-------------------------

		го наблюдения		число событий	показате ль	число событий	показате ль
LEADER *	Лираглутид по сравнению с плацебо	3,8 года	12	0,69	25	1,45	
SUSTAIN-6 †	Семаглутид (с.с) по сравнению с плацебо	2,1 года	3	0,88	5	1,47	
PIONEER 6 ‡	Семаглутид (пероральны й) по сравнению с плацебо	1,3 года	0		2	0,96	

*В LEADER минимальный запланированный период последующего наблюдения составлял 42 месяца, максимальный - 60 месяцев приема по назначенному режиму, а затем 30 дней последующего наблюдения.

†В SUSTAIN-6 запланированный период последующего наблюдения составлял 109 недель, из них 104 недели назначенного режима, а затем 5 недель последующего наблюдения.

‡ В PIONEER 6 не требовалась предварительно определенная минимальная продолжительность лечения, но последующее наблюдение должно было продолжаться до тех пор, пока не произойдет 122 события первичного исхода.

Таблица S6

Коэффициент рисков для деменции в объединенных RCT
в соответствии с подтипами деменции

Диагнозы	Агонист рецептора GLP-1		Плацебо число пациентов	Коэффициент рисков для деменции (95% CI)	
	число пациентов				
Деменция	6		15		
Деменция болезни Альцгеймера	типа 5		7		
Деменция тельцами Леви	с 0		2		
Смешанная деменция	2		2		
Сенильная деменция	1		3		
Сосудистая деменция	1		3		
Всего	15 (0,19%)		32 (0,40%)		0,47 (0,25-0,86)

Пример 2. Семаглутид предупреждает снижение когнитивных функций у мыши со склонностью к ускоренному старению 8 (SAMP8).

Инбредная модель мышей со склонностью к ускоренному старению 8 (SAMP8) представляет собой линию нетрансгенных мышей, которая демонстрирует фенотипы, связанные со спорадической (не обусловленной определенной генетической причиной) деменцией Альцгеймера, включая измеримое снижение когнитивных функций. Мыши SAMP8 демонстрируют ускоренное старение и, таким образом, моде-

лируют возрастные метаболические осложнения, демонстрируя повышенные маркеры окислительного стресса и воспаления. Поскольку когнитивные дефициты в этой модели могут быть измерены до появления явной невропатологии, такой как накопление амилоидных бляшек в головном мозге, эта мышьяная модель позволяет оценить эффекты лекарственных средств в отношении предупреждения снижения когнитивных функций и позволяет смодулировать ранние стадии заболевания у людей.

В данном случае мышей SAMP8 использовали для характеристики влияния лечения семаглутидом на дефициты памяти и снижение когнитивных функций. Два поведенческих теста, обычно используемых для оценки дефицитов когнитивных функций у грызунов, использовали для оценивания эффектов на кратковременную память (тест с Y-образным лабиринтом) и долговременную память (тест пассивного избегания). Y-образный лабиринт используют в тесте на кратковременную память, оценивающим пространственную рабочую память и исследовательское поведение путем измерения спонтанных чередований, что представляет собой частоту входа в новый рукав лабиринта вместо возвращения в тот, который посещался ранее (как описано в способах). В тесте пассивного избегания шага измеряют ассоциативную долговременную память путем оценивания обучения ассоциации аверсивного стимула с определенным контекстом (как описано в способах). С возрастом у мышей SAMP8 наблюдаются измеримые дефициты в обоих тестах.

Способы.

Эксперимент проводили с использованием мышей SAMP8 со следующими группами обработки: SAMP8, получающие обработку средой носителем (n=24), и SAMP8, получавшие обработку семаглутидом (30 нмоль/кг) (n=11). Обработку начинали в возрасте шести недель. Обработку проводили подкожно один раз в день, с начальным периодом титрования семаглутида 3 нмоль/кг в первый день введения дозы, 10 нмоль/кг во второй день введения дозы и далее 30 нмоль/кг.

Тестирование в Y-образном лабиринте проводили в возрасте 8 недель и 16 недель, через приблизительно 15 и 71 день после начала обработки, соответственно. Y-образный лабиринт состоял из серого поливинилхлорида с тремя рукавами длиной 40 см, высотой 13 см, шириной 3 см внизу и 10 см сверху, сходящимися под одинаковым углом. Каждую мышшь помещали на конец одного рукава и позволяли свободно перемещаться по лабиринту в течение восьмиминутного сеанса. Отслеживали серию входов в рукав, включая возможные возвращения в тот же рукав, а чередование определяли как входы во все три рукава подряд. Таким образом, число максимальных чередований равнялось общему числу входов в рукав минус два, а процент чередования рассчитывали как (фактические чередования/максимальные чередования)×100.

Испытание на пассивное избегание проводили в возрасте 18 недель. Тестирование проводили в аппарате, состоящем из двухкамерного бокса (15×20×15 см в высоту), где один отсек освещался через белые стенки из поливинилхлорида, а другой был затемнен черными стенками из поливинилхлорида, и решетчатого пола. Отсеки разделяла гильотинная дверь. Лампа мощностью 60 Вт, расположенная на высоте 40 см над аппаратом, освещала белый отсек во время эксперимента. Скремблированные наносимые по ногам удары электрическим током (0,3 мА в течение 3 с) подавали на решетчатый пол с использованием скремблера генератора электрических ударов (Lafayette Instruments, Лафайетт, США). Сначала проводили обучающий сеанс, во время которого гильотинная дверь первоначально была закрыта, и каждую мышшь помещали в белый отсек. Через 5 с дверь поднимали. Когда мышшь входила в затемненный отсек и ставила все четыре лапы на решетчатый пол, дверь закрывали и подавали наносимый по ногам удар электрическим током в течение 3 с, чтобы ассоциировать затемненную камеру с наносимым по ногам ударом электрическим током. Через 24 ч после обучения выполняли тест на удержание. Каждую мышшь снова помещали в белый отсек и через 5 с поднимали дверь. Задержку шага регистрировали до 300 с, которую определяли как время, необходимое мышши, чтобы войти в затемненный отсек во время теста на удержание. Также регистрировали задержку убегания, определяемую как время в тесте на удержание, необходимое для выхода из затемненной камеры после наносимого по ногам удара электрическим током.

Результаты.

Данные на фиг. 7 иллюстрируют, что у мышей SAMP8, обработанных средой-носителем, как и ожидалось, значительно снизился процент поведения чередования в Y-образном лабиринте в возрасте 16 недель (среднее ± SEM: 42,8±2,1%) по сравнению с возрастом 8 недель (среднее ± SEM: 69,1±1,3%) (p<0,0001, двусторонний ANOVA, тест множественного сравнения Сидака). У обработанных семаглутидом мышей SAMP8 в возрасте 16 недель значительно улучшилось поведение чередования (среднее ± SEM: 79,1±1,6%) по сравнению с обработанными средой-носителем контролями SAMP8 (среднее ± SEM: 42,8±2,1%) (p<0,0001, двусторонний ANOVA, тест множественного сравнения Сидака). Эти данные показывают, что семаглутид положительно влияет на сохранение функции кратковременной памяти у мышей SAMP8, как измерено в тесте с Y-образным лабиринтом.

Семаглутид также улучшал долговременную память у мышей SAMP8 по результатам теста пассивного избегания шага (фиг. 8, 9). У обработанных семаглутидом мышей SAMP8 значительно увеличилась задержка шага в затемненную камеру во время фазы удержания, которая ранее ассоциировалась с наносимым по ногам ударом электрическим током (фиг. 8; у обработанных средой-носителем SAMP8

среднее \pm SEM: 109,8 \pm 5,8 с; у обработанных семаглутидом SAMP8 среднее \pm SEM: 260,5 \pm 14,5 с, $p < 0,0001$, тест Манна-Уитни). У обработанных семаглутидом мышей SAMP8 также наблюдалась значительно меньшая задержка убегания из затемненной камеры (фиг. 9; у обработанных средой-носителем SAMP8 среднее \pm SEM: 88,8 \pm 4,6 с; у обработанных семаглутидом SAMP8 среднее \pm SEM: 19,0 \pm 3,0 с, $p = 0,01$, непарный t-тест).

Обработка семаглутидом не привела к различиям в массе тела (в возрасте 16 недель; у обработанных средой-носителем SAMP8 среднее \pm SEM: 31,0 \pm 0,43 г или 148,0 \pm 4,6% изменения массы тела по сравнению с исходным уровнем; у обработанных семаглутидом SAMP8 среднее \pm SEM: 29,2 \pm 0,7 г или 145,4 \pm 4,2% изменения массы тела по сравнению с исходным уровнем) или в содержании глюкозы в крови (у обработанных средой-носителем SAMP8 среднее значение \pm SEM: 137,1 \pm 5,6 мг/дл; у обработанных семаглутидом SAMP8 среднее значение \pm SEM: 133,1 \pm 2,2 мг/дл) по сравнению с обработанными средой-носителем животными.

Вывод.

Хроническое лечение семаглутидом предупреждало снижение когнитивных функций у мышей SAMP8. Семаглутид предупреждал снижение поведения чередования в Y-образном лабиринте, что указывает на улучшение кратковременной и пространственной памяти по сравнению с обработанными средой-носителем контролями SAMP8. Семаглутид также увеличивал время задержки шага и сокращал задержку убегания в тесте пассивного избегания шага, что является положительным показателем работы долгосрочной памяти и ассоциативного обучения. Кроме того, эти положительные эффекты на когнитивные параметры являются новым эффектом семаглутида, который не обусловлен изменениями гликемии или массы тела. Пример 2 удивительным образом демонстрирует лучшие эффекты семаглутида, чем опубликованные для лираглутида на той же животной модели.

Пример 3. Семаглутид уменьшает воспаление головного мозга (нейровоспаление) на мышинной модели индуцированного липополисахаридом (LPS) воспаления.

Нейровоспаление является частью патологии, включающей деменцию и болезнь Альцгеймера, при этом исследование с визуализацией головного мозга человека выявило повышенные маркеры воспаления при болезни Альцгеймера (например, уровни белка-транслокатора 18 кДа), а исследования генетических ассоциаций у людей показали, что гены, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, являются частью воспалительных путей. Воспаление также связано с метаболическим заболеванием у людей (ожирением, диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями) и, таким образом, может влиять на прогрессирование снижения когнитивных функций и деменции у людей с метаболическими заболеваниями.

Индуцированное LPS нейровоспаление используют в качестве негенетической модели болезни Альцгеймера у грызунов. LPS является эндотоксином грамотрицательных бактерий, который обеспечивает стойкий воспалительный стимул, активирующий иммунные клетки головного мозга (нейроиммунные клетки). Микроглия является одним из типов иммунных клеток головного мозга, активируемых LPS, и степень нейровоспаления можно оценить по площади микроглии в ткани головного мозга, измеряемой по специфическому для микроглии маркеру ионизированного кальция, связывающего адаптерную молекулу 1 (Iba1).

В данном случае индуцированное LPS нейровоспаление у мышей использовали для оценивания влияния семаглутида на ослабление воспаления в гиппокампе-области мозга, вовлеченной в память и обучение, которые ухудшаются при болезни Альцгеймера.

Способы.

Эксперимент проводили с использованием мышей C57BL/6 возрастом 8-10 недель. Мышей обрабатывали семаглутидом (30 нмоль/кг, подкожно, один раз в день) или средой-носителем с дня 1 по день 28 исследования. Чтобы индуцировать воспаление, вводили LPS (1,0 мг/кг, внутривенно один раз в день) в течение трех дней в дни 15-17 исследования, а контрольные животные получали среду-носитель. Индукцию воспалительных цитокинов проверяли путем измерения уровней фактора некроза опухоли альфа в плазме крови в день 15, через 1 ч после введения дозы LPS. Животных умерщвляли либо в день 19 (день 2 после обработки LPS), либо в день 28 (день 11 после обработки LPS) для измерения маркеров нейровоспаления. Все получавшие обработку группы насчитывали $n = 8-12$.

Сразу после умерщвления собирали цельные головные мозги для иммуногистохимического (ИНС) анализа маркеров нейровоспаления. Образцы головного мозга иммерсионно фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение приблизительно 48 ч, а затем переносили в 70% этанол и хранили при 4°C до заливки блоков парафином. Нарезали 4-мкм серийные срезы, представляющие rostro-каудальную ось дорсального гиппокампа и собирали на предметные стекла Superfrost plus. Залитые парафином срезы депарафинировали в ксилоле и регидратировали в этаноле серии концентраций. Выполняли ИНС для Iba1 с использованием первичного антитела Iba1 (Abcam, № по кат. Ab178845). После извлечения антигена и блокирования эндогенной пероксидазной активности предметные стекла инкубировали с первичным антителом. Первичное антитело выявляли с использованием линкерного вторичного антитела с последующей амплификацией с использованием полимерного конъюгата HRP-линкерное антитело. Затем первичное антитело визуализировали с помощью DAB в качестве хромогена и контрасти-

ровали гематоксилином.

Проводили количественную оценку сигнала Iba1 для измерения площади микроглии в гиппокампе на срезе ткани. Оценку проводили с использованием двухстадийного протокола с программным обеспечением VIS (Visiopharm, Дания). Во-первых, проводили грубое выявление ткани при малом увеличении (объектив 1×) и очерчивание представляющей интерес области (ROI). Во-вторых, выявление ИС-положительного окрашивания проводили при большем увеличении (объектив 10×) внутри ROI. Количественные оценки ИС-положительного окрашивания рассчитывали как долю площади (AF) от общей площади ткани, где:

$$AF_{\text{ИС-положительный сигнал}} = \frac{\text{Площадь}_{\text{ИС-положительный сигнал}}}{\text{Площадь}_{\text{ИС-положительный сигнал}} + \text{Площадь}_{\text{ткань}}}$$

Результаты.

Семаглутид снижал микроглиальный маркер воспаления Iba1 в гиппокампе после введения LPS. Из результатов на фиг. 10 видно, что LPS значительно увеличил площадь Iba1 в гиппокампе в день 19 у мышей, получавших дозу LPS + среда-носитель, по сравнению со средой-носителем/контролями, получавшими среду-носитель ($p < 0,001$, однофакторная линейная модель с критерием Даннетта; в день 19 со средой-носителем/средой-носителем среднее \pm SEM: $8,98 \pm 0,34\%$, в день 19 с LPS + среда-носитель среднее \pm SEM: $14,25 \pm 0,54\%$), что иллюстрирует индуцированное LPS нейровоспаление. В день 28, хотя у мышей, обработанных LPS + среда-носитель, площадь Iba1 в гиппокампе по-прежнему была значительно выше ($p < 0,05$ по сравнению со средой-носителем/контролями, получавшими среду-носитель, однофакторная линейная модель с критерием Даннетта; в день 28 со средой-носителем/средой-носителем среднее \pm SEM: $9,77\% \pm 0,54\%$, в день 28 с LPS + среда-носитель среднее \pm SEM: $12,17 \pm 0,88\%$), обработка семаглутидом значительно снижала площадь Iba1 у обработанных LPS + семаглутид мышей ($p < 0,01$ по сравнению с обработанными LPS + среда-носитель мышами, однофакторная линейная модель с критерием Даннетта; в день 28 с LPS + среда-носитель среднее \pm SEM: $12,17 \pm 0,88\%$, в день 28 LPS + семаглутид среднее \pm SEM: $8,53 \pm 0,49\%$).

Не было значимой разницы в массе тела в день 28 между мышами, получавшими дозу LPS + среда-носитель (среднее \pm SEM: $23,83 \pm 0,33$ г), по сравнению с мышами, обработанными LPS + семаглутид (среднее \pm SEM: $22,98 \pm 0,70$ г).

Вывод.

В модели индуцированного LPS нейровоспаления семаглутид уменьшал нейровоспаление в гиппокампе, измеренное по площади микроглии (Iba1). Обработка семаглутидом уменьшала нейровоспаление, что позволяет предположить, что это может быть новым механизмом, с помощью которого семаглутид может влиять на когнитивные функции.

Хотя определенные признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалистам средней квалификации в данной области будут очевидны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Таким образом, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые находятся в пределах истинной сути настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Альцгеймера, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1, представляющего собой семаглутид, субъекту, нуждающемуся в этом.

2. Способ лечения доклинической болезни Альцгеймера, легкого когнитивного расстройства типа болезни Альцгеймера, семейной болезни Альцгеймера с ранним началом или продромальной болезни Альцгеймера, где указанный способ включает введение агониста рецептора GLP-1, представляющего собой семаглутид, субъекту, нуждающемуся в этом.

3. Способ по п.1 или 2, где указанный агонист рецептора GLP-1 находится в форме фармацевтической композиции и где агонист рецептора GLP-1 является единственным фармацевтически активным ингредиентом в указанной фармацевтической композиции, вводимой указанному субъекту.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный агонист рецептора GLP-1 является единственным фармацевтически активным ингредиентом, вводимым указанному субъекту.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят подкожно, как, например, в форме раствора, содержащего по меньшей мере 90% воды и характеризующегося рН в диапазоне 7,0-9,0.

6. Способ по п.5, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят в дозировке, находящейся в диапазоне от 0,1 до 5,0 мг.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят один раз в неделю.

8. Способ по любому из пп.1-4, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят перорально, как, например, в форме таблетки.

9. Способ по предыдущему пункту, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят в форме таблетки, содержащей по меньшей мере 30% (мас/мас.) соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, такой как SNAC.

10. Способ по п.8 или 9, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят в дозировке, находящейся в диапазоне от 1 до 30 мг.

11. Способ по п.10, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят в дозировке 3, 7 или 14 мг.

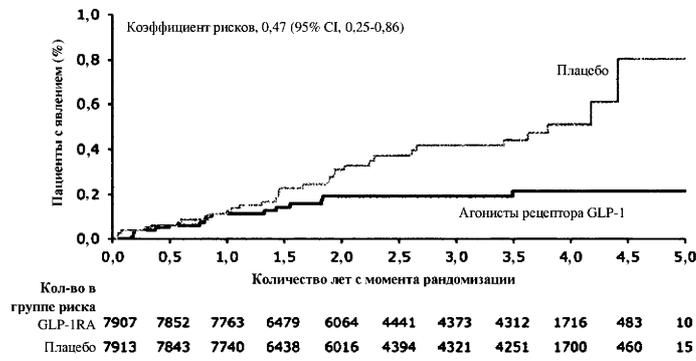
12. Способ по любому из пп.8-11, где указанный агонист рецептора GLP-1 вводят один раз в день.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное введение агониста рецептора GLP-1 представляет собой хроническое лечение, при котором семаглутид вводят в течение по меньшей мере 12 месяцев, как, например, в течение по меньшей мере 16 месяцев или по меньшей мере 18 месяцев.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный субъект представляет собой человека.

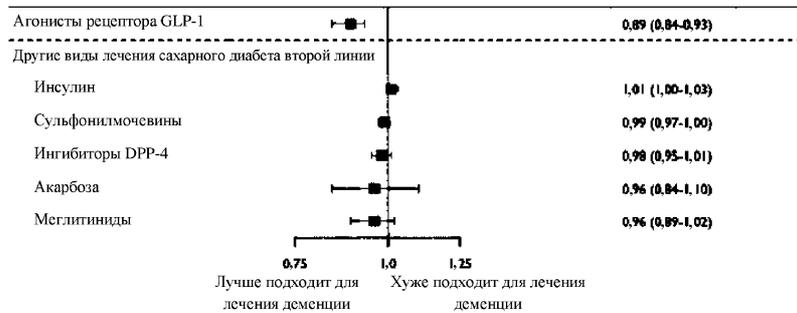
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный агонист рецептора GLP-1 находится в форме фармацевтической композиции, содержащей одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Время до развития деменции с агонистами рецептора GLP-1 по сравнению с плацебо в объединенных RCT

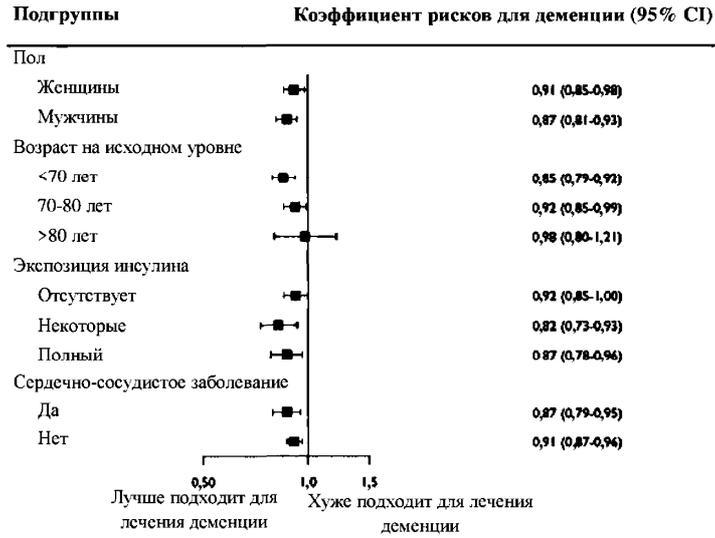


Фиг. 1

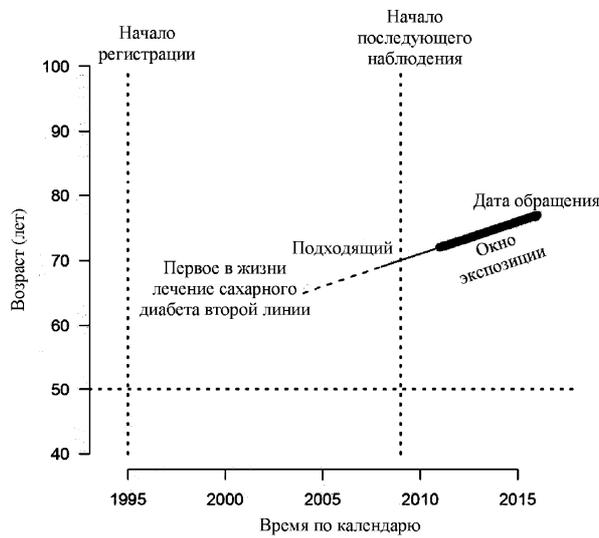
Обработка Коэффициент рисков для деменции (95% CI)



Фиг. 2



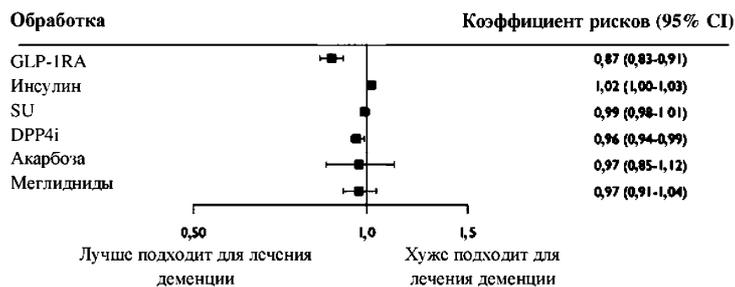
Фиг. 3



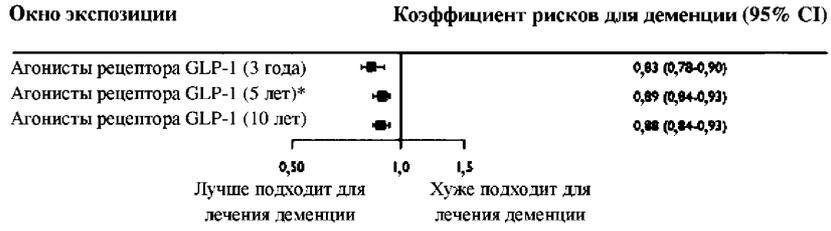
Фиг. 4



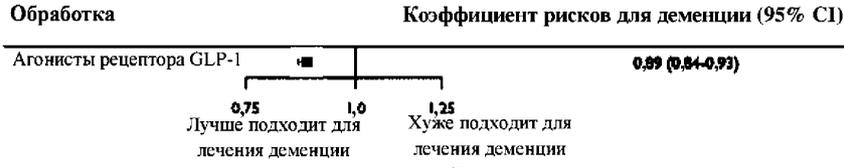
Фиг. 5A



Фиг. 5B



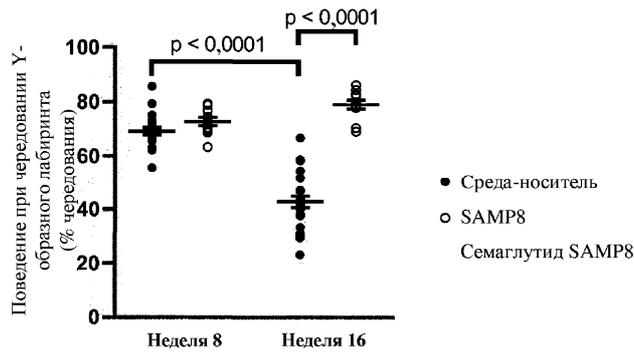
Фиг. 6А



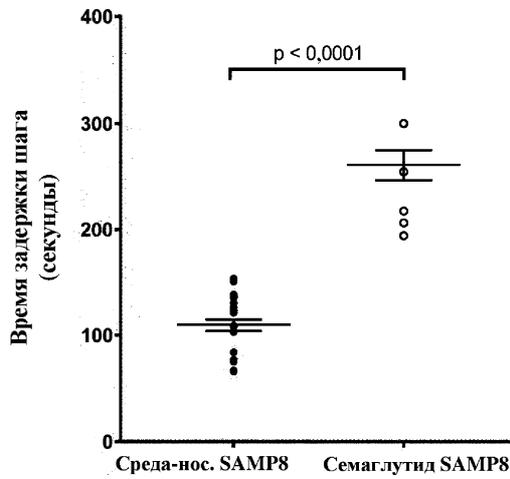
Фиг. 6В



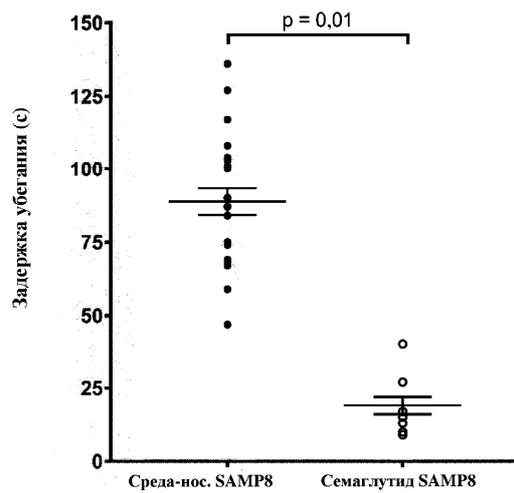
Фиг. 6С



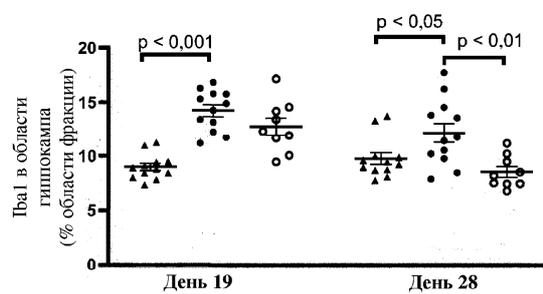
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



- ▲ Сред-носитель + среда-носитель
- Сред-носитель + LPS
- Семаглутид + LPS

Фиг. 10

