



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.19(51) Int. Cl. C07K 14/605 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.12.16

(54) АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКОГАНОПОДОБНОГО ПОЛИПЕПТИДА-1 (ГПП-1) ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/126,736

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.17

Блэквелл Уильям, Сривастава
Вед П., Паулик Марк (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/063920

(74) Представитель:

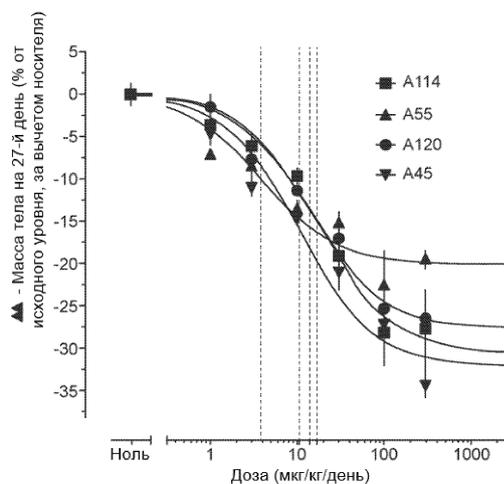
(87) WO 2022/133148 2022.06.23

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

И20 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(57) Данное изобретение относится к выделенным полипептидам, которые представляют собой аналоги человеческого ГПП-1 длительного действия. Раскрытые полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 обладают полезными физико-химическими свойствами по сравнению с эндогенным ГПП-1 и известными синтетическими полипептидами-агонистами рецептора ГПП-1, такими как более длительный период полужизни (т.е. "длительного действия") ($t_{1/2}$), улучшенная растворимость и термическая стабильность. Данное изобретение также относится к способам применения представленных в данном документе полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 при ряде терапевтических показаний, а также к способам получения указанных полипептидов. Представленные в данном документе полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 особенно применимы в способах лечения метаболических заболеваний или нарушений, таких как сахарный диабет 2-го типа, для лечения ожирения и обеспечения потери веса, в также в способах лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).



ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578532EA/019

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКОГАНОПОДОБНОГО ПОЛИПЕПТИДА-1 (ГПП-1) ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США № 63/126736, поданной 17 декабря 2020, г., описание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются агонистами рецептора глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1), и способам их получения. В данном изобретении также представлены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно данному изобретению, и способы применения указанных композиций в лечении различных нарушений.

Уровень техники

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

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

Определенные агонисты рецептора ГПП-1, включительно с препаратами Bvdureon[®] (эксенатид) от AstraZeneca, г. Кембридж, Великобритания; Trulicity[®] (дулаглутид) от Eli Lilly and Co., г. Индианаполис, штат Индиана, США; и Victoza[®] (лираглутид), Ozempic[®] (семаглутид для инъекций) и Rybelsus[®] (семаглутид для перорального применения) от Novo Nordisk A/S, Багсвэрд, Дания, были одобрены многочисленными регулирующими органами, включительно с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA), для лечения пациентов, страдающих от сахарного диабета типа 2. Данные коммерчески доступные агонисты рецептора ГПП-1 были разработаны и

составлены в виде фармацевтических составов для инъекционного и/или перорального введения пациентам. Однако степень соблюдения пациентами схем приема инъекционных и пероральных препаратов для лечения сахарного диабета типа 2, как известно, низкая, что не позволяет многим пациентам полностью и надолго реализовать терапевтический потенциал агонистов рецептора ГПП-1. Многие пациенты пропускают или прекращают периодическое самостоятельное введение предписанных инъекционных и пероральных агонистов рецептора ГПП-1 и, следовательно, не могут эффективно лечить и контролировать у себя состояние заболевания сахарного диабета типа 2.

Соответственно, остается потребность в улучшенных полипептидах-агонистах рецептора ГПП-1 с высокой активностью в отношении рецептора ГПП-1, обладающих превосходными физико-химическими свойствами и адаптированных для доставки пациентам посредством более надежных способов введения, чем инъекционные препараты и препараты для перорального применения.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящее время обнаружено, что соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве агонистов рецептора ГПП-1. Такие соединения имеют следующую общую формулу:

Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200:

$\text{HX}_2\text{X}_3\text{GTX}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{SX}_{12}\text{X}_{13}\text{X}_{14}\text{EX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPP}$
 $\text{PS}-(\text{OH}/\text{NH}_2)$ (SEQ ID NO: 200);

при этом каждая переменная определена и описана в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению были разработаны для достижения длительного периода полужизни ($t_{1/2}$) и, таким образом, описаны в данном документе как агонисты рецептора ГПП-1 «длительного действия».

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции полезны для лечения множества заболеваний, нарушений или патологических состояний, ассоциированных с рецептором ГПП-1. Такие заболевания, нарушения или патологические состояния включают в себя метаболические заболевания или нарушения, такие как диабет типа 2, ожирение и необходимость достижения потери веса. В определенных вариантах осуществления данное изобретение относится к способам лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП, англ. «NAFLD») и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ, англ. «NASH»).

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 изображена хроническая потеря веса (день 27) у крыс линии Лонг-Эванс (LE) с индуцированным диетой ожирением (DIO), получавших иллюстративные полипептиды аналогов ГПП-1 длительного действия.

На Фиг. 2A показана сравнительная эффективность в отношении потери веса *in vivo* у крыс DIO для соединения A120 по сравнению с семаглутидом (% исходного уровня по сравнению с носителем в течение 28 дней, n=6/доза). Ozempic® (семаглутид, Novo Nordisk

A/S из Bagsværd, Дания) был одобрен FDA США для лечения диабета 2 типа.

На Фиг. 2В показана сравнительная активность *in vivo* в отношении диабета 2 типа (т.е. снижение HbA1c) у крыс DIO для соединения A120 по сравнению с семаглутидом (Δ -HbA1c по сравнению с носителем в течение 28 дней, n=9/доза). Противодиабетическую активность сравнивали на модели крыс ZDF для диабета 2 типа.

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

На Фиг. 4 показано изменение активности конъюгированных агонистов рецептора ГПП-1 в результате связывания с человеческим сывороточным альбумином (HSA).

На Фиг. 5 показано изменение концентрации соединения A120 в плазме у крыс и обезьян после внутривенного и подкожного введения.

На Фиг. 6 показана зависимость потери веса от дозы и концентрации у самцов крыс линии Лонг-Эванс (LE) с индуцированным диетой ожирением (DIO), получавших соединение A120 в течение 27 дней. Самцам крыс LE DIO в возрасте 18 недель (14 недель на диете с высоким содержанием жиров) вводили (п/к; через день) шесть доз соединения A120 в диапазоне от 1 до 300 мкг/кг/день (n=6 животных/доза). Заштрихованные и открытые кружки представляют повторные дозы (3, 30, 300 мкг/кг/день) семаглутида из двух отдельных исследований.

На Фиг. 7 показана потеря веса, индуцированная семаглутидом и A120, у самцов крыс LE DIO в течение 27-дневного периода.

На Фиг. 8 показаны индуцированные семаглутидом и A120 изменения в составе тела у самцов крыс LE DIO, подчеркивая тот факт, что изменения в составе тела были в основном связаны с потерей жировой массы (состав тела определяли на 26-й день с помощью количественного магнитного резонанса).

На Фиг. 9 показано ингибирование среднесуточного потребления пищи и кумулятивное потребление пищи мышами, которым вводили различные дозы соединения A120 или семаглутида.

На Фиг. 10 показано снижение массы тела самцов диабетических тучных крыс Цукера (ZDF), получавших дозу (п/к инъекция; через день) соединения A120 или семаглутида.

На Фиг. 11 показаны вызванные семаглутидом и A120 изменения в составе тела у самцов крыс ZDF, подчеркивая тот факт, что изменения в составе тела были в основном связаны с потерей жировой массы (состав тела определяли на 25-й день).

Подробное описание сущности изобретения

Общее описание определенных вариантов осуществления данного изобретения

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции можно использовать в качестве агонистов рецептора ГПП-1, особенно в качестве агонистов рецептора ГПП-1 человека. Данное изобретение также относится к способам получения и применения таких соединений, т.е. полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1. Соединения по настоящему изобретению являются агонистами рецептора ГПП-1 длительного действия.

Эти полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 особенно полезны в способах лечения метаболических заболеваний или нарушений, таких как диабет 2 типа, ожирение, и в способах обеспечения потери веса. В определенных вариантах осуществления данное изобретение относится к способам лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП, англ. «NAFLD») и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ, англ. «NASH»).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200:

$\text{HX}_2\text{X}_3\text{GTX}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{SX}_{12}\text{X}_{13}\text{X}_{14}\text{EX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPP}$
PS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 200) или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой A, 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X₃ представляет собой E или N-метил Glu;

X₆ представляет собой F или Y;

X₇ представляет собой S или T;

X₈ представляет собой диаминопимелиновую кислоту (Dap), E, K, N, N-метил Ser, Q, S, s или Y;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, N-метил Leu или V;

X₁₂ представляет собой E, K, Q или S;

X₁₃ представляет собой Aib, E, K, Q, S, W или Y;

X₁₄ представляет собой E, R, I, K, L, M, Q или Y;

X₁₆ представляет собой 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab), Dap, E, K, k или орнитин (Orn);

X₁₇ представляет собой E, K или Q;

X₁₈ представляет собой A, K, S или Y;

X₁₉ представляет собой A, K или V;

X₂₀ представляет собой E, K или R;

X₂₁ представляет собой Aib, E, H, K, L, Q или Y;

X₂₄ представляет собой A, Aib, E, K, Q, S или Y;

X₂₈ представляет собой D, E, K, N, Q, S или Y; и

X₃₂ представляет собой Dap, H, K, R или S;

где, когда X₁₆ представляет собой Dab, Dap, K, k или Orn, он ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

где когда X₁₆ представляет собой E, по меньшей мере один из X₁₄, X₁₇, X₁₈, X₁₉, X₂₀ или X₂₁ выбран в качестве лизина, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер; и

при этом выделенный полипептид необязательно дополнительно содержит два аминокислотных остатка, имеющих боковые цепи, ковалентно соединенные с образованием мостикового фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления мостиковый фрагмент представляет собой

лактамный мостиковый фрагмент. Например, в некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид необязательно дополнительно содержит два аминокислотных остатка, один из которых представляет собой лизин, а другой представляет собой глутаминовую кислоту, и аминосодержащая боковая цепь лизина и карбоксисодержащая боковая цепь глутаминовой кислоты ковалентно соединены, с потерей воды с образованием лактамного мостикового фрагмента. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образован посредством ковалентных связей между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно; в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно; или в положениях X_{12} и X_{16} , соответственно.

В одном варианте осуществления выделенный полипептид не является аналогом эксенатида, HGEFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 300), имеющим K_{12} или K_{27} , ковалентно связанным с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой M, а X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой лизин, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K или E. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления указанный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

Определения

Следует понимать, что употребляемая в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления данного изобретения и не предназначена быть ограничивающей. При употреблении в данном описании и в прилагаемой формуле данного изобретения формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, если контекст явным образом не указывает иное. Так, например, ссылка на «растворитель» включает в себя комбинацию из двух или большего числа таких растворителей, ссылка на «пептид» включает в себя один или большее число пептидов или смесь пептидов, ссылка на «лекарственный препарат»

включает в себя один или большее число лекарственных препаратов, ссылка на «устройство осмотической доставки» включает в себя одно или большее число устройств осмотической доставки, и тому подобное. Если специально не оговорено или не очевидно из контекста, при употреблении в контексте данного документа термин «или» понимается как включительный и охватывает как «или», так и «и».

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения встречающиеся в природе L-аминокислоты обозначены либо стандартными трехбуквенными, либо

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

Таблица 1: встречающиеся в природе аминокислоты

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

Таблица 2: подстрочные обозначения относятся к D-стереоизомерам аминокислот

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

Пептиды могут быть встречающимися в природе, синтетическими или рекомбинантно экспрессированными. Пептиды также могут содержать дополнительные группы, модифицирующие цепи аминокислот, например, функциональные группы, добавленные посредством посттрансляционной модификации. Примеры посттрансляционных модификаций включают в себя, но не ограничиваются ими, ацетилирование, алкилирование (включительно с метилированием), биотинилирование,

глутамилирование, глицилирование, гликозилирование, изопренилирование, липоилирование, фосфопантетеинилирование, фосфорилирование, селенирование и С-концевое амидирование. Термин «пептид» также включает в себя пептиды, содержащие модификации amino-конца и/или карбокси-конца. Модификации концевой аминогруппы включают в себя, но не ограничиваются ими, дезаминирование, модификации N-низшим алкилом, N-ди-низшим алкилом и N-ацилом. Модификации концевой карбоксильной группы включают в себя, но не ограничиваются ими, модификации амидом, низшим алкиламидом, диалкиламидом и сложным эфиром низшего алкила (например, при этом указанный низший алкил представляет собой C₁-C₄-алкил). Термин «пептид» также включает в себя модификации аминокислот, расположенных между amino- и карбокси-концами, такие как описанные выше, но не ограничиваясь ими. В одном варианте осуществления пептид может быть модифицирован добавлением низкомолекулярного лекарственного препарата.

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

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

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

Термин «инсулинотропный пептид», используемый в данном документе, включает, но не ограничиваясь ими, глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1), а также его производные и аналоги, агонисты рецептора ГПП-1, такие как эксенатид, эксенатид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 300, а также их производные и аналоги.

Термин «ацилированный» при употреблении в контексте данного документа по отношению к полипептидам, описанным в данном документе, означает, что описываемый полипептид замещен одним или большим числом липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, при этом «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе. Определенные липофильные заместители, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, могут связывать альбумин и придавать полученному в результате ацилированному полипептиду аффинность к альбумину. Степень, с которой определенные липофильные заместители, каждый из

которых необязательно присоединен через спейсер, связывают альбумин и придают полученному в результате ацилированному полипептиду аффинность к альбумину, варьируется и зависит от многочисленных факторов. Указанные многочисленные факторы включают в себя природу указанных липофильного заместителя, необязательного спейсера, полипептида и сайта ковалентного присоединения к указанному полипептиду.

Термины «линейный» или «линейный полипептид», используемые в данном документе, относятся к «неацилированному» полипептиду, другими словами, к раскрытому полипептиду-агонисту рецептора ГПП-1 без липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, где «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе.

В контексте данного документа термины «конъюгированный» или «конъюгированный полипептид» относятся к «ацилированному» полипептиду, другими словами, к раскрытому полипептиду-агонисту рецептора ГПП-1, имеющему один или более липофильных заместителей, каждый из которых необязательно присоединен через спейсер, где «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе.

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

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

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

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

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

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

Фраза «физически стабильный (-ая, -ое, -ые)» при употреблении в контексте данного документа относится к образованию в фармацевтическом составе приемлемого процентного содержания агрегатов (например, димеров и других продуктов с более высокими молекулярными массами). Кроме того, физически стабильный фармацевтический состав не изменяет своего физического состояния, например, от жидкости к твердому веществу или от аморфного к кристаллической форме.

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

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

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

μ = коэффициент пропорциональности (вязкость) и

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

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

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

изобретению содержит меньше чем около 10% масс., например, меньше чем около 5% масс., остаточной влаги.

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

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

Термин «устройство осмотической доставки» при употреблении в контексте данного документа, как правило, относится к устройству, используемому для доставки лекарственного средства (например, описанного в данном документе полипептида-агониста рецептора ГПП-1) субъекту, при этом устройство содержит, например, резервуар (изготовленный, например, из титанового сплава), имеющий просвет, который содержит состав в виде суспензии, содержащий лекарственное средство (например, описанный в данном документе полипептида-агониста рецептора ГПП-1) и состав осмотического агента. Поршневой узел, расположенный в указанном просвете, изолирует указанный фармацевтический состав в виде суспензии от указанного фармацевтического состава осмотического агента. Полупроницаемая мембрана, расположенная на первом дистальном конце указанного резервуара, примыкает к указанному фармацевтическому составу осмотического агента, а регулятор диффузии (который определяет отверстие доставки, через которое указанный фармацевтический состав в виде суспензии выходит из данного устройства) расположен на втором дистальном конце указанного резервуара и примыкает к указанному фармацевтическому составу в виде суспензии. Как правило, устройство осмотической доставки имплантируют субъекту, например, субдермально или подкожно (например, во внутреннюю, наружную или заднюю область верхней части плеча и в области

живота). Иллюстративное устройство осмотической доставки представляет собой устройство доставки DUROS® (ALZA Corporation, г. Маунтин-Вью, штат Калифорния, США). Примеры синонимов к термину «устройство осмотической доставки» включают в себя, но не ограничиваются ими, «устройство осмотической доставки лекарственного препарата», «система осмотической доставки лекарственного препарата», «осмотическое устройство», «устройство осмотической доставки», «система осмотической доставки», «осмотическая помпа», «имплантируемое устройство доставки лекарственного препарата», «система доставки лекарственного препарата», «устройство доставки лекарственного препарата», «имплантируемая осмотическая помпа», «имплантируемая система доставки лекарственного препарата» и «имплантируемая система доставки». Другие термины для «устройства осмотической доставки» известны в данной области техники.

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

Термин «по существу стабильная доставка» при употреблении в контексте данного документа, как правило, относится к доставке лекарственного препарата в целевой концентрации или в приближенной к целевой концентрации в течение определенного периода времени, при этом количество лекарственного препарата, которое доставляется из устройства осмотической доставки, соответствует доставке по существу нулевого порядка. Доставка активного агента по существу нулевого порядка (например, описанного в данном документе полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1) означает, что скорость доставки лекарственного препарата постоянна и не зависит от лекарственного препарата, доступного в системе доставки; например, для доставки нулевого порядка, если скорость доставки лекарственного препарата по отношению ко времени изобразить на графике и изображенная линия соответствует данным, то указанная линия имеет наклон около нуля в соответствии с определением с помощью стандартных способов (например, линейной регрессии).

Фраза «период полужизни лекарственного препарата» при употреблении в контексте данного документа относится к тому, сколько времени понадобится для выведения лекарственного препарата из плазмы крови до половины его концентрации.

Период полужизни лекарственного препарата, как правило, измеряют путем мониторинга снижения уровня лекарственного препарата при его введении посредством инъекций или внутривенно. Лекарственный препарат, как правило, выявляют с использованием, например, радиоиммуноанализа (РИА), способа хроматографии, электрохемилюминесцентного (ЭХЛ) анализа, твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) или иммуноферментного сэндвич-анализа (сэндвич-ТИФА).

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

Термин «сыворотка крови» предназначен для обозначения любого продукта крови, в котором может быть выявлено вещество. Следовательно, термин «сыворотка крови» включает в себя по меньшей мере цельную кровь, сыворотку крови и плазму крови. Например, «количество [вещества] в сыворотке крови субъекта» будет охватывать «количество [вещества] в плазме крови субъекта».

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

Эндогенный ГПП-1, рецепторы ГПП-1 и некоторые аналоги ГПП-1

Фраза «инкретиновые миметики», используемая в данном документе, включает, но не ограничивается ими, пептид ГПП-1, ГПП-1 (7-36), агонисты рецептора ГПП-1, пептидные производные ГПП-1, пептидные аналоги ГПП-1, эксенатид, эксенатид, имеющий аминокислотную последовательность эксендина-4 (природная форма эксенатида, эксенатид-LAR, ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид, альбиглутид и таспоглутид. Инкретиновые миметики также указаны в данном документе как «инсулинотропные пептиды». Инкретиновые миметики, которые нацелены на рецептор ГПП-1, также известны в литературе как «агонисты рецептора ГПП-1» или «агонисты ГПП-1», при этом оба данных термина употребляются в данном документе взаимозаменяемо.

Термин «ГПП-1» относится к полипептиду, глюкагоноподобному пептид-1(7-36)-амиду - пептидному гормону, состоящему из 30 аминокислотных остатков, высвобождающемуся из L-клеток кишечника после потребления питательных веществ. ГПП-1 имеет аминокислотную последовательность (NAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂), SEQ ID NO: 301. ГПП-1 представляет собой регуляторный пептид, который связывается с внеклеточной областью рецептора ГПП-1 (ГПП-1R, англ. «GLP-1R») - рецептора, сопряженного с G-белком, на β-клетке и посредством активности аденилилциклазы и выработки цАМФ стимулирует инсулиновый ответ на питательные вещества, которые всасываются из кишечника [Baggio 2007, "Biology of incretins: GLP-1 and GIP," Gastroenterology, vol. 132 (6): 2131-57; Holst 2008, "The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus," Mol Cell Endocrinology, vol. 297 (1-2): 127-36]. Эффект агонизма ГПП-1R является множественным. ГПП-1 поддерживает гомеостаз глюкозы путем усиления эндогенной глюкозозависимой секреции инсулина, делая β-клетки

глюкозокомпетентными и чувствительными к ГПП-1, подавляя высвобождение глюкагона, восстанавливая секрецию инсулина первой и второй фазы, замедляя опорожнение желудка, уменьшая потребление пищи и увеличивая чувство сытости [Holst 2008 Mol. Cell Endocrinology; Kjemis 2003 “The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects,” Diabetes, vol. 52 (2): 380-86; Holst 2013 “Incretin hormones and the satiation signal,” Int J Obes (Lond), vol. 37 (9): 1161-69; Seufert 2014, “The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems,” Diabetes Obes Metab, vol. 16 (8): 673-88]. Учитывая способ действия ГПП-1, риск гипогликемии является минимальным.

Глюкагоноподобный пептид-1(7-36)-амид (ГПП-1) представляет собой пептидный гормон, состоящий из 30 аминокислотных остатков, высвобождающийся из L-клеток кишечника после потребления питательных веществ. Он потенцирует индуцированную глюкозой секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, увеличивает экспрессию инсулина, ингибирует апоптоз бета-клеток, способствует неогенезу бета-клеток, уменьшает секрецию глюкагона, задерживает опорожнение желудка, способствует насыщению и увеличивает периферическую утилизацию глюкозы. Эти множественные эффекты вызвали большой интерес к открытию длительно действующих агонистов рецептора ГПП-1 (ГПП-1Р) для лечения сахарного диабета типа 2. Термин «эксенатид» при употреблении в контексте данного документа включает в себя, но не ограничивается ими, эксенатид, эксенатид, имеющий аминокислотную последовательность (HGEFTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂), SEQ ID NO: 300, нативный эксендин-4, пептиды эксенатида, аналоги пептидов эксенатида и производные пептидов эксенатида.

Некоторые раскрытые полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1, в том числе полипептиды из таблицы 4 ниже, обладают одним или более из следующих свойств: отличная растворимость, стабильность, биодоступность, биологическая активность и специфичность, а также более длительное время полужизни, чем у эндогенного ГПП-1 и известных агонистов рецептора ГПП-1. Некоторые раскрытые полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 были разработаны для обеспечения менее частого введения, чем это требуется для имеющихся в настоящее время на рынке агонистов рецептора ГПП-1. Некоторые раскрытые полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 были разработаны для введения посредством еженедельных или ежемесячных инъекций. Некоторые раскрытые полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 были разработаны для введения посредством имплантации устройства доставки, содержащего полипептид-агонист рецептора ГПП-1, где устройство доставки содержит дозу полипептида-агониста рецептора ГПП-1, достаточную для продолжительности введения, составляющей вплоть до 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, одного года, 18 месяцев или двух лет.

Описание иллюстративных вариантов осуществления данного изобретения

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 210:

HX₂X₃GTX₆X₇X₈X₉X₁₀SX₁₂X₁₃X₁₄EX₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPX₃₂SGAPP
PS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 210), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой A, 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;

X₃ представляет собой E или N-метил Glu;

X₆ представляет собой F или Y;

X₇ представляет собой S или T;

X₈ представляет собой диаминопимелиновую кислоту (Dap), E, K, N, N-метил Ser, Q, S, s или Y;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, N-метил Leu или V;

X₁₂ представляет собой E, K, Q или S;

X₁₃ представляет собой Aib, E, K, Q, S, W или Y;

X₁₄ представляет собой E, R, I, K, L, M, Q или Y;

X₁₆ представляет собой 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab), Dap, E, K, k или орнитин (Orn);

X₁₇ представляет собой E, K или Q;

X₁₈ представляет собой A, K, S или Y;

X₁₉ представляет собой A, K или V;

X₂₀ представляет собой E, K или R;

X₂₁ представляет собой Aib, E, H, K, L, Q или Y;

X₂₄ представляет собой A, Aib, E, K, Q, S или Y;

X₂₈ представляет собой D, E, K, N, Q, S или Y; и

X₃₂ представляет собой Dap, H, K, R или S;

при условии, что выделенный полипептид не является эксенатидом.

В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X₂₄ представляет собой S, то X₁₀ представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X₁₄ представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X₁₄ представляет собой M, а X₁₆ представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления, если X₁₆ представляет собой E, то X₂₁ представляет собой K или E. В некоторых вариантах осуществления, если X₁₆ представляет собой E, то X₂₁ представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления, если X₁₆ представляет собой E, то X₂₁ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой G.

В контексте данного документа, Aib означает альтернативно 2-аминоизомасляную

представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V, X_{20} представляет собой R, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R, X_{21} представляет собой K, и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R, X_{21} представляет собой K, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, X_{21} представляет собой K, и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, X_{21} представляет собой K, и X_{24} представляет собой E, и пептид содержит лактамный мостик, образованный за счет амидной связи между боковыми цепями X_{20} и X_{24} .

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200:

$\text{HX}_2\text{X}_3\text{GTX}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{SX}_{12}\text{X}_{13}\text{X}_{14}\text{EX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPP}$
 $\text{PS-(OH/NH}_2\text{)}$ (SEQ ID NO: 200) или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой A, 2-аминоизомаляную кислоту (Aib) или G;

X_3 представляет собой E или N-метил Glu;

X_6 представляет собой F или Y;

X_7 представляет собой S или T;

X_8 представляет собой диаминопимелиновую кислоту (Dap), E, K, N, N-метил Ser, Q, S, s или Y;

X_9 представляет собой D или E;

X_{10} представляет собой I, L, N-метил Leu или V;

X_{12} представляет собой E, K, Q или S;

X_{13} представляет собой Aib, E, K, Q, S, W или Y;

X_{14} представляет собой E, R, I, K, L, M, Q или Y;

X_{16} представляет собой 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab), Dap, E, K, k или орнитин (Orn);

X_{17} представляет собой E, K или Q;

X_{18} представляет собой A, K, S или Y;

X_{19} представляет собой A, K или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой Aib, E, H, K, L, Q или Y;

X_{24} представляет собой A, Aib, E, K, Q, S или Y;

X_{28} представляет собой D, E, K, N, Q, S или Y; и

X_{32} представляет собой Dap, H, K, R или S;

где, когда X_{16} представляет собой Dab, Dap, K, k или Orn, он ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

где когда X_{16} представляет собой E, по меньшей мере один из X_{14} , X_{17} , X_{18} , X_{19} , X_{20} или X_{21} выбран в качестве лизина, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер; и

при этом выделенный полипептид необязательно дополнительно содержит два аминокислотных остатка, имеющих боковые цепи, ковалентно соединенные с образованием мостикового фрагмента.

В одном варианте осуществления выделенный полипептид не является аналогом эксенатида, HGEFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 300), имеющим K_{12} или K_{27} , ковалентно связанным с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой M, а X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K или E. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления указанный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой N-метил Glu.

В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой T.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой Dap. В некоторых

связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E, а X_{14} представляет собой лизин, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E, а X_{17} представляет собой лизин, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E, а X_{18} представляет собой лизин, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E, а X_{19} представляет собой лизин, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E, а X_{20} представляет собой лизин, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E, а X_{21} представляет собой лизин, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид дополнительно содержит два аминокислотных остатка, имеющих боковые цепи, ковалентно соединенные с образованием мостикового фрагмента. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид необязательно дополнительно содержит два аминокислотных остатка, один из которых представляет собой лизин (K), а другой представляет собой глутаминовую кислоту (E), и где аминокислотная боковая цепь лизина и карбоксисодержащая боковая цепь глутаминовой кислоты ковалентно соединяются с потерей воды с образованием лактамного мостикового фрагмента. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образован посредством ковалентных связей между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно; в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно; или в положениях X_{12} и X_{16} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах

осуществления лактамный мостиковый фрагмент образуется между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно. В некоторых вариантах осуществления лактамный мостиковый фрагмент образован ковалентными связями между боковыми цепями остатков лизина (K) и глутаминовой кислоты (E) в положениях X₁₂ и X₁₆, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, если K выбран в положении X₈, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₇, X₁₈, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₄, X₂₈, или X₃₂, он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда K выбран в положении X₁₄, X₁₇, X₁₈, X₁₉, X₂₀, или X₂₁, он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X₁₆ может быть ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

NH₂X₃GTX₆X₇X₈X₉X₁₀SX₁₂X₁₃YEX₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPX₃₂SGAPP S-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 201), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой A, 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X₃ представляет собой E или N-метил Glu;

X₆ представляет собой F или Y;

X₇ представляет собой S или T;

X₈ представляет собой диаминопимелиновую кислоту (Dap), E, K, N, N-метил Ser, Q, S, s или Y;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, N-метил Leu или V;

X₁₂ представляет собой E, K, Q или S;

X₁₃ представляет собой Aib, E, K, Q, S, W или Y;

X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X₁₇ представляет собой E, K или Q;

X₁₈ представляет собой A, K, S или Y;

X₁₉ представляет собой A, K или V;

X₂₀ представляет собой E, K или R;

X₂₁ представляет собой Aib, E, H, K, L, Q или Y;

X₂₄ представляет собой A, Aib, E, K, Q, S или Y;

X₂₈ представляет собой D, E, K, N, Q, S или Y; и

X₃₂ представляет собой Dap, H, K, R или S;

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой

кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} соответственно; в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно; в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; или в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления указанный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой N-метил Glu.

В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой T.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой Dar. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N-метил Ser. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой s. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_9 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_9 представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой N-метил Leu. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{13} представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления X_{13}

содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, если К выбран в положении X_8 , X_{12} , X_{13} , X_{17} , X_{18} , X_{19} , X_{20} , X_{21} , X_{24} , X_{28} , или X_{32} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{17} , X_{18} , X_{19} , X_{20} , или X_{21} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X_{16} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 200 или SEQ ID NO: 201, включают следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{10} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{14} представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{24} представляет

связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, X_{24} представляет собой E, и пептид содержит лактамный мостик, образованный за счет амидной связи между боковыми цепями X_{20} и X_{24} .

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 200 или SEQ ID NO: 201, включают следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V и X_{14} представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V и X_{16} представляет собой K, ковалентно

через спейсер; X₁₉ представляет собой A; и X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер; X₁₉ представляет собой A; и X₂₄ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой V, X₂₀ представляет собой R, и X₂₁ представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой V, X₂₀ представляет собой R, и X₂₁ представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой V, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой V, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₁ представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₁ представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой R, X₂₁ представляет собой K, и X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой R, X₂₁ представляет собой K, и X₂₄ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой K, X₂₁ представляет собой K, а X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой K, X₂₁ представляет собой K и X₂₄ представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой K, X₂₁ представляет собой K, X₂₄ представляет собой E, и пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями X₂₀ и X₂₄.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202:

NH₂EGTFTX₈X₉X₁₀SX₁₂QX₁₄EX₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPX₃₂SGAPPPS-
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 202), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X₈ представляет собой N или S;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, или V;

X₁₂ представляет собой E или K;

X₁₄ представляет собой M или Y;

X₁₆ представляет собой Dap, E или K;

X₁₇ представляет собой E или K;

X₁₈ представляет собой A или Y;

X₁₉ представляет A или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой E, K, L или Q;

X_{24} представляет собой E, K или S;

X_{28} представляет собой E, K, N, или Q; и

X_{32} представляет собой H или S;

где когда X_{16} представляет собой Dar или K, он ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

где когда X_{16} представляет собой E, по меньшей мере один из X_{17} , X_{20} , или X_{21} выбран в качестве лизина, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер; и

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} соответственно; в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно; в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно; или в положениях X_{12} и X_{16} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой M, а X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K или E. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления указанный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_9 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_9 представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления

X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой M. В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой Dap, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой E, и по меньшей мере один из X_{17} , X_{20} , или X_{21} выбран в качестве лизина, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В

некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{12} и X_{16} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{16} и X_{12} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{12} , X_{17} , X_{20} , X_{21} , X_{24} , или X_{28} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{17} , X_{20} , или X_{21} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X_{16} может быть ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203:

$\text{HX}_2\text{EGTFTX}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{SX}_{12}\text{QYEX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPPPS-}$
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 203), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X_8 представляет собой N или S;

X_9 представляет собой D или E;

X_{10} представляет собой I, L, или V;

X_{12} представляет собой E или K;

X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем,

необязательно через спейсер;

X_{17} представляет собой E или K;

X_{18} представляет собой A или Y;

X_{19} представляет A или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой E, K, L или Q;

X_{24} представляет собой E, K или S;

X_{28} представляет собой E, K, N, или Q; и

X_{32} представляет собой H или S;

каждый K независимо представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} соответственно; в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно; в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; или в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_9 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_9 представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

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

вариантах осуществления X_{20} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{12} , X_{17} , X_{20} , X_{21} , X_{24} , или X_{28} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{17} , X_{20} , или

X_{21} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X_{16} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 202 или SEQ ID NO: 203, включают следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{10} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{14} представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V, а X_{14} представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V, а X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y и а X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y, а X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y, а X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y, а X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y, а X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{14}

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой К, а X_{21} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой К, а X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой К, а X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой К, а X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой К, X_{24} представляет собой E, и пептид содержит лактамный мостик, образованный за счет амидной связи между боковыми цепями X_{20} и X_{24} .

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой К и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой К и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 202 или SEQ ID NO: 203, включают следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V и X_{14} представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V и X_{16} представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{20} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{21} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{14} представляет собой Y и X_{16} представляет собой К, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{14} представляет собой Y, и X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{14} представляет собой Y, и X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{14} представляет собой Y, и X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{14} представляет собой Y, и X_{20} представляет собой К. В

представляет собой К, X₂₁ представляет собой К и X₂₄ представляет собой Е. В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой К, X₂₁ представляет собой К, X₂₄ представляет собой Е, и пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями X₂₀ и X₂₄.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204:

NH₂EGTFTX₈DX₁₀SX₁₂QX₁₄EX₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPX₃₂SGAPPPS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 204), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X₈ представляет собой N или S;

X₁₀ представляет собой I, L, или V;

X₁₂ представляет собой E, K или Q;

X₁₄ представляет собой M или Y;

X₁₆ представляет собой Dap (диаминопимелиновую кислоту), ковалентно связанную с липофильным заместителем, необязательно через спейсер, или K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X₁₇ представляет собой E или K;

X₁₈ представляет собой A или Y;

X₁₉ представляет A или V;

X₂₀ представляет собой E, K или R;

X₂₁ представляет собой E, K, L или Q;

X₂₄ представляет собой E, K или S;

X₂₈ представляет собой N или Q; и

X₃₂ представляет собой H или S;

где пептид необязательно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₁₇ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₁ и X₁₇, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; или в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X₂ представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X₂₄ представляет собой S, то X₁₀ представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X₁₄ представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X₁₄ представляет собой M, а X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой

кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой M. В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой Dar, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{12} , X_{17} , X_{20} , X_{21} , или X_{24} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{17} , X_{20} , или X_{21} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X_{16} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205:

$\text{HX}_2\text{EGTFTX}_8\text{DX}_{10}\text{SX}_{12}\text{QYEX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPPPS-}$
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 205), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X_8 представляет собой N или S;

X_{10} представляет собой I, L, или V;

X_{12} представляет собой E, K или Q;

X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X_{17} представляет собой E или K;

X_{18} представляет собой A или Y;

X_{19} представляет A или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой E, K, L или Q;

X_{24} представляет собой E, K или S;

X_{28} представляет собой N или Q; и

X_{32} представляет собой H или S;

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик,

образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; или в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} ,

представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{12} , X_{17} , X_{20} , X_{21} , или X_{24} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{17} , X_{20} , или X_{21} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X_{16} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 204 или SEQ ID NO: 205, включают следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{10} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{14} представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib и X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, а X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V, а X_{14} представляет

собой R. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, а X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, X_{24} представляет собой E, и пептид содержит лактамный мостик, образованный за счет амидной связи между боковыми цепями X_{20} и X_{24} .

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 204 или SEQ ID NO: 205, включают следующее:

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V и X_{14} представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V и X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно - через спейсер. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib, X_{10} представляет собой V, и X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib,

собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V, X_{20} представляет собой R, и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V, X_{20} представляет собой R, и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V, X_{20} представляет собой R, и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V, X_{20} представляет собой R, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A, X_{20} представляет собой R, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R, X_{21} представляет собой K, и X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R, X_{21} представляет собой K, и X_{24} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, X_{21} представляет собой K, а X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, X_{21} представляет собой K и X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K, X_{21} представляет собой K, X_{24} представляет собой E, и пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями X_{20} и X_{24} .

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206:

$\text{HX}_2\text{EGTFTX}_8\text{DX}_{10}\text{SKQX}_{14}\text{EX}_{16}\text{EAX}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPSSGAPPPS-}$
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 206), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;

X_8 представляет собой N или S;

X_{10} представляет собой I, L, или V;

X_{14} представляет собой M или Y;

X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X_{19} представляет A или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой E, K, L или Q;

X_{24} представляет собой E, K или S; и

X_{28} представляет собой N или Q;

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

кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; или в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой M. В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями

лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{20} , X_{21} , или X_{24} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда К выбран в положении X_{20} или X_{21} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X_{16} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207:

$\text{HX}_2\text{EGTFTX}_8\text{DX}_{10}\text{SKQYEX}_{16}\text{EAX}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPSSGAPPPS}-(\text{OH}/\text{NH}_2)$
(SEQ ID NO: 207), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X_8 представляет собой N или S;

X_{10} представляет собой I, L, или V;

X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X_{19} представляет A или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой E, K, L или Q;

X_{24} представляет собой E, K или S; и

X_{28} представляет собой N или Q;

при этом пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; или в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, когда K выбран в положении X_{20} , X_{21} , или X_{24} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда K выбран в положении X_{20} или X_{21} , он

собой R, и X₂₁ представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой V, X₂₀ представляет собой R, и X₂₁ представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой V, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой V, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₁ представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₁ представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₁₉ представляет собой A, X₂₀ представляет собой R, и X₂₄ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой R, X₂₁ представляет собой K, и X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой R, X₂₁ представляет собой K, и X₂₄ представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой K, X₂₁ представляет собой K, а X₂₄ представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой K, X₂₁ представляет собой K и X₂₄ представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X₂₀ представляет собой K, X₂₁ представляет собой K, X₂₄ представляет собой E, и пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями X₂₀ и X₂₄.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208:

NAi**b**EGTFTSDX₁₀SKQYEX₁₆EAX₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKNGGPSSGAPPPS-(OH/NH₂)
(SEQ ID NO: 208), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₁₀ представляет собой L или V;

X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X₁₉ представляет A или V;

X₂₀ представляет собой E, K или R;

X₂₁ представляет собой K или Q;

X₂₄ представляет собой E, K или S; и

при этом пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₂₁ и X₁₇, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; или в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, если X₂₄ представляет собой S, то X₁₀ представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления пептид содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой

кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно. В некоторых вариантах осуществления выделенный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, когда K выбран в положении X_{20} , X_{21} , или X_{24} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления, когда K выбран в положении X_{20} или X_{21} , он представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления только остаток в положении X_{16} ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

В некоторых вариантах осуществления определенные аминокислоты, представленные консенсусной последовательностью SEQ ID NO: 208, включают следующее:

В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{19} представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой V и X_{20} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления, X_{10} представляет собой

необязательно с помощью спейсера

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов обязательно замещен одним или большим числом липофильных заместителей, каждый из которых обязательно присоединен через спейсер, при этом «липофильный заместитель» и «спейсер» определены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе полипептидов, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных любой из консенсусных последовательностей от SEQ ID NO:1 до SEQ ID NO:162 и от SEQ ID NO:1000 до SEQ ID NO:1162, либо содержит один или большее число липофильных заместителей, каждый из которых обязательно присоединен через спейсер, либо может быть модифицирован, или дополнительно модифицирован, ковалентным присоединением одного или большего числа липофильных заместителей, каждый из которых обязательно присоединен через спейсер. В некоторых вариантах осуществления указанный липофильный заместитель может быть присоединен к аминокислотной группе указанного полипептида (например, ε-аминогруппе остатка лизина) посредством карбоксильной группы указанного липофильного заместителя, или, обязательно, посредством аминокислотной группы указанного спейсера, при этом указанная карбоксильная группа указанного спейсера образует амидную связь с ε-аминогруппой остатка лизина.

Липофильный заместитель

Конъюгирование одного или большего числа «липофильных заместителей», каждый из которых обязательно присоединен посредством двухвалентного «спейсера», с любыми из описанных в данном документе полипептидов согласно данному изобретению предназначено для продления действия указанного полипептида путем облегчения связывания с сывороточным альбумином и замедления почечного клиренса указанного конъюгированного полипептида. При употреблении в контексте данного документа термин «липофильный заместитель» охватывает собой заместитель, содержащий от 4 до 40 атомов углерода, от 8 до 25 атомов углерода, от 12 до 22 атомов углерода или от 6 до 20 атомов углерода. Липофильный заместитель может быть присоединен к аминокислотной группе указанного полипептида (например, ε-аминогруппе остатка лизина) посредством карбоксильной группы указанного липофильного заместителя, или, обязательно, посредством аминокислотной группы указанного спейсера, при этом указанная карбоксильная группа указанного спейсера в свою очередь образует амидную связь с аминокислотной группой аминокислотного остатка (например, лизина), к которому он прикреплен. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - с обязательным спейсером или без него, что описано более подробно ниже.

В некоторых вариантах осуществления указанный липофильный заместитель содержит неразветвленную или разветвленную алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления указанный липофильный заместитель представляет собой ацильную группу неразветвленной или разветвленной жирной кислоты. В некоторых вариантах

осуществления указанный липофильный заместитель представляет собой ацильную группу неразветвленной или разветвленной жирной кислоты, дополнительно замещенную одной или большим числом групп карбоновой кислоты и/или гидроксамовой кислоты.

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

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - без необязательного спейсера. В некоторых вариантах осуществления указанный липофильный заместитель представляет собой одновалентную группу по формуле I:



Формула I

где

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

m равно от 4 до 24,

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

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления m равно от 14 до 20. В некоторых вариантах осуществления указанный липофильный заместитель ковалентно связан с указанным выделенным полипептидом через спейсер. В некоторых вариантах осуществления указанный липофильный заместитель $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}$ связан с аминогруппой выделенного полипептида через спейсер, при этом указанный спейсер образует мостик между указанной аминогруппой выделенного полипептида и CO-группой указанного липофильного заместителя.

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

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

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

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

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

Липофильный заместитель и спейсер

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

В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер содержит одну или большее число аминокислот, например, одиночную аминокислоту, такую как Glu, Asp, Gly или Lys, дипептид, такой как 2(Glu), Glu-Gly, или полипептид, такой как 3(Glu), 4(Glu), 2(Glu)-Gly и т. д. В некоторых вариантах осуществления, когда указанный спейсер содержит одну или большее число аминокислот, например, Glu, Asp, Gly или Lys, одна карбоксильная группа указанного спейсера может образовывать амидную связь с аминогруппой представленного в данном изобретении полипептида, и аминогруппа указанного спейсера может образовывать амидную связь с карбоксильной группой указанного липофильного заместителя.

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

В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-$. В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-$. В некоторых вариантах осуществления указанный

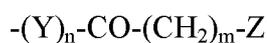
спейсер представляет собой $-\text{[COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH]}_2-\gamma\text{Glu}-$.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или, предпочтительно, один липофильный заместитель, каждый - со спейсером. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления указанные липофильный заместитель и спейсер образуют одновалентную группу, выбранную из группы, состоящей из фрагментов, перечисленных в таблице 3.

Таблица 3: репрезентативные фрагменты - липофильные заместители и фрагменты-спейсеры

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

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



Формула II

где

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

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

m равно от 4 до 24; и

n равно от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления m равно от 14 до 20. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой γGlu . В некоторых вариантах осуществления n равно от 1 до 5.

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

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



Формула III

где

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

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

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

m равно от 4 до 24;

n равно от 1 до 10;

r равно от 1 до 6; и

t равно от 1 до 6.

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления t равно от 1 до 3. В некоторых вариантах

осуществления t выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

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

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

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



Формула IV

где

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

m равно от 4 до 24;

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

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

$d\text{peg}$ представляет собой $-\text{CO}(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)\text{NH}-$;

r равно от 1 до 8;

$n1$ равно от 0 до 10; и

$n2$ равно от 0 до 10.

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

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

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

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

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

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

некоторых вариантах осуществления n_2 равен 2. В некоторых вариантах осуществления n_2 равен 3. В некоторых вариантах осуществления n_2 равен 4. В некоторых вариантах осуществления n_2 равен 5.

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

В некоторых вариантах осуществления r равен 1, n_1 равен 2 и n_2 равен 0.

В некоторых вариантах осуществления r равен 1, n_1 равен 2 и n_2 равен 2.

В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой γGlu и Y_2 представляет собой γGlu .

В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой γGlu и n_2 равен 0.

В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой γGlu , r равен 1, n_1 равен 2 и n_2 равен 0.

В некоторых вариантах осуществления $-(Y_1)_{n_1}-(\text{dpeg})_r-(Y_2)_{n_2}$ выбран из группы, состоящей из $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{dpeg}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-$, $-\text{dpeg}-\text{dpeg}-\gamma\text{Glu}-$, $-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-$ и $-\gamma\text{Glu}-\text{dpeg}-$.

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



Формула V

где

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

m равно от 4 до 24; и

n равно от 1 до 10.

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

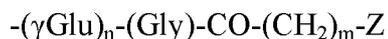
В некоторых вариантах осуществления m равно от 14 до 20.

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

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

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит три, два или,

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



Формула VI

где

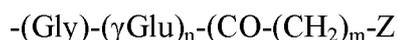
Z представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CO}_2\text{H}$;

m равно от 4 до 24; и

n равно от 1 до 10.

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

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



Формула VII

где

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

m равно от 4 до 24; и

n равно от 1 до 10.

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

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

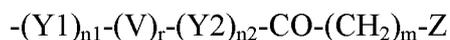
В некоторых вариантах осуществления m выбран из группы, состоящей из 4-20, 8-20, 12-20, 14-20, 16-20, 14, 16, 18 и 20.

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

В некоторых вариантах осуществления n равен 1 и Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления n равен 1 и Z представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления n равен 2 и Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления n равен 2 и Z представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления n равен 3 и Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления n равен 3 и Z представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления n равен 4 и Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления n равен 4 и Z представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах

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

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



Формула VIII

где

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

m равно от 4 до 24;

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

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

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

r равно от 1 до 6;

$n1$ равно от 0 до 10;

$n2$ равно от 0 до 10; и

t равно от 1 до 6.

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



Формула IX

где

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

m равно от 4 до 24;

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

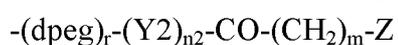
V представляет собой $-\text{[COCH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t\text{NH]-}$;

r равно от 1 до 6; и

n равно от 1 до 10; и

t равно от 1 до 6.

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



Формула X

где

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

m равно от 4 до 24;

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

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

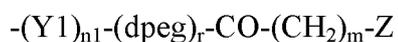
r равно от 1 до 8; и

n2 равно от 0 до 10.

В некоторых вариантах осуществления $-(\text{dpeg})_r-(\text{Y}2)_{n2}$ - выбран из группы, состоящей из $\text{dpeg}, \gamma\text{Glu}$; и $\text{dpeg}, \text{dpeg}, \gamma\text{Glu}$.

В одном варианте осуществления $-(\text{dpeg})_r-(\text{Y}2)_{n2}$ - представляет собой $-\text{dpeg-dpeg-}\gamma\text{Glu-}$.

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



Формула XI

где

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

m равно от 4 до 24;

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

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

r равно от 1 до 8; и

n1 равно от 0 до 10.

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

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

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

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

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

равен 6. В некоторых вариантах осуществления r равен 7. В некоторых вариантах осуществления r равен 8.

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

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

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

Дополнительные иллюстративные спейсеры

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



Формула XII

где

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

каждый из R_2 представляет собой H или CO_2H ;

p равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

q равен 1, 2 или 3;

r равен 0 или 1.

Данный спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой $\text{CO}-$ указанного липофильного заместителя.

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



Формула XIII

где

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

q равен 1, 2 или 3;

r равен 0 или 1.

Данный спейсер образует мостик между аминогруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой $\text{CO}-$ указанного липофильного заместителя.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления p равен 1. В некоторых вариантах

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой γ -глутамил, т. е. $-\text{NH}(\text{CHCO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой γ -аминобутаноил, т. е. $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой β -аспарагил, т. е. $-\text{NH}(\text{CHCO}_2\text{H})(\text{CH}_2)\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$. В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой глицил. В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер представляет собой β -аланил.

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

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



Формула XIV

где

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

n равно от 1 до 10.

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

В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер образует мостик между аминокруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой CO -указанного липофильного заместителя. В некоторых вариантах осуществления один конец указанного спейсера образует ковалентную связь с аминокруппой полипептида, представленного в данном изобретении, и другой конец спейсера образует ковалентную

связь с атомом водорода или защитной группой.

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



Формула XV

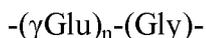
где

n равно от 1 до 10.

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

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

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



Формула XVI

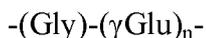
где

n равно от 1 до 10.

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

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

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



Формула XVII

где

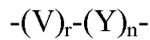
n равно от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления указанный спейсер образует мостик между аминок группой полипептида, представленного в данном изобретении, и группой СО-

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

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

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



Формула XVIII

где

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

V представляет собой $-[COCH_2(OCH_2CH_2)_tNH]-$;

r равно от 1 до 6;

n равно от 1 до 10; и

t равно от 1 до 6.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления $-(V)_r-(Y)_n-$ представляет собой $-[COCH_2(OCH_2CH_2)_2NH]_2-\gamma$ Glu-.

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

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



Формула XIX

где

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

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

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

r равно от 1 до 8;

n1 равно от 0 до 10; и

n2 равно от 0 до 10.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и необязательно содержит спейсер.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель с формулой I.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель по формуле I и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулами XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII и XIX.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер,

выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулами I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X и XI.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный пептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из соединений, описанных формулой I.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулой II.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулой III.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид, представленный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность или ее фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных консенсусными последовательностями, выбранными из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1000 - SEQ ID NO: 1162, при этом выделенный полипептид дополнительно содержит липофильный заместитель и спейсер, выбранный из группы, состоящей из спейсеров, описанных формулой IV.

При употреблении в контексте данного документа как $(\gamma\text{Glu})_2$, так и $2(\gamma\text{Glu})$ обозначают $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ или $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$; как $(\gamma\text{Glu})_3$, так и $3(\gamma\text{Glu})$ обозначают $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ или $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{NH}-$; и т. д.; если переменная присутствует в данной формуле больше чем один раз, то значение этой переменной каждый раз определяется независимо. Например, для группы $-(Y)_3-$, где Y может представлять собой γGlu , Asp, Lys или Gly, каждый Y независимо выбран из одной из указанных четырех аминокислот. Соответственно, в неограничивающем примере $-(Y)_3-$ может представлять собой $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$, $-(\gamma\text{Glu})-(\text{Asp})-(\gamma\text{Glu})-$, $-(\text{Gly})-(\text{Asp})-(\gamma\text{Glu})-$, или $-(\text{Gly})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$.

Мостиковый фрагмент

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

Примеры соединений: полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид согласно данному изобретению содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих пептидов, перечисленных в таблице 4:

Таблица 4: Иллюстративные соединения: полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1, ковалентно связанные с липофильным заместителем, необязательно через спейсер

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
A1	HGEGTFTSDLKQK*(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1
A2	HGEGTFTSDLKQMEEK*(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)AVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2
A3	HGEGTFTSDLKQMEEEEK*(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)VRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 3
A4	HGEGTFTSDLKQMEEEEAVK*(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)LFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 4
A5	HGEGTFTSDLKQMEEEEAVRK*(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 5
A6	HGEGTFTSDLKQMEK*(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 6
A7	HGEGTFTSDLKQMEK*(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 7
A8	HGEGTFTSDLKQMEK*(γ Glu- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 8
A9	HGEGTFTSDLKQMEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 9
A10	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 10
A11	HGEGTFTSDLSKQMEK*(dpeg-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 11
A12	HGEGTFTSDLSKQMEK*(dpeg-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 12
A13	HGEGTFTSDLSKQLEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 13
A14	HGEGTFTSDLSKQFEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 14
A15	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 15
A16	HGEGTFTSDLSKQQEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 16
A17	HGEGTFTSDLSKYMEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 17
A18	HGEGTFTSDLSKEMEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 18
A19	HGEGTFTSDLSKKMEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 19
A20	HGEGTFTSDLSKSMEK*(γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 20
A21	HAEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 21
A22	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 22
A23	HA(n-метил-Е)GTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 23
A24	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 24
A25	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 25
A26	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 26
A27	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIAWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 27
A28	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 28
A29	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIKWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 29
A30	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIQWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 30
A31	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIIWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 31
A32	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIA(WL)KNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 32
A33	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 33
A34	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 34
A35	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 35
A36	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 36
A37	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 37
A38	HGEGTFTSDLSKQMEK*(γGlu-γGlu-dpeg-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 38
A39	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 39
A40	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRYFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 40
A41	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 41
A42	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 42
A43	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVR(Aib)FIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 43
A44	HGEGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRHFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 44
A45	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 45
A46	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 46
A47	HGEGTFTSELSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 47
A48	HGEGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAKLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 48
A49	HGEGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 49
A50	HGEGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPDapSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 50
A51	HGEGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPKSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 51
A52	HGEGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 52
A53	HGEGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPRSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 53
A54	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 54
A55	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 55
A56	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 56
A57	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 57
A58	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKDGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 58
A59	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 59
A60	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKSGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 60
A61	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFISWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	² SEQ ID NO: 61
A62	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 62
A63	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 63
A64	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARQFISWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 64
A65	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPKSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 65
A66	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPDapSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 66
A67	H(Aib)EGTYTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 67
A68	H(Aib)EGTFTSDLSQQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 68
A69	H(Aib)EGTFTSDLSSQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 69
A70	H(Aib)EGTFTSDLSEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 70
A71	H(Aib)EGTFTSDLSKQYE(Dap)*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 71
A72	H(Aib)EGTFTSDLSKQYE(Dab)*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 72
A73	H(Aib)EGTFTSDLSKQYE(Orn)*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 73
A74	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 74
A75	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EYVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 75
A76	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 76
A77	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 77
A78	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 78
A79	H(Aib)EGTFTSDVSEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 79
A80	H(Aib)EGTFTSDISEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 80
A81	H(Aib)EGTFTNDLSEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 81
A82	H(Aib)EGTFTNDVSEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 82
A83	H(Aib)EGTFTNDISEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 83
A84	H(Aib)EGTFSSDLSEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 84
A85	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 85
A86	H(Aib)EGTFTSDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 86
A87	H(Aib)EGTFTNDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 87
A88	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 88
A89	H(Aib)EGTFTNDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 89
A90	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 90
A91	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 91
A92	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KYVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 92
A93	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KYARLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 93
A94	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KYAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 94
A95	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KYAEEFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 95
A96	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRQFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 96
A97	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EYAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 97
A98	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KAAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 98
A99	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KSAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 99
A100	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)QAAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 100
A101	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)QYAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 101
A102	H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)QSAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 102
A103	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 103
A104	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 104
A105	H(Aib)EGTFTDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 105
A106	H(Aib)EGTFTDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARQFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 106
A107	H(Aib)EGTFTNDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 107
A108	H(Aib)EGTFTNDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 108
A109	H(Aib)EGTFTNDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 109
A110	H(Aib)EGTFTNDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARQFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 110
A111	H(Aib)EGTFTDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 111
A112	H(Aib)EGTFTNDISKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 112
A113	H(Aib)EGTFTNDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 113
A114	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 114
A115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 115
A116	H(Aib)EGTFTNDISKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EYAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 116
A117	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)E ⁺ AARK ⁺ FISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 117
A118	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)K ⁺ AARE ⁺ FISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 118
A119	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARE ⁺ FISWLKK ⁺ GGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 119
A120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 120
A121	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAE ⁺ EFIK ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 121
A122	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEEEEAVRK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)FISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 122
A123	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAVK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 123
A124	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEEEEAVK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 124
A125	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEEEEAK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)REFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 125
A126	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAVK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EFISWLKNGGPSSGAPPPS-NH ₂	SEQ ID NO: 126
A127	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAAK*(γGlu-γGlu-dpeg- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 127
A128	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEKYAK*(γGlu-γGlu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 128
A129	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEKYKK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 129
A130	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAVK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EFISWLKQGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 130
A131	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAAK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)KFISWLKQGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 131
A132	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRKFIWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 132
A133	H(Aib)EGTFTSDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 133
A134	H(Aib)EGTFTSDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRKFIWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 134
A135	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 135
A136	H(Aib)EGTFTSDISKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVK ⁺ EFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 136
A137	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 137
A138	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKQGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 138
A139	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFIWLKQGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 139
A140	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVK ⁺ KFIE ⁺ WLKQGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 140
A141	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)K ⁺ AARE ⁺ FISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 141
A142	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 142
A143	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 143
A144	HGEGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 144
A145	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 145
A146	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 146
A147	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 147
A148	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 148
A149	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 149
A150	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 150
A151	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRKFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 151
A152	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVREFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 152
A153	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRQFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 153
A154	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 154
A155	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARQFIEWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 155
A156	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPHSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 156
A157	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 157
A158	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 158
A159	H(Aib)EGTFTSDLSEQYE(Dap)*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 159
A160	H(Aib)EGTFTSDLSEQYE(Dap)*(γGlu-γGlu-DPEG-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 160
A161	H(Aib)EGTFTSDLSEQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-γGlu-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 161

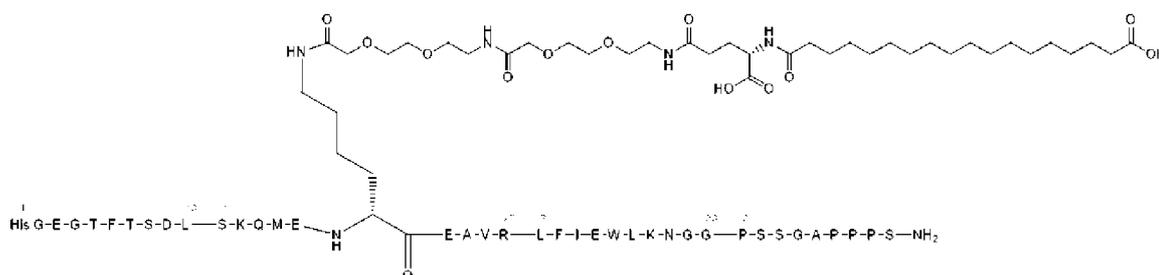
A162	H(Aib)EGTFTEDLSKQYEK*(γ Glu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 162
------	--	----------------

Таблица 5: Химические структуры иллюстративных соединений: полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1, содержащие липофильный заместитель через спейсер, одно соединение из которых дополнительно содержит мостиковый фрагмент.

HGEGTFTSDLSKQMEK*(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A6

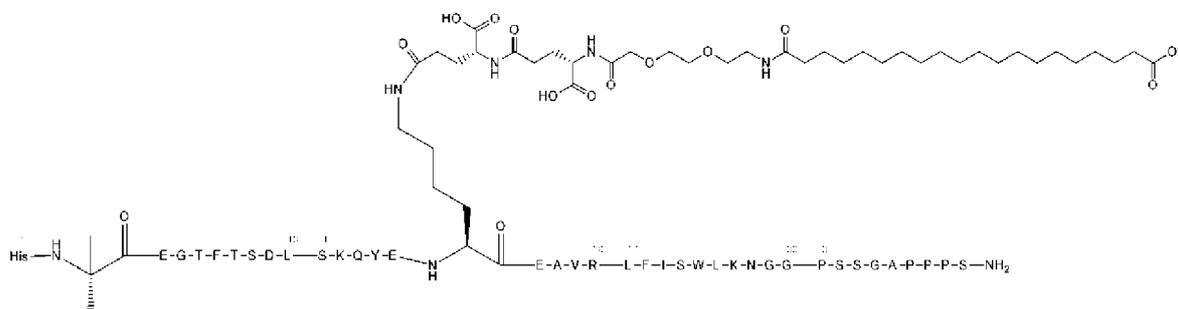
SEQ ID NO: 6



H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A45

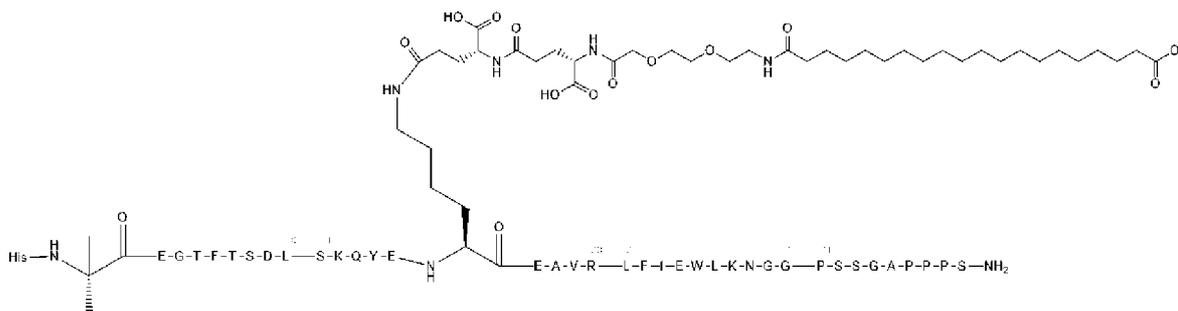
SEQ ID NO: 45



H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A46

SEQ ID NO: 46

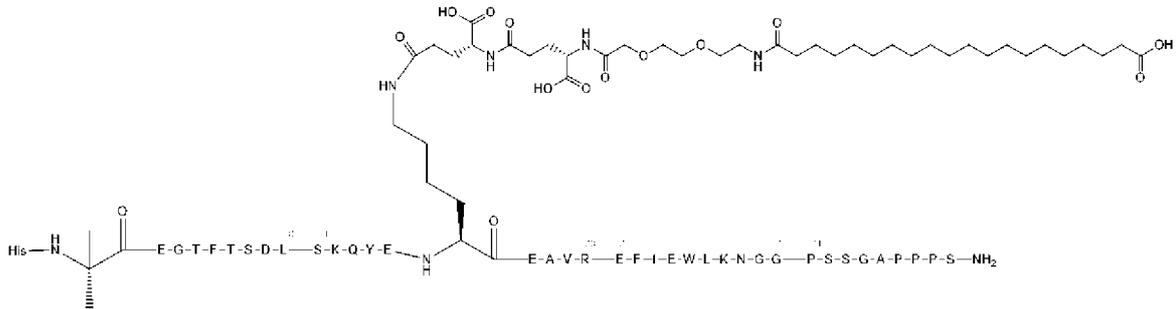


H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-

CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVREFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A54

SEQ ID NO: 54

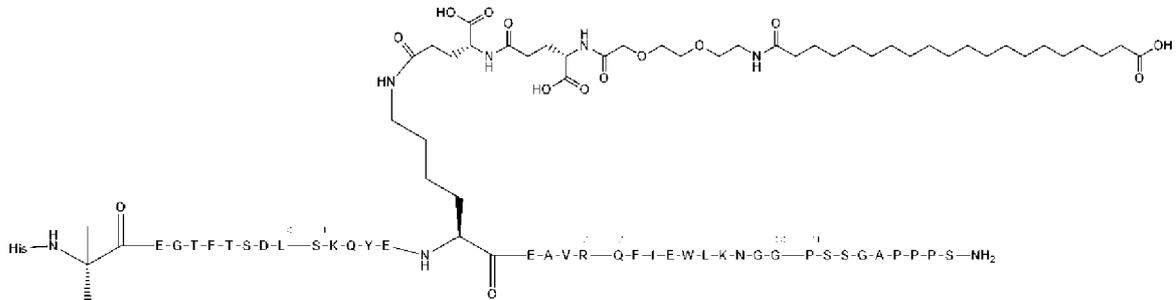


H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-

CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A55

SEQ ID NO: 55

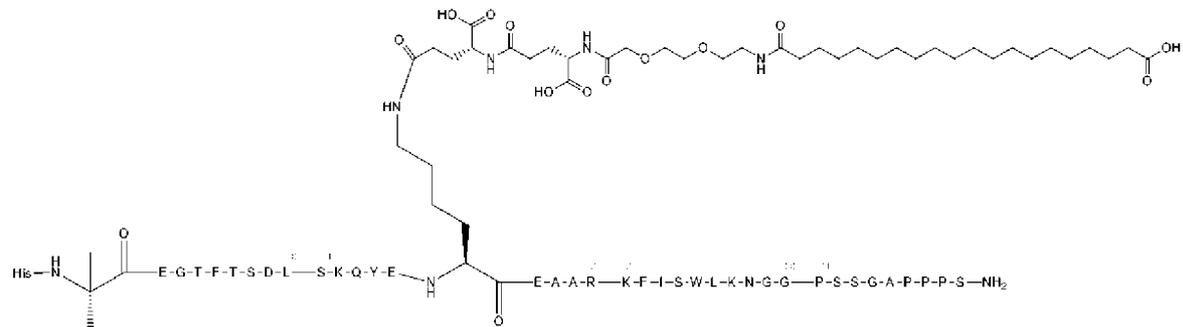


H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-

CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A77

SEQ ID NO: 77

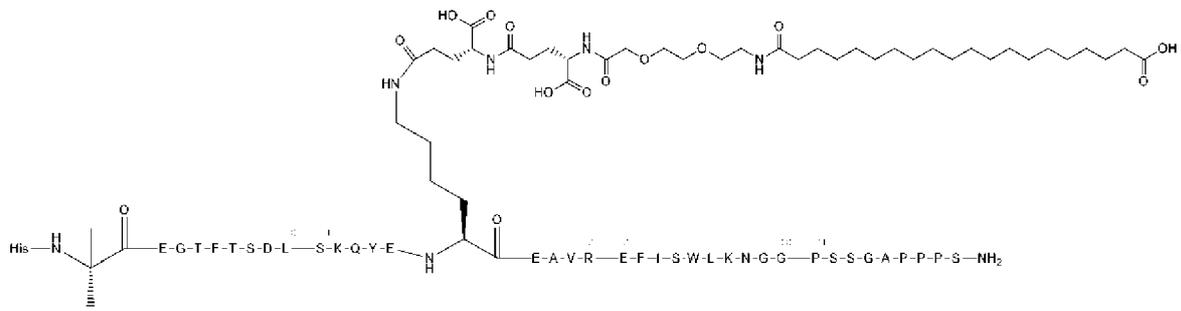


H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-

CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A78

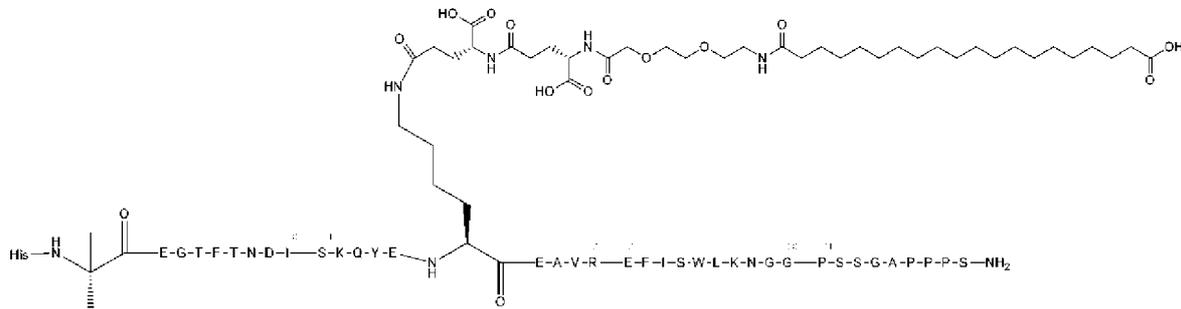
SEQ ID NO: 78



H(Aib)EGTFTNDISKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A108

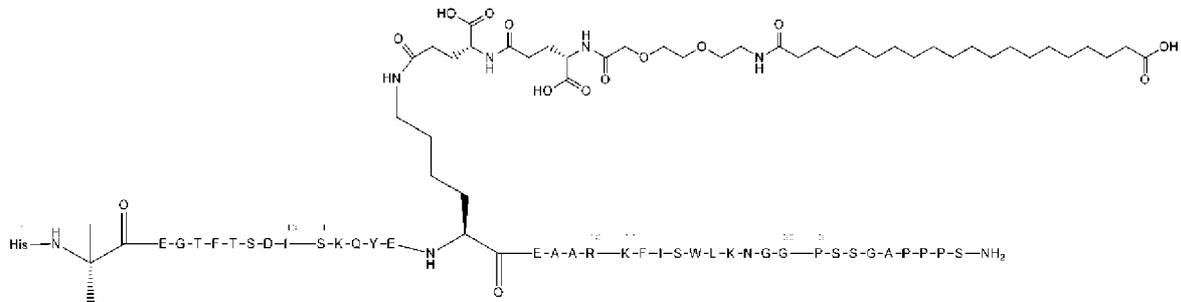
SEQ ID NO: 108



H(Aib)EGTFTSDISKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A111

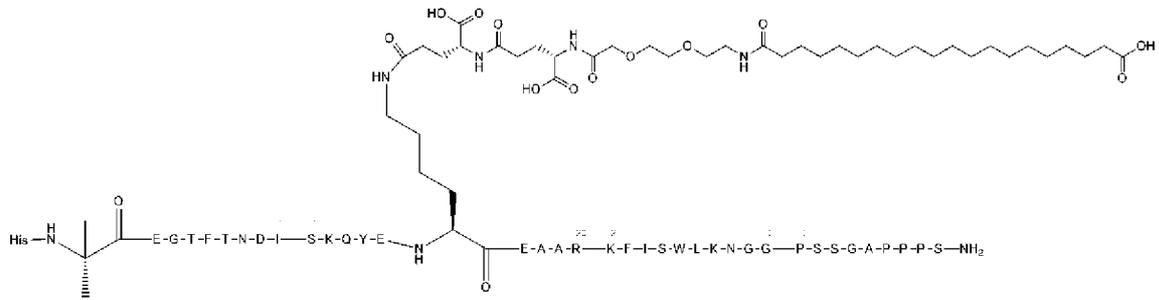
SEQ ID NO: 111



H(Aib)EGTFTNDISKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A112

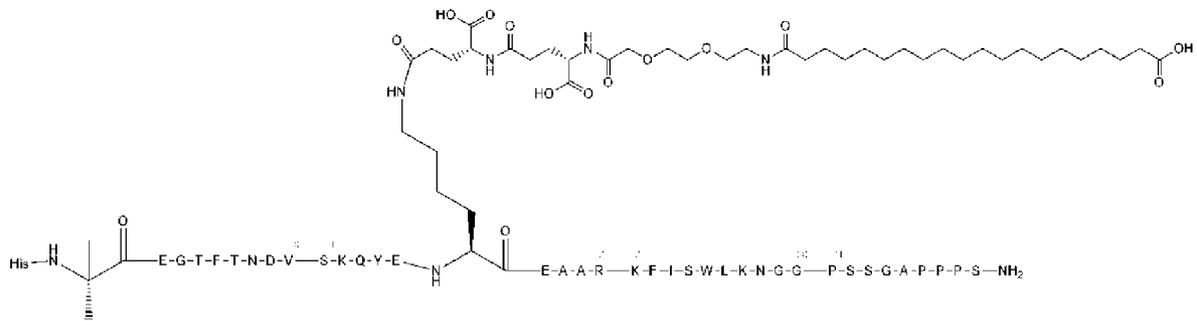
SEQ ID NO: 112



H(Aib)EGTFTNDVSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAARKFISWLKNGGPPSSGAPPPS-(NH₂)

A114

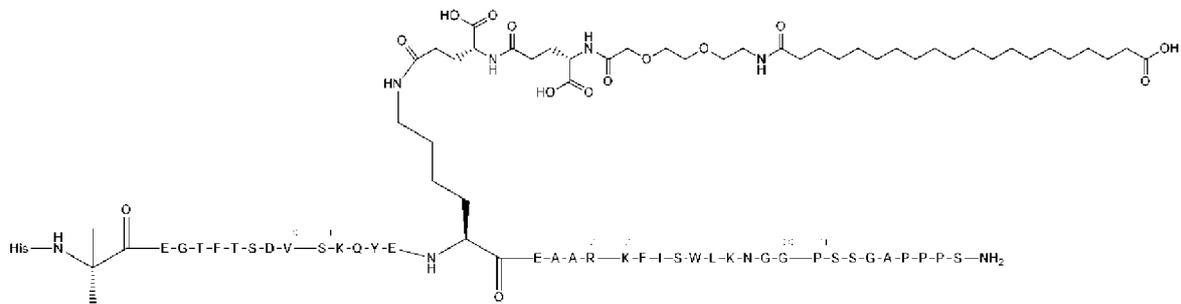
SEQ ID NO: 114



H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAARKFISWLKNGGPPSSGAPPPS-(NH₂)

A115

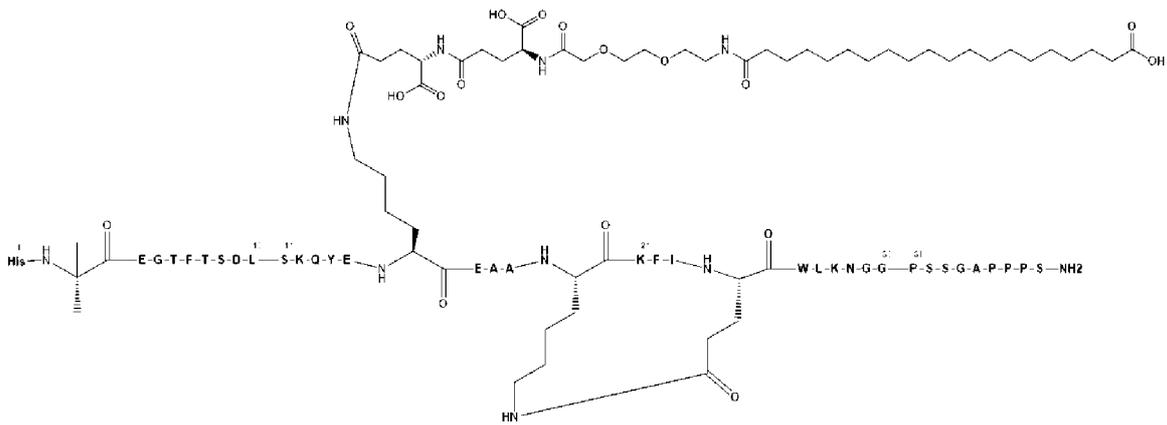
SEQ ID NO: 115



H(Aib)EGTFTSDLKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAAK⁺KFIE⁺WLKNGGPPSSGAPPPS-(NH₂)

A120

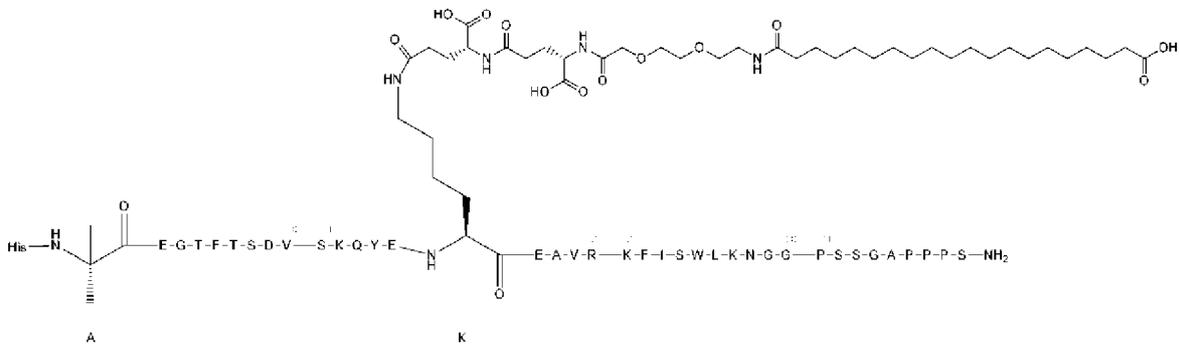
SEQ ID NO: 120



H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVRKFIWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A132

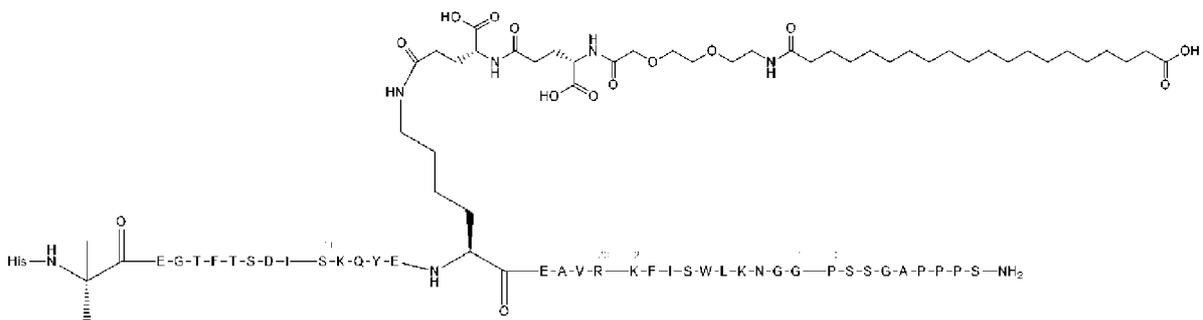
SEQ ID NO: 132



H(Aib)EGTFTSDISKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVRKFIWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A134

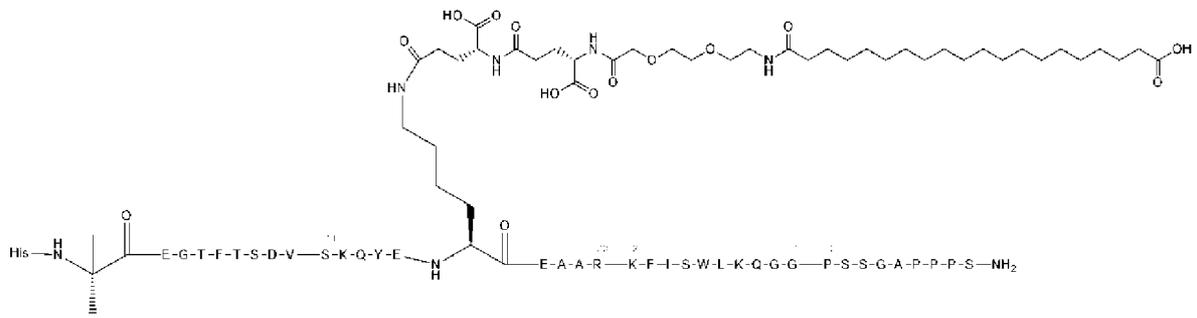
SEQ ID NO: 134



H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-
CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAARKFISWLKQGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A139

SEQ ID NO: 139

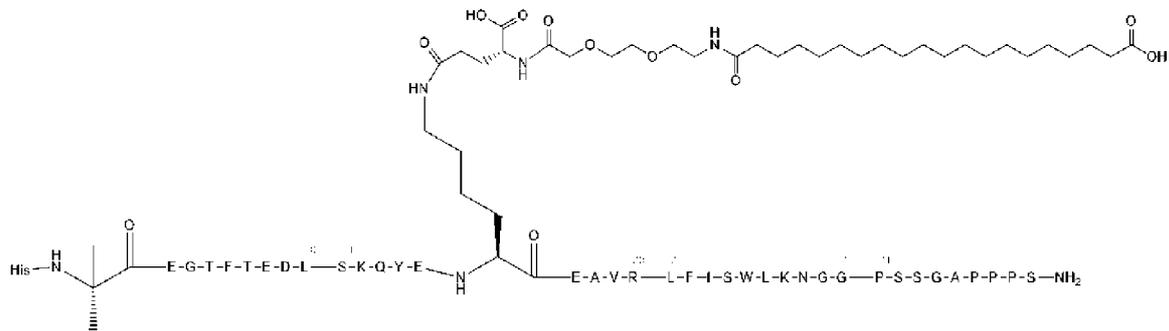


H(Aib)EGTFTEDLSKQYEK*(γ Glu-dpeg-

CO(CH₂)₁₈CO₂H)EAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH₂)

A162

SEQ ID NO: 162

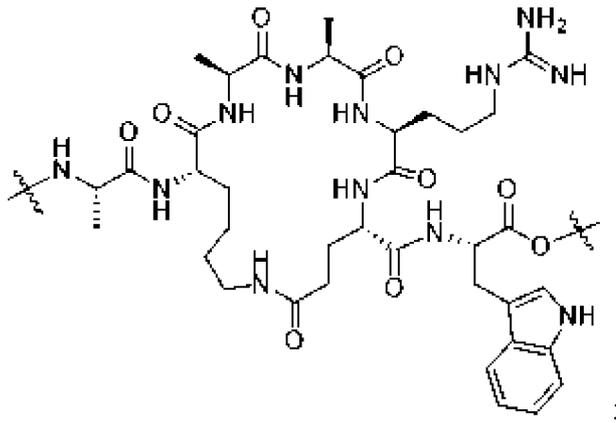


Примечания:

каждый K* независимо представляет собой *L*-лизин, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

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

Например, сегмент -AK⁺AARE⁺W- представляет:



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

карбокси-концевая аминокислота, т. е. S₃₉, изображенная как -S₃₉-(NH₂), обозначает -NH-CH(CH₂OH)-CONH₂.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит

аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1-162, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6, 45, 46, 54, 55, 62, 68, 70, 71, 74, 75, 77, 78, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 94, 103, 107, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134, 139, 147 и 149.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 46, 54, 55, 62, 68, 70, 74, 75, 77, 78, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 94, 103, 107, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134, 139, 147 и 149.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6, 45, 46, 54, 55, 77, 78, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134 и 139, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45, 46, 54, 55, 77, 78, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134 и 139.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 55, 115, 120 и 132, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлено соединение, указанное в таблице 4, приведенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1-162, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой ацетатную соль. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль трифторуксусной кислоты (ТФК). В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль представляет

NO: 132.

Таблица 6: Иллюстративные соединения: полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1, необязательно содержащие липофильный заместитель, необязательно через спейсер; и необязательно дополнительно содержащий мостиковый фрагмент.

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
B1	HGEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1001
B2	HGEGTFTSDLSKQMEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1002
B3	HGEGTFTSDLSKQMEEEEKVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1003
B4	HGEGTFTSDLSKQMEEEA VKLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1004
B5	HGEGTFTSDLSKQMEEEA VRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1005
B6	HGEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1006
B13	HGEGTFTSDLSKQLEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1013
B14	HGEGTFTSDLSKQFEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1014
B15	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1015
B16	HGEGTFTSDLSKQQEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1016
B17	HGEGTFTSDLSKYMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1017
B18	HGEGTFTSDLSKEMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1018
B19	HGEGTFTSDLSKKMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1019
B20	HGEGTFTSDLSKSMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1020
B21	HAEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-	SEQ ID

	(NH ₂)	NO: 21
B22	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1022
B23	HA(n-метил-E)GTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNG GPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1023
B24	HGEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1024
B27	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIAWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1027
B28	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1028
B29	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIKWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1029
B30	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIQWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1030
B31	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIIWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1031
B32	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLF(Aib)WLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1032
B33	HGEGTFTSDLSKQMEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1033
B39	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVREFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1039
B40	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRYFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1040
B41	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1041
B42	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1042
B43	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVR(Aib)FIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1043
B44	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRHFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1044
B45	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRLFISWLKNGGPSSGAPPP	SEQ ID

	S-(NH ₂)	NO: 1045
B46	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1046
B47	HGEGTFTSELSKQYEKEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1047
B48	HGEGTFTSDLSKQYEKEAAKLFISWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1048
B49	HGEGTFTSDLSKQYEKEAARLFISWLKNGGPSSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1049
B50	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFISWLKNGGP(Dap)SGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1050
B51	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFISWLKNGGPKSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1051
B52	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFISWLKNGGPHSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1052
B53	HGEGTFTSDLSKQYEKEAVRLFISWLKNGGPRSGAPPPS- (NH ₂)	SEQ ID NO: 1053
B54	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1054
B55	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1055
B56	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARLFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1056
B57	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARLFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1057
B58	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIEWLKDGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1058
B59	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIEWLKKGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1059
B60	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIEWLKSGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1060
B61	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAREFISWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	₂ SEQ ID NO: 1061
B62	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARKFISWLKNGGPHSGAPPP	SEQ ID

	S-(NH ₂)	NO: 1062
B63	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARKFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1063
B64	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARQFISWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1064
B65	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAREFIEWLKNGGPKSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1065
B66	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAREFIEWLKNGGP(Dap)SGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1066
B67	H(Aib)EGTYTSDLSKQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1067
B68	H(Aib)EGTFTSDLSQQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1068
B69	H(Aib)EGTFTSDLSSQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1069
B70	H(Aib)EGTFTSDLSEQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1070
B71	H(Aib)EGTFTSDLSKQYE(Dap)EAAREFIEWLKNGGPSSGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1071
B72	H(Aib)EGTFTSDLSKQYE(Dab)EAAREFIEWLKNGGPSSGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1072
B73	H(Aib)EGTFTSDLSKQYE(Orn)EAAREFIEWLKNGGPSSGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1073
B74	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKAVRLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1074
B75	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEYVRLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1075
B76	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1076
B77	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1077
B78	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1078
B79	H(Aib)EGTFTSDVSEQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP	SEQ ID

	S-(NH ₂)	NO: 1079
B80	H(Aib)EGTFTSDISEQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPS -(NH ₂)	SEQ ID NO: 1080
B81	H(Aib)EGTFTNDLSEQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1081
B82	H(Aib)EGTFTNDVSEQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1082
B83	H(Aib)EGTFTNDISEQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1083
B84	H(Aib)EGTFSSDLSEQYEKEAAREFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1084
B85	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAARLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1085
B86	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAARLFISWLKNGGPSSGAPPS -(NH ₂)	SEQ ID NO: 1086
B87	H(Aib)EGTFTNDLSKQYEKEAARLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1087
B88	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEKEAARLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1088
B89	H(Aib)EGTFTNDISKQYEKEAARLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1089
B90	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKAAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1090
B91	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKAARLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1091
B92	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKYVRLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1092
B93	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKYARLFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1093
B94	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKYAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1094
B95	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKYAEEFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1095
B96	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRQFISWLKNGGPSSGAPPP	SEQ ID

	S-(NH ₂)	NO: 1096
B97	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEYAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1097
B98	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKAAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1098
B99	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKKSAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1099
B100	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKQAAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1100
B101	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKQYAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1101
B102	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKQSAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1102
B103	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEKEAAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1103
B104	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEKEAVREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1104
B105	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1105
B106	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAARQFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1106
B107	H(Aib)EGTFTNDISKQYEKEAAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1107
B108	H(Aib)EGTFTNDISKQYEKEAVREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1108
B109	H(Aib)EGTFTNDISKQYEKEAVRQFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1109
B110	H(Aib)EGTFTNDISKQYEKEAARQFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1110
B111	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAARKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1111
B112	H(Aib)EGTFTNDISKQYEKEAARKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1112
B113	H(Aib)EGTFTNDLSKQYEKEAARKFISWLKNGGPSSGAPPP	SEQ ID

	S-(NH ₂)	NO: 1113
B114	H(Aib)EGTFTNDVSKQYEKEAARKFISWLKNGGPSSGAPP PS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1114
B115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAARKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1115
B116	H(Aib)EGTFTNDISKQYEKEYAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1116
B119	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAREFISWLKKGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1119
B120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAKKFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1120
B121	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAEEFIKWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1121
B122	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEEEEAVRKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1122
B123	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAVKEFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1123
B124	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEEEEAVKEFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1124
B125	H(Aib)EGTFTSDLSKQMEEEEAKREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1125
B127	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAAKKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1127
B128	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEKYAKEFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1128
B129	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEKYKKEFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1129
B130	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAVKEFISWLKQGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1130
B131	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEEEEAAKKFISWLKQGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1131
B132	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAVRKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1132
B133	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAVREFISWLKNGGPSSGAPPPS	SEQ ID

	-(NH ₂)	NO: 1133
B134	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAVRKFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1134
B135	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAVKKFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1135
B136	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAVKEFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1136
B137	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAAKKFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1137
B138	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAAKKFIEWLKQGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1138
B139	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAARKFISWLKQGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1139
B140	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAVKKFIEWLKQGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1140
B141	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKKAAREFISWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1141
B142	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRKFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1142
B145	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRLFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1145
B148	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARKFIEWLKNGGPSSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1148
B151	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRKFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1151
B152	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVREFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1152
B153	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRQFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1153
B154	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAAREFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1154
B155	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAARQFIEWLKNGGPHSGAPPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1155
B156	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEKEAVRLFISWLKNGGPHSGAPPP	SEQ ID

	S-(NH ₂)	NO: 1156
B157	H(Aib)EGTFTSDLKQYEKEAAREFISWLKNGGPSSGAPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1157
B158	H(Aib)EGTFTSDLKQYEKEAVRKFISWLKNGGPSSGAPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1158
B159	H(Aib)EGTFTSDLSEQYE(Dap)EAAREFIEWLKNGGPSSGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1159
B160	H(Aib)EGTFTSDLSEQYE(Dap)EAARLFIEWLKNGGPSSGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1160
B161	H(Aib)EGTFTSDLSEQYEKEAARLFIEWLKNGGPSSGAPP S-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1161
B162	H(Aib)EGTFTEDLSKQYEK EAVRLFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 1162

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1000-1162, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1006, 1045, 1046, 1054, 1055, 1062, 1068, 1070, 1071, 1074, 1075, 1077, 1078, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1092, 1094, 1103, 1107, 1108, 1111, 1112, 1114, 1115, 1120, 1132, 1134, 1139, 1147, и 1149.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1006, 1045, 1046, 1054, 1055, 1077, 1078, 1108, 1111, 1112, 1114, 1115, 1120, 1132, 1134, и 1139, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1055, 1115, 1120 и 1132, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1055 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1115 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1120 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1132 или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлено соединение, указанное в таблице 6, приведенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлен выделенный полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1000-1162, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой ацетатную соль. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль трифторуксусной кислоты (ТФК). В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль соляной кислоты (HCl).

В одном варианте осуществления указанное соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1055, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1055. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1055. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1055.

В одном варианте осуществления указанное соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1115, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1115. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1115. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1115.

В одном варианте осуществления указанное соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1120, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1120. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1120. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 1120.

В одном варианте осуществления указанное соединение представляет собой выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1132, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ацетатную соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1132. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой ТФК-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1132. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение представляет собой HCl-соль выделенного полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1132.

Таблица 7: Иллюстративные соединения: полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1, необязательно ковалентно связанные с липофильным заместителем, необязательно через спейсер

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
C117	H(Aib)EGTFTSDLKQYEKE ⁺ AARK ⁺ FISWLKNGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2117
C118	H(Aib)EGTFTSDLKQYEKK ⁺ AARE ⁺ FISWLKNGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2118
C119	H(Aib)EGTFTSDLKQYEKEAARE ⁺ FISWLKK ⁺ GGPSSGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2119
C120	H(Aib)EGTFTSDLKQYEKEAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2120
C121	H(Aib)EGTFTSDLKQYEKEAAE ⁺ EFIK ⁺ WLKNGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2121
C135	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAVK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2135
C136	H(Aib)EGTFTSDISKQYEKEAVK ⁺ EFIE ⁺ WLKNGGPSSGA PPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2136
C137	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2137
C138	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKQGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2138
C140	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKEAVK ⁺ KFIE ⁺ WLKQGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2140

C141	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEKK ⁺ AARE ⁺ FISWLKNGGPSSG APPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 2141
------	--	--------------------

Примечание.

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

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2135, 2136, 2137, 2138, 2140 и 2141, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2117 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2118 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2119 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2120 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2121 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2135 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2136 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2137 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2138 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2140 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2141 или ее фармацевтически приемлемую соль.

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

Промежуточные продукты-полипептиды и общие способы обеспечения наличия указанных соединений

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

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

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

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

в себя ацетали, такие как метоксиметиловый, метилтиометиловый, (2-метоксиэтокси)метиловый, бензилоксиметиловый, бета-(триметилсилил)этоксиметиловый и тетрагидропираниловый эфиры. Примеры арилалкиловых эфиров включают в себя бензил, p-метоксибензил (МРМ), 3,4-диметоксибензил, O-нитробензил, p-нитробензил, p-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, p-цианобензил и 2- и 4-пиколил.

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к синтетическим пептидным промежуточным соединениям описанных агонистов рецептора ГПП-1. В некоторых вариантах осуществления полипептидное - промежуточное соединение по данному изобретению представляет собой выделенный полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 400:

$\text{HX}_2\text{X}_3\text{GTX}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{SX}_{12}\text{X}_{13}\text{X}_{14}\text{EX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPP}$
 PS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 400), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой A, 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X₃ представляет собой E или N-метил Glu;

X₆ представляет собой F или Y;

X₇ представляет собой S или T;

X₈ представляет собой диаминопимелиновую кислоту (Dap), E, K, N, N-метил Ser, Q, S, s или Y;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, N-метил Leu или V;

X₁₂ представляет собой E, K, Q или S;

X₁₃ представляет собой Aib, E, K, Q, S, W или Y;

X₁₄ представляет собой E, R, I, K, L, M, Q или Y;

X₁₆ представляет собой 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab), Dap, E, K, k или орнитин (Orn);

X₁₇ представляет собой E, K или Q;

X₁₈ представляет собой A, K, S или Y;

X₁₉ представляет собой A, K или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой Aib, E, H, K, L, Q или Y;

X_{24} представляет собой A, Aib, E, K, Q, S или Y;

X_{28} представляет собой D, E, K, N, Q, S или Y; и

X_{32} представляет собой Dap, H, K, R или S;

где каждый Dab, Dap, K или Orn независимо представляет собой Dab, Dap, K или Orn, необязательно ковалентно связанный с защитной группой, или спейсер, необязательно связанный с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления спейсер не связан с защитной группой.

В одном варианте осуществления синтетическое пептидное промежуточное соединение не является предшественником эксенатида, HEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 300), имеющего K₁₂ или K₂₇, ковалентно связанный с защитной группой, или спейсер, необязательно связанный с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{14} представляет собой M, а X_{16} представляет собой K.

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

В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K или E. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления, если X_{16} представляет собой E, то X_{21} представляет собой E.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой N-метил Glu.

В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_6 представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_7 представляет собой T.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой Dap. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N-метил Ser. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой s.

вариантах осуществления X_{20} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой Dar. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

В некоторых вариантах осуществления полипептидное - промежуточное соединение по данному изобретению представляет собой выделенный полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405:

$NH_2EGTFTX_8DX_{10}SX_{12}QYEKX_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}FIX_{24}WLKX_{28}GGPX_{32}SGAPPPS-$
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 405), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;

X_8 представляет собой N или S;

X_{10} представляет собой I, L, или V;

X_{12} представляет собой E, K или Q;

X_{17} представляет собой E или K;

X_{18} представляет собой A или Y;

X_{19} представляет A или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой E, K, L или Q;

X_{24} представляет собой E, K или S;

X_{28} представляет собой N или Q; и

X_{32} представляет собой H или S;

где каждый K представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с защитной группой, или спейсер, необязательно связанный с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления спейсер не связан с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib.

В некоторых вариантах осуществления остаток лизина в шестнадцатом положении SEQ ID NO: 405 ковалентно связан с защитной группой или спейсером, необязательно связанным с защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления, если X_{24} представляет собой S, то X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления указанный пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно.

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой Aib. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_8 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{17} представляет собой K.

В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{18} представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления X_{19} представляет собой V.

В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{20} представляет собой R.

В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления X_{21} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой E. В некоторых

вариантах осуществления X_{24} представляет собой К. В некоторых вариантах осуществления X_{24} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_{28} представляет собой Q.

В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления X_{32} представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота, т.е. S_{39} , представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$. В некоторых вариантах осуществления карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(OH)$.

Иллюстративные промежуточные продукты полипептидов

В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид по настоящему изобретению включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих пептидов, перечисленных в таблицах 8 и 9:

Таблица 8: Соединение A120 и его иллюстративные полипептидные промежуточные соединения.

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
A120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 120
D3120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γ Glu- γ Glu-dpeg)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 3120
D4120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γ Glu- γ Glu)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 4120
D5120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(γ Glu)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 5120
D6120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(свободный амин)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 6120
D7120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(ivDde)EAAK ⁺ KFIE ⁺ WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 7120
D8120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(ivDde)EAAK ⁺ KFIEWLKNGGPSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 8120
D9120	H(Aib)EGTFTSDLSKQYEK*(ivDde)EAAK(Alloc)KFIE(аллил)WLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 9120

Примечания:

Каждая из пар К⁺ и Е⁺ представляет собой ковалентную амидную связь, полученную из amino-боковой цепи К⁺ и карбокси-боковой цепи Е⁺ (с потерей молекулы воды).

Alloc=аллилоксикарбонильная защитная группа

Аллил=аллильная (CH₂=CH-CH₂-) защитная группа

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

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пептидному промежуточному соединению соединения A120 (SEQ ID NO: 120). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пептидному промежуточному соединению, представленному в таблице 8 выше. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3120. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4120. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5120. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6120. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7120. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8120. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9120.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения соединений по изобретению, таких как соединение A120 (SEQ ID NO: 120), включающий стадию ацилирования полипептидных промежуточных соединений, таких как соединение D3120 (SEQ ID NO: 3120), со следующей активированной ацильной группой, (LG)CO(CH₂)_{zz}CO₂H, где ZZ имеет значение от 14 до 22, а LG представляет собой замещаемую группу, как определено в данном документе, как показано ниже на схеме 1:

Схема 1:

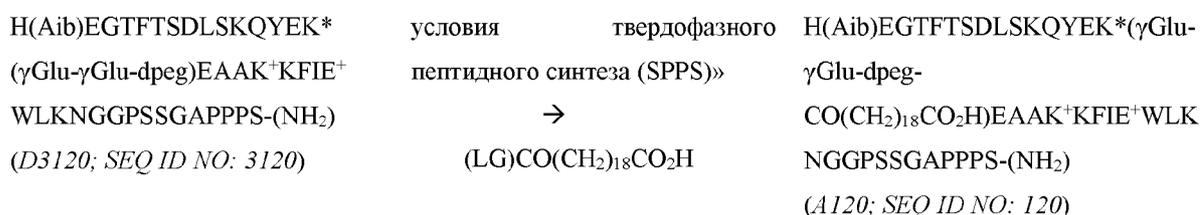


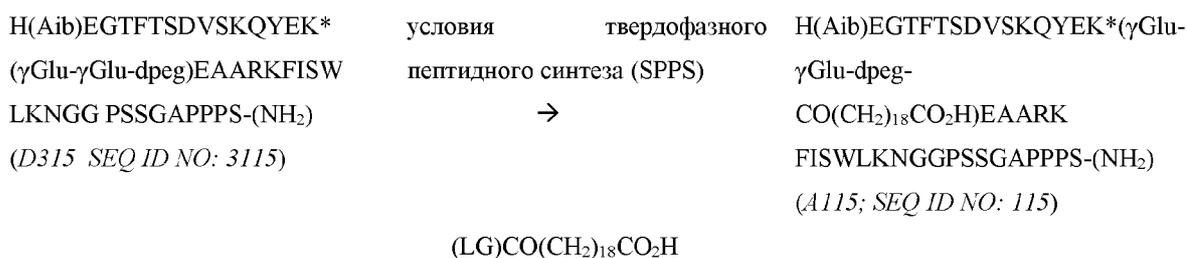
Таблица 9: Соединение A115 и его иллюстративные полипептидные промежуточные соединения.

Соединение №	Последовательность	SEQ ID NO:
A115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg-	SEQ ID

	CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	NO: 115
D3115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu-dpeg)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 3115
D4115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu-γGlu)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 4115
D5115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(γGlu)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 5115
D6115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(свободный амин)EAARKFISWLKNGGPSSGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 6115
D7115	H(Aib)EGTFTSDVSKQYEK*(Alloc)EAARKFISWLKNGGPS SGAPPPS-(NH ₂)	SEQ ID NO: 7115

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пептидному промежуточному соединению соединения A115 (SEQ ID NO: 115). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пептидному промежуточному соединению, представленному в таблице 9 выше. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3115. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4115. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5115. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6115. В некоторых вариантах осуществления пептидное промежуточное соединение представляет собой пептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7115.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений по изобретению, таких как соединение A115 (SEQ ID NO: 115), включающий стадию ацилирования полипептидных промежуточных соединений, таких как соединение D3115 (SEQ ID NO: 3115), со следующей активированной ацильной группой, (LG)CO(CH₂)_{zz}CO₂H, где ZZ имеет значение от 14 до 22, а LG представляет собой замещающую группу, как определено в данном документе, как показано ниже на схеме 2:

Схема 2:Способы применения

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у субъекта-человека, включающий в себя введение указанному субъекту любого из полипептидов, описанных в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей любой из полипептидов, описанных в данном документе, или устройства осмотической доставки, содержащего

любой из полипептидов, описанных в данном документе.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению применяют для лечения субъекта, имеющего сахарный диабет типа 2;

В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению применяют для лечения ожирения; и

В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению применяют для обеспечения потери веса у субъекта, например, субъекта-диабетика,

В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению применяют для лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП),

В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению применяют для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ),

где полипептид-агонист рецептора ГПП-1, применяемый согласно п. (i), (ii), (iii), (iv), (v) или (vi), содержит любой выделенный полипептид по данному изобретению, включая полипептиды, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6, 45, 46, 54, 55, 77, 78, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134, и 139, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1, применяемый согласно п. (i), (ii), (iii), (iv), (v) или (vi), содержит любой выделенный полипептид, описанный в данном документе, включительно с полипептидами, выбранными

соль. В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 применяют для лечения субъекта, имеющего НАСГ, при этом выделенный полипептид имеет последовательность согласно SEQ ID NO: 115, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 применяют для лечения субъекта, имеющего НАСГ, при этом выделенный полипептид имеет последовательность согласно SEQ ID NO: 120, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 применяют для лечения субъекта, имеющего НАСГ, при этом выделенный полипептид имеет последовательность согласно SEQ ID NO: 132, или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения неврологического заболевания или нарушения у человека, включающий введение субъекту любого из описанных в данном документе полипептидов, фармацевтической композиции, содержащей любой из описанных в данном документе полипептидов, или устройство осмотической доставки, содержащее любой из описанных в данном документе полипептидов. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен способ лечения болезни Паркинсона у субъекта-человека, включающий введение субъекту любого из полипептидов, описанных в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей любой из полипептидов, описанных в данном документе, или устройства осмотической доставки, содержащего любой из полипептидов, описанных в данном документе. Пациенты с БП средней степени тяжести, которых лечили эксенатидом в течение 12 месяцев в клинических испытаниях, продемонстрировали улучшение двигательных и когнитивных симптомов, при этом эффекты сохранялись в течение 12 месяцев после прекращения лечения (Aviles-Olmos, I., et al., *J Clin Invest*, 2013. 123(6): 2730-6; Athauda, D. and Foltynie, T., *Drug Discov Today*. 2016. 21(5):802-18; Simuni, T. and Brundin, P., *J Parkinsons Dis*, 2014. 4(3): 345-7).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта-человека, включающий введение субъекту любого из полипептидов, описанных в данном документе, фармацевтической композиции, содержащей любой из полипептидов, описанных в данном документе, или устройства осмотической доставки, содержащего любой из полипептидов, описанных в данном документе. Различные доклинические исследования БА показали, что введение агонистов рецептора ГПП-1 оказывает нейропротекторное действие с улучшением когнитивных функций и положительно влияет на большинство нейропатологических проявлений при БА (Grieco, M. et al., *Front Neurosci*. 2019; 13: 1112; Holscher, C., *Acta Physiologica Sinica*, 2014, 66(5): 497-510).

При употреблении в контексте данного документа термины «пациент» или

«субъект» относятся к грызуну или животному, предпочтительно - к млекопитающему, и наиболее предпочтительно - к человеку.

Комбинации

В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению составлен в комбинации со вторым агентом. В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению составлен в комбинации со вторым агентом, при этом второй агент представляет собой инкретиновый миметик. В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению составлен в комбинации со вторым агентом, при этом второй агент представляет собой инсулинотропное соединение.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают применение описанного полипептида-агониста рецептора ГПП-1 по настоящему изобретению в комбинации со вторым терапевтическим агентом, таким как второй полипептид, такой как, в качестве неограничивающего примера, инсулинотропные пептиды, пептидные гормоны, например, миметики глюкагона и инкретина, а также их пептидные аналоги и пептидные производные; глюкагоноподобный полипептид-2 (ГПП-2), РУУ (известный также как пептид УУ, пептид тирозин-тирозин), а также его пептидные аналоги и пептидные производные, например, РУУ(3-36); оксинтомодулин, а также его пептидные аналоги и пептидные производные); и желудочный ингибиторный пептид (GIP), а также его пептидные аналоги и пептидные производные. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую полипептид-агонист рецептора ГПП-1 в комбинации со вторым агентом, применяют для лечения сахарного диабета типа 2.

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

GLP-1, в том числе три формы пептида, GLP-1 (1-37), GLP-1 (7-37) и GLP-1 (7-36) амид, а также пептидные аналоги GLP-1, как было показано, стимулируют секрецию инсулина (т. е., являются инсулинотропными), который индуцирует поглощение глюкозы клетками и приводит к сокращению концентрации глюкозы в сыворотке крови (см., например, Mojsov, S., *Int. J. Peptide Protein Research*, 40:333-343 (1992)).

Многочисленные агонисты рецептора ГПП-1 (например, производные пептида

ГПП-1 и его аналоги), демонстрирующие инсулиотропное действие, известны в данной области техники (см., например, патенты США № 5118666; № 5120712; № 5512549; № 5545618; № 5574008; № 5574008; № 5614492; № 5958909; № 6191102; № 6268343; № 6329336; № 6451974; № 6458924; № 6514500; № 6593295; № 6703359; № 6706689; № 6720407; № 6821949; № 6849708; № 6849714; № 6887470; № 6887849; № 6903186; № 7022674; № 7041646; № 7084243; № 7101843; № 7138486; № 7141547; № 7144863; и № 7199217), а также в клинических испытаниях (например, таспоглутид и альбиглутид). Одним из примеров агониста рецептора ГПП-1, который может быть использован в практике данного изобретения, является препарат Victoza® (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd D K) (лираглутид; патенты США № 6268343, 6458924 и 7235627). Вводимый раз в день инъекционный препарат Victoza® (лираглутид) является коммерчески доступным в соединенных Штатах, Европе и Японии. Другим примером агониста рецептора ГПП-1 является Ozempic® или Rybelsus® (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd D.K.) (семаглутид, препараты для инъекций и для перорального введения, соответственно). Для простоты ссылки, семейство агонистов рецептора GLP-1, пептидов GLP-1, пептидные производные GLP-1 и пептидные аналоги GLP-1, обладающие инсулиотропной активностью, называют общим термином «GLP-1».

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

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

Гастроингибиторный пептид (ГИП, англ. «GIP») представляет собой инсулиотропный пептидный гормон (Efendic, S., et al., Horm Metab Res. 36: 742-6 (2004)) и секретируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и тощей кишки в ответ на поглощенные жиры и углеводы, которые стимулируют поджелудочную железу секретировать инсулин. ГИП циркулирует в качестве биологически активного пептида, состоящего из 42 аминокислот. ГИП также известен как глюкозозависимый инсулиотропный белок. ГИП представляет собой регуляторный пептид желудочно-

кишечного тракта, состоящий из 42 аминокислот, который стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в присутствии глюкозы (Tseng, C., et al., PNAS 90: 1992-1996 (1993)). Последовательность ГИП, а также его пептидные аналоги и пептидные производные известны в данной области техники (e.g., Meier J. J., Diabetes Metab Res Rev. 21 (2): 91-117 (2005); и Efendic S., Horm Metab Res. 36 (11-12): 742-6 (2004)).

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

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

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

Считается, что амилин играет роль в регуляции гликемии, замедляя опорожнение желудка и способствуя насыщению (т. е. ощущению сытости), тем самым предотвращая постпрандиальные (т. е. происходящие после приема пищи) скачки уровня глюкозы в крови. Общий эффект заключается в замедлении скорости появления глюкозы в крови

после приема пищи. Амилин также снижает секрецию глюкагона поджелудочной железой. Роль глюкагона в организме заключается, помимо прочего, в предотвращении падения уровня глюкозы в крови до слишком низкого уровня. Это важно, поскольку некоторые пациенты с сахарным диабетом типа 1, например, склонны к секреции избыточного количества глюкагона, повышающего уровень глюкозы в крови, сразу после приема пищи.

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

Доставка посредством имплантации

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлено устройство осмотической доставки, как описано в данном документе, содержащее любой из полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия, как описано в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую любой из полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия.

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

указанный регулятор диффузии примыкает к указанному фармацевтическому составу лекарственного препарата в виде суспензии.

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

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

Указанное устройство осмотической доставки высвобождает лекарственный препарат с заранее определенной скоростью на основании принципа осмоса. Внеклеточная жидкость поступает в указанное устройство осмотической доставки через полупроницаемую мембрану непосредственно в солевой двигатель, который расширяется для приведения в действие указанного поршня с низкой и равномерной скоростью. Движение указанного поршня выталкивает указанный фармацевтический состав лекарственного препарата через указанное отверстие или выходной порт с заданной скоростью сдвига. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный резервуар указанного осмотического устройства заполнен фармацевтическим составом лекарственного препарата в виде суспензии, при этом указанное устройство способно

доставлять указанный фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии субъекту в течение длительного периода времени (например, около 1, около 3, около 6, около 9, около 10 и около 12 месяцев) с заранее определенной, терапевтически эффективной скоростью доставки.

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

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

Как правило, устройство осмотической доставки имплантируют в тело субъекта, например, субдермально или подкожно, для обеспечения подкожной доставки лекарственного препарата. Указанное (-ые) устройство (-а) может (могут) имплантироваться субдермально или подкожно в одну или обе руки (например, во внутреннюю часть, наружную часть или заднюю часть плеча) или в область живота. Предпочтительные участки в области живота находятся под кожей живота в участках ниже ребер и выше линии пояса. Чтобы обеспечить ряд участков для имплантации одного или большего числа устройств осмотической доставки в область живота, брюшную стенку можно разделить на 4 квадранта следующим образом: верхний правый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра ниже правых ребер, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров ниже правых ребер, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра правее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров правее средней линии; нижний правый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра выше линии пояса, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров выше линии пояса, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра правее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров правее средней линии; верхний левый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра ниже левых ребер, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров ниже левых ребер, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра левее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров левее средней линии; и нижний левый квадрант, простирающийся по меньшей мере на 2-3 сантиметра выше линии пояса, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров выше линии пояса, и по меньшей мере на 2-3 сантиметра левее средней линии, например, по меньшей мере на около 5-8 сантиметров левее средней линии. Такое деление обеспечивает множество доступных участков для имплантации одного или большего числа устройств за один или большее число раз. Имплантация и удаление устройств осмотической доставки, как правило, выполняются медицинскими работниками с применением местной анестезии

(например, лидокаина).

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

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

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

Фармацевтические составы в виде суспензии можно также применять в инфузионных помпах, например, в осмотических помпах ALZET® (DURECT Corporation, г. Купертино, штат Калифорния), которые представляют собой миниатюрные инфузионные помпы для непрерывного дозированного введения лабораторным животным (например, мышам и крысам).

Способы введения

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение полипептида-агониста рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в лечении, посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение полипептида-агониста рецептора

ГПП-1 согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции, составленной для перорального введения, субъекту, нуждающемуся в лечении.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение полипептида-агониста рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в лечении, посредством имплантации. В некоторых вариантах осуществления способ включает обеспечение непрерывного введения полипептида-агониста рецептора ГПП-1 субъекту, нуждающемуся в лечении, из устройства осмотической доставки. Устройство доставки, такое как устройство осмотической доставки, содержит достаточное количество полипептида-агониста рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению для непрерывного введения в течение периода времени, составляющего вплоть до 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев или 24 месяцев. Следовательно, непрерывное введение полипептида-агониста рецептора ГПП-1 согласно данному изобретению через устройство осмотической доставки исключает ежесуточное или многократное в течение суток дозирование коммерчески доступных полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1.

По существу стабильная доставка выделенного полипептида-агониста рецептора ГПП-1 из устройства осмотической доставки является непрерывной в течение периода введения. В некоторых вариантах осуществления указанный субъект или пациент представляет собой субъекта-человека или пациента-человека.

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

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

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

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

В данном изобретении также представлены способ содействия потере веса у субъекта, нуждающегося в этом, способ лечения избыточного веса или ожирения у субъекта, нуждающегося в этом, и/или способ подавления аппетита у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает доставку выделенного полипептида-агониста рецептора ГПП-1. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид-агонисту рецептора ГПП-1 непрерывно доставляется из имплантируемого устройства осмотической доставки. В некоторых вариантах осуществления достигается по существу стабильная доставка полипептида-агониста рецептора ГПП-1 из устройства осмотической доставки, которая является по существу непрерывной в течение периода введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект представляет собой человека.

Данное изобретение включает устройство осмотической доставки, содержащее полипептид-агонист рецептор ГПП-1, для применения в способах согласно данному изобретению у субъекта, нуждающегося в лечении. Указанный субъект может иметь сахарный диабет типа 2. Указанный субъект, нуждающийся в лечении, может иметь базовый уровень HbA1c %, равный больше чем 10,0%, т. е. может быть субъектом с высоким базовым уровнем (ВБУ). Указанный субъект мог ранее не получать лекарственный препарат для лечения сахарного диабета типа 2.

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

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

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

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

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

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

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

Фармацевтические композиции

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое производное любого из описанных в данном документе полипептидов, составленных в виде их фармацевтически приемлемых солей, таких как трифторацетатная соль, ацетатная соль или гидрохлоридная соль. «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно данному изобретению, которое при введении реципиенту способно прямо или косвенно

обеспечивать соединение согласно данному изобретению или его активный метаболит или остаток.

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

Количество соединения в композициях согласно данному изобретению является таким, которое эффективно для измеримой активации одного или большего числа рецепторов ГПП-1 (например, человека, крысы, макаки и т. д.) в биологическом образце или в организме пациента. В определенных вариантах осуществления количество соединения в композициях согласно данному изобретению является таким, которое эффективно для обеспечения измеримого агонизма рецептора ГПП-1 человека в отсутствие или присутствии сывороточного альбумина человека, в биологическом образце или в организме пациента. В определенных вариантах осуществления композиция согласно данному изобретению составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно данному изобретению составлена для инъекционного введения пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно данному изобретению составлена для введения пациенту посредством имплантируемого устройства доставки, такого как устройство осмотической доставки.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

активные соединения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как в целом известно в данной области техники.

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

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

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

Фармацевтические составы из частиц лекарственного препарата

Соединения, т. е. выделенные полипептиды или их фармацевтически приемлемые соли, для применения данного изобретения на практике, как правило, добавляют в фармацевтические составы из частиц, которые используют для получения содержащих полипептид частиц, которые равномерно суспендируют, растворяют или диспергируют в несущей среде для суспензии с образованием суспензионного фармацевтического состава. В некоторых вариантах осуществления полипептид-агонист рецептора ГПП-1 составляют в виде состава из частиц и преобразуют (например, высушивают распылением) в частицы. В некоторых вариантах осуществления частицы, содержащие полипептид-агонист рецептора ГПП-1, суспендируют в составе-носителе, в результате чего получают суспензионный состав из носителя и суспендированных частиц, содержащих полипептид-агонист рецептора ГПП-1.

Предпочтительно, фармацевтические составы из частиц могут быть сформированы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры неорганических соединений, которые могут быть включены в фармацевтический состав из частиц, включают в себя, но не ограничиваются ими, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KН₂PO₄, CaCl₂ и MgCl₂.

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

Частицы, как правило, имеют такие размеры, что они могут быть доставлены с помощью имплантируемого устройства осмотической доставки. Однородная форма и размер частиц, как правило, помогают обеспечить последовательную и равномерную скорость высвобождения из такого устройства доставки; однако, можно также применять препарат из частиц, частицы которого имеют ненормальный профиль распределения размеров частиц. Например, в типичном имплантируемом устройстве осмотической

доставки, имеющем отверстие доставки, размер частиц составляет меньше чем около 30%, более предпочтительно - меньше чем около 20%, более предпочтительно - меньше чем около 10% от диаметра указанного отверстия доставки. В одном варианте осуществления указанного фармацевтического состава из частиц для применения с системой осмотической доставки, при котором диаметр отверстия доставки в указанном имплантате составляет около 0,5 мм, размер частиц может составлять, например, от меньше чем около 150 микрон до около 50 микрон. В одном варианте осуществления указанного фармацевтического состава из частиц для применения с системой осмотической доставки, при котором диаметр отверстия доставки в указанном имплантате составляет около 0,1 мм, размер частиц может составлять, например, от меньше чем около 30 микрон до около 10 микрон. В одном варианте осуществления размер указанного отверстия составляет около 0,25 мм (250 микрон), а размер частиц - от около 2 микрон до около 5 микрон.

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

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

Частицы состава из частиц, содержащего выделенный полипептид-агонист рецептора ГПП-1, имеют средний диаметр, составляющий от около 0,3 микрона до около 150 микрон. Частицы состава из частиц, содержащего выделенный полипептид-агонист рецептора ГПП-1, имеют средний диаметр, составляющий от около 2 микрон до около 150 микрон, например, средний диаметр меньше чем 150 микрон, средний диаметр меньше чем 100 микрон, средний диаметр меньше чем 50 микрон, средний диаметр меньше чем 30 микрон, средний диаметр меньше чем 10 микрон, средний диаметр меньше чем 5 микрон и средний диаметр около 2 микрон. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют средний диаметр, составляющий от около 0,3 микрон до 50 микрон, например, от около 2 микрон до около 50 микрон. В некоторых вариантах осуществления указанные частицы имеют средний диаметр, составляющий от 0,3 микрон до 50 микрон, например, от около 2 микрон до около 50 микрон, при этом каждая частица имеет диаметр, составляющий меньше чем около 50 микрон.

Как правило, частицы фармацевтических составов из частиц, введенные в несущую среду для суспензии, не оседают в течение меньше чем около 3 месяцев, предпочтительно - не оседают в течение меньше чем около 6 месяцев, более предпочтительно - не оседают в

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

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

Суспензии частиц в несущих средах

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

Вязкость несущей среды для суспензии, как правило, достаточна для предотвращения осаждения фармацевтического состава из частиц лекарственного

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Несущая среда для суспензии может демонстрировать разделение фаз при контакте с водной средой; однако, как правило, несущая среда для суспензии не демонстрирует по

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры

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

Пример 1. Получение полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия

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

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

Для аналогов, содержащих лактамный мостик, соответствующие аминокислотные строительные блоки, защищенные аллилом, встраивали в нормальных условиях твердофазного синтеза, как описано выше. Кроме того, встраивали Fmoc-Lys-ε-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутил(ivDde)-OH в качестве фрагмента, способствующего последующему включению ацильного спейсера и боковой цепи. По завершении получения линейного пептида аллил-защитные группы удаляли, как описано выше. Образование лактамных мостиков обеспечивали с помощью твердофазного протокола с использованием активации бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафторфосфатом (PyBOP, 0,5 M) и DIEA в качестве основания. Удаление защитных групп Fmoc и ivDde обеспечивали с помощью 4% раствора гидразина в DMF. Полученную в результате смолу без указанных защитных групп промывали в DMF (6 x 30 секунд).

Удлинение спейсерной области и добавление липофильного заместителя осуществляли, как описано в предшествующих параграфах. Окончательное снятие защиты и отщепление пептида от твердой подложки осуществляли путем обработки смолы смесью (95% TFA, 2% воды, 2% тиоанизола и 1% триизопропилсилана) в течение 2-3 часов. Отщепленный пептид осаждали с помощью холодного диэтилового эфира. Диэтиловый эфир декантировали и твердое вещество снова растирали с холодным диэтиловым эфиром и осаждали центрифугированием.

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

Пример 2. Очистка и характеристика полипептидов-агонистов рецептора GPP-1 длительного действия, т. е. линейного полипептида, без какого-либо липофильного заместителя и необязательного спейсера

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

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

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

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

Способ С, условия ВЭЖХ: анализ ВЭЖХ выполняли на колонке Acquity VEN130, C18, 1,7 мкм, 100 X 2,10 мм при температуре 25°C, 5-65% ацетонитрила/воды с 0,05% TFA в течение 20 минут, скорость потока составляла 0,5 мл/мин, λ составляла 215 нм, 280 нм.

Способ D, условия ВЭЖХ: анализ ВЭЖХ выполняли на колонке Acquity VEN130,

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

В таблице 10 представлены иллюстративные полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 длительного действия согласно данному изобретению.

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

Таблица 10: Иллюстративные соединения: Полипептиды-агонисты рецептора ГПП-

1

Соед. №	SEQ ID NO:	Молекулярная формула	Исходная MW	Рассчитанная масса (M+3/3)	Наблюдаемая масса (M+3/3)
A1	SEQ ID NO: 1	$C_{220}H_{346}N_{54}O_{72}$	4899,49	1634,16	1635,8
A2	SEQ ID NO: 2	$C_{220}H_{348}N_{54}O_{70}S$	4901,57	1634,86	1636,9
A3	SEQ ID NO: 3	$C_{222}H_{350}N_{54}O_{72}S$	4959,61	1654,2	1655,6
A4	SEQ ID NO: 4	$C_{219}H_{343}N_{51}O_{72}S$	4874,5	1625,83	1626,8
A5	SEQ ID NO: 5	$C_{219}H_{344}N_{54}O_{72}S$	4917,53	1640,18	1641,1
A6	SEQ ID NO: 6	$C_{220}H_{348}N_{54}O_{70}S$	4901,57	1634,86	1637
A7	SEQ ID NO: 7	$C_{215}H_{337}N_{53}O_{67}S$	4768,43	1591	1591
A8	SEQ ID NO: 8	$C_{213}H_{333}N_{53}O_{67}S$	4740,37	1582,3	1582,3
A9	SEQ ID NO: 9	$C_{221}H_{348}N_{54}O_{70}S$	4913,58	1641	1641
A10	SEQ ID NO: 10	$C_{219}H_{344}N_{54}O_{70}S$	4885,53	1630,9	1630,9
A11	SEQ ID	$C_{222}H_{352}N_{54}O_{70}S$	4929,63	1646,2	1646,2

	NO: 11				
A12	SEQ ID NO: 12	$C_{220}H_{348}N_{54}O_{70}S$	4901,57	1635,8	1635,8
A13	SEQ ID NO: 13	$C_{216}H_{339}N_{53}O_{67}$	4750,39	1584,46	1586,1
A14	SEQ ID NO: 14	$C_{219}H_{336}N_{52}O_{68}$	4785,39	1596,13	1596,4
A15	SEQ ID NO: 15	$C_{219}H_{337}N_{53}O_{68}$	4800,41	1601,14	1602,3
A16	SEQ ID NO: 16	$C_{215}H_{336}N_{54}O_{68}$	4765,36	1589,45	1590,9
A17	SEQ ID NO: 17	$C_{219}H_{338}N_{52}O_{67}S$	4803,47	1602,16	1603,1
A18	SEQ ID NO: 18	$C_{215}H_{336}N_{52}O_{68}S$	4769,41	1590,8	1592,5
A19	SEQ ID NO: 19	$C_{216}H_{341}N_{53}O_{66}S$	4768,47	1590,49	1592,5
A20	SEQ ID NO: 20	$C_{213}H_{334}N_{52}O_{67}S$	4727,37	1576,79	1578
A21	SEQ ID NO: 21	$C_{222}H_{350}N_{54}O_{70}S$	4927,61	1643,54	1644,5
A22	SEQ ID NO: 22	$C_{223}H_{352}N_{54}O_{70}S$	4941,64	1648,21	1649,2
A23	SEQ ID NO: 23	$C_{223}H_{352}N_{54}O_{70}S$	4941,64	1648,21	1649,2
A24	SEQ ID NO: 24	$C_{224}H_{351}N_{55}O_{73}S$	5014,64	1672,55	1679,2
A25	SEQ ID NO: 25	$C_{224}H_{351}N_{55}O_{73}S$	5014,64	1672,55	1674,3
A26	SEQ ID NO: 26	$C_{225}H_{355}N_{55}O_{73}S$	5030,69	1677,9	1673,6
A27	SEQ ID NO: 27	$C_{223}H_{346}N_{54}O_{69}$	4887,53	1630,18	1631,8
A28	SEQ ID	$C_{223}H_{346}N_{54}O_{70}$	4903,53	1635,51	1637,2

	NO: 28				
A29	SEQ ID NO: 29	$C_{226}H_{353}N_{55}O_{69}$	4944,63	1649,21	1650,3
A30	SEQ ID NO: 30	$C_{225}H_{349}N_{55}O_{70}$	4944,58	1649,19	1650,1
A31	SEQ ID NO: 31	$C_{229}H_{350}N_{54}O_{70}$	4979,63	1660,88	1662,4
A32	SEQ ID NO: 32	$C_{224}H_{348}N_{54}O_{69}$	4901,56	1634,85	1635,9
A33	SEQ ID NO: 33	$C_{226}H_{355}N_{55}O_{73}S$	5042,7	1681,9	1683,4
A34	SEQ ID NO: 34	$C_{230}H_{362}N_{56}O_{76}S$	5159,8	1720,93	1722,1
A35	SEQ ID NO: 35	$C_{232}H_{366}N_{56}O_{76}S$	5187,86	1730,29	1731,8
A36	SEQ ID NO: 36	$C_{230}H_{362}N_{56}O_{76}S$	5159,8	1720,93	1722,1
A37	SEQ ID NO: 37	$C_{232}H_{366}N_{56}O_{76}S$	5187,86	1730,29	1731,1
A38	SEQ ID NO: 38	$C_{231}H_{366}N_{56}O_{76}S$	5175,85	1726,28	1727,5
A39	SEQ ID NO: 39	$C_{224}H_{344}N_{54}O_{73}$	4961,52	1654,84	1641
A40	SEQ ID NO: 40	$C_{228}H_{346}N_{54}O_{72}$	4995,58	1666,19	1667,8
A41	SEQ ID NO: 41	$C_{224}H_{345}N_{55}O_{72}$	4960,54	1654,51	1655,8
A42	SEQ ID NO: 42	$C_{225}H_{349}N_{55}O_{71}$	4960,58	1654,53	1655,7
A43	SEQ ID NO: 43	$C_{223}H_{344}N_{54}O_{71}$	4917,51	1640,17	1641
A44	SEQ ID NO: 44	$C_{225}H_{344}N_{56}O_{71}$	4969,55	1657,52	1658,9
A45	SEQ ID	$C_{225}H_{350}N_{54}O_{70}$	4931,58	1644,86	1646,4

	NO: 45				
A46	SEQ ID NO: 46	$C_{227}H_{352}N_{54}O_{71}$	4973,62	1658,87	1660,1
A47	SEQ ID NO: 47	$C_{226}H_{350}N_{54}O_{71}$	4959,59	1654,2	1655,8
A48	SEQ ID NO: 48	$C_{221}H_{342}N_{52}O_{70}$	4847,46	1616,82	1618,3
A49	SEQ ID NO: 49	$C_{221}H_{342}N_{54}O_{70}$	4875,48	1626,16	1626,7
A50	SEQ ID NO: 50	$C_{223}H_{347}N_{55}O_{69}$	4902,55	1635,18	1636,8
A51	SEQ ID NO: 51	$C_{226}H_{353}N_{55}O_{69}$	4944,63	1649,21	1650,7
A52	SEQ ID NO: 52	$C_{226}H_{348}N_{56}O_{69}$	4953,59	1652,2	1653,3
A53	SEQ ID NO: 53	$C_{226}H_{353}N_{57}O_{69}$	4972,64	1658,55	1660,1
A54	SEQ ID NO: 54	$C_{226}H_{348}N_{54}O_{73}$	4989,58	1664,19	1665,3
A55	SEQ ID NO: 55	$C_{226}H_{349}N_{55}O_{72}$	4988,59	1663,85	1665,4
A56	SEQ ID NO: 56	$C_{225}H_{348}N_{54}O_{71}$	4945,57	1649,52	1650,6
A57	SEQ ID NO: 57	$C_{228}H_{350}N_{56}O_{70}$	4995,63	1666,21	1667,8
A58	SEQ ID NO: 58	$C_{227}H_{351}N_{53}O_{72}$	4974,6	1659,2	1660,5
A59	SEQ ID NO: 59	$C_{229}H_{358}N_{54}O_{70}$	4987,69	1663,56	1664,4
A60	SEQ ID NO: 60	$C_{226}H_{351}N_{53}O_{71}$	4946,59	1649,86	1650,7
A61	2SEQ ID NO: 61	$C_{225}H_{344}N_{56}O_{71}$	4969,55	1671,53	1659
A62	SEQ ID	$C_{226}H_{349}N_{57}O_{69}$	4968,61	1657,52	1658,4

	NO: 62				
A63	SEQ ID NO: 63	$C_{228}H_{351}N_{57}O_{70}$	5010,65	1657,2	1672,7
A64	SEQ ID NO: 64	$C_{225}H_{345}N_{57}O_{70}$	4968,56	1671,22	1658,4
A65	SEQ ID NO: 65	$C_{237}H_{365}N_{57}O_{78}$	5260,85	1316,21	1317,4
A66	SEQ ID NO: 66	$C_{234}H_{359}N_{57}O_{78}$	5218,77	1305,69	1306,5
A67	SEQ ID NO: 67	$C_{234}H_{358}N_{56}O_{80}$	5235,75	1309,94	1311,3
A68	SEQ ID NO: 68	$C_{233}H_{354}N_{56}O_{80}$	5219,71	1305,93	1306,5
A69	SEQ ID NO: 69	$C_{231}H_{351}N_{55}O_{80}$	5178,65	1295,66	1296,7
A70	SEQ ID NO: 70	$C_{233}H_{353}N_{55}O_{81}$	5220,69	1306,17	1307,2
A71	SEQ ID NO: 71	$C_{231}H_{352}N_{56}O_{79}$	5177,67	1295,42	1296,6
A72	SEQ ID NO: 72	$C_{232}H_{354}N_{56}O_{79}$	5191,7	1298,93	1299,7
A73	SEQ ID NO: 73	$C_{233}H_{356}N_{56}O_{79}$	5205,72	1302,43	1303,1
A74	SEQ ID NO: 74	$C_{226}H_{355}N_{55}O_{68}$	4930,64	1233,66	1234,6
A75	SEQ ID NO: 75	$C_{231}H_{354}N_{54}O_{71}$	5023,68	1256,92	1256,9
A76	SEQ ID NO: 76	$C_{224}H_{344}N_{54}O_{73}$	4961,52	1241,38	1243,1
A77	SEQ ID NO: 77	$C_{223}H_{347}N_{55}O_{70}$	4918,54	1635,51	1641,8
A78	SEQ ID NO: 78	$C_{224}H_{346}N_{54}O_{72}$	4947,54	1650,18	1650,8
A79	SEQ ID	$C_{232}H_{351}N_{55}O_{81}$	5206,66	1736,55	1737,9

	NO: 79				
A80	SEQ ID NO: 80	$C_{233}H_{353}N_{55}O_{81}$	5220,69	1741,23	1742,9
A81	SEQ ID NO: 81	$C_{234}H_{354}N_{56}O_{81}$	5247,72	1750,24	1751,5
A82	SEQ ID NO: 82	$C_{233}H_{352}N_{56}O_{81}$	5233,69	1745,56	1747,8
A83	SEQ ID NO: 83	$C_{234}H_{354}N_{56}O_{81}$	5247,72	1750,24	1751,5
A84	SEQ ID NO: 84	$C_{232}H_{351}N_{55}O_{81}$	5206,66	1736,55	1737,6
A85	SEQ ID NO: 85	$C_{222}H_{344}N_{54}O_{70}$	4889,5	1630,83	1631,8
A86	SEQ ID NO: 86	$C_{223}H_{346}N_{54}O_{70}$	4903,53	1635,51	1637
A87	SEQ ID NO: 87	$C_{223}H_{345}N_{55}O_{70}$	4930,56	1644,52	1646,2
A88	SEQ ID NO: 88	$C_{223}H_{345}N_{55}O_{70}$	4916,53	1639,84	1641,2
A89	SEQ ID NO: 89	$C_{224}H_{347}N_{55}O_{70}$	4930,56	1644,52	1646,2
A90	SEQ ID NO: 90	$C_{225}H_{351}N_{55}O_{70}$	4943,56	1649,87	1650,8
A91	SEQ ID NO: 91	$C_{224}H_{351}N_{55}O_{68}$	4899,57	1635,2	1637
A92	SEQ ID NO: 92	$C_{232}H_{359}N_{55}O_{69}$	5019,63	1675,25	1676,6
A93	SEQ ID NO: 93	$C_{230}H_{355}N_{55}O_{69}$	4991,6	1665,9	1667,6
A94	SEQ ID NO: 94	$C_{229}H_{351}N_{55}O_{71}$	5007,55	1671,21	1672,9
A95	SEQ ID NO: 95	$C_{228}H_{346}N_{52}O_{73}$	4980,5	1662,19	1663,8
A96	SEQ ID	$C_{224}H_{347}N_{55}O_{71}$	4946,55	1649,85	1650,8

	NO: 96				
A97	SEQ ID NO: 97	$C_{222}H_{335}N_{53}O_{70}$	4866,42	1623,14	1624,2
A98	SEQ ID NO: 98	$C_{217}H_{336}N_{54}O_{67}$	4773,39	1592,13	1593,3
A99	SEQ ID NO: 99	$C_{217}H_{336}N_{54}O_{68}$	4789,39	1597,46	1599
A100	SEQ ID NO: 100	$C_{216}H_{332}N_{54}O_{68}$	4773,34	1592,11	1593,3
A101	SEQ ID NO: 101	$C_{222}H_{336}N_{54}O_{69}$	4865,44	1622,81	1624
A102	SEQ ID NO: 102	$C_{216}H_{332}N_{54}O_{69}$	4789,34	1597,45	1599,1
A103	SEQ ID NO: 103	$C_{222}H_{341}N_{55}O_{72}$	4932,48	1645,16	1646,7
A104	SEQ ID NO: 104	$C_{224}H_{345}N_{55}O_{72}$	4960,54	1654,51	1656
A105	SEQ ID NO: 105	$C_{226}H_{349}N_{55}O_{72}$	4988,59	1663,86	1665,3
A106	SEQ ID NO: 106	$C_{224}H_{345}N_{55}O_{72}$	4960,54	1654,51	1655,7
A107	SEQ ID NO: 107	$C_{223}H_{343}N_{55}O_{72}$	4946,51	1649,84	1650,9
A108	SEQ ID NO: 108	$C_{225}H_{347}N_{55}O_{72}$	4974,56	1659,19	1660,7
A109	SEQ ID NO: 109	$C_{227}H_{350}N_{56}O_{72}$	5015,62	1672,87	1674,2
A110	SEQ ID NO: 110	$C_{225}H_{346}N_{56}O_{72}$	4987,56	1663,52	1664,4
A111	SEQ ID NO: 111	$C_{223}H_{347}N_{55}O_{70}$	4918,54	1640,51	1641,7
A112	SEQ ID NO: 112	$C_{224}H_{348}N_{56}O_{70}$	4945,57	1649,52	1649,9
A113	SEQ ID	$C_{224}H_{348}N_{56}O_{70}$	4945,57	1649,52	1650,8

	NO: 113				
A114	SEQ ID NO: 114	$C_{223}H_{346}N_{56}O_{70}$	4931,54	1644,85	1646,3
A115	SEQ ID NO: 115	$C_{222}H_{345}N_{55}O_{70}$	4904,52	1635,84	1637
A116	SEQ ID NO: 116	$C_{229}H_{347}N_{55}O_{73}$	5038,61	1680,54	1681,8
A117	SEQ ID NO: 117	$C_{223}H_{345}N_{55}O_{69}$	4900,53	1634,51	1636,9
A118	SEQ ID NO: 118	$C_{223}H_{345}N_{55}O_{69}$	4900,53	1634,51	1635,9
A119	SEQ ID NO: 119	$C_{224}H_{346}N_{54}O_{70}$	4915,54	1639,51	1641,3
A120	SEQ ID NO: 120	$C_{225}H_{347}N_{53}O_{70}$	4914,55	1639,18	1641,2
A121	SEQ ID NO: 121	$C_{225}H_{347}N_{53}O_{70}$	4914,55	1639,18	1641,2
A122	SEQ ID NO: 122	$C_{220}H_{346}N_{54}O_{71}S$	4915,56	1639,52	1641,2
A123	SEQ ID NO: 123	$C_{223}H_{341}N_{51}O_{74}$	4920,46	1641,15	1642
A124	SEQ ID NO: 124	$C_{219}H_{341}N_{51}O_{73}S$	4888,48	1630,49	1632,2
A125	SEQ ID NO: 125	$C_{220}H_{344}N_{54}O_{73}S$	4945,54	1649,51	1650,8
A126	SEQ ID NO: 126	$C_{223}H_{339}N_{51}O_{73}$	4902,45	1635,15	1637
A127	SEQ ID NO: 127	$C_{222}H_{340}N_{52}O_{71}$	4873,46	1625,49	1625,7
A128	SEQ ID NO: 128	$C_{228}H_{344}N_{52}O_{72}$	4965,55	1656,18	1657,7
A129	SEQ ID NO: 129	$C_{231}H_{351}N_{53}O_{72}$	5022,65	1675,22	1676,8
A130	SEQ ID	$C_{224}H_{341}N_{51}O_{73}$	4916,48	1639,83	1641,2

	NO: 130				
A131	SEQ ID NO: 131	$C_{223}H_{342}N_{52}O_{71}$	4887,48	1630,16	1631,8
A132	SEQ ID NO: 132	$C_{224}H_{349}N_{55}O_{70}$	4932,57	1645,19	1646,5
A133	SEQ ID NO: 133	$C_{224}H_{346}N_{54}O_{72}$	4947,54	1650,18	1651
A134	SEQ ID NO: 134	$C_{225}H_{351}N_{55}O_{70}$	4946,6	1649,87	1650,8
A135	SEQ ID NO: 135	$C_{226}H_{349}N_{53}O_{70}$	4928,58	1643,86	1645,3
A136	SEQ ID NO: 136	$C_{226}H_{347}N_{52}O_{72}$	4944,52	1649,17	1650,1
A137	SEQ ID NO: 137	$C_{224}H_{345}N_{53}O_{70}$	4900,53	1634,51	1636
A138	SEQ ID NO: 138	$C_{225}H_{347}N_{53}O_{70}$	4914,55	1639,18	1641
A139	SEQ ID NO: 139	$C_{223}H_{347}N_{55}O_{70}$	4918,54	1640,51	1642
A140	SEQ ID NO: 140	$C_{227}H_{351}N_{53}O_{70}$	4942,61	1648,54	1649,8
A141	SEQ ID NO: 141	$C_{222}H_{343}N_{55}O_{69}$	4886,5	1629,83	1631
A142	SEQ ID NO: 142	$C_{227}H_{353}N_{55}O_{71}$	4988,64	1248,16	1248,9
A143	SEQ ID NO: 143	$C_{237}H_{366}N_{56}O_{77}$	5231,85	1308,96	1309,9
A144	SEQ ID NO: 144	$C_{233}H_{360}N_{56}O_{76}$	5161,76	1291,44	1292,6
A145	SEQ ID NO: 145	$C_{240}H_{368}N_{58}O_{76}$	5281,91	1321,48	1323,4
A146	SEQ ID NO: 146	$C_{235}H_{362}N_{56}O_{77}$	5203,8	1301,95	1302,9
A147	SEQ ID	$C_{234}H_{358}N_{56}O_{79}$	5219,75	1305,94	1307

	NO: 147				
A148	SEQ ID NO: 148	$C_{235}H_{363}N_{57}O_{77}$	5218,81	1305,7	1306,5
A149	SEQ ID NO: 149	$C_{238}H_{364}N_{58}O_{76}$	5253,86	1314,47	1315,9
A150	SEQ ID NO: 150	$C_{238}H_{365}N_{59}O_{76}$	5268,88	1318,22	1320,1
A151	SEQ ID NO: 151	$C_{235}H_{362}N_{58}O_{73}$	5167,81	1292,95	1294
A152	SEQ ID NO: 152	$C_{229}H_{350}N_{56}O_{72}$	5039,64	1260,91	1262,3
A153	SEQ ID NO: 153	$C_{229}H_{351}N_{57}O_{71}$	5038,66	1260,67	1262,5
A154	SEQ ID NO: 154	$C_{237}H_{360}N_{58}O_{78}$	5269,82	1318,46	1319,8
A155	SEQ ID NO: 155	$C_{237}H_{361}N_{59}O_{77}$	5268,83	1318,21	1319,1
A156	SEQ ID NO: 156	$C_{238}H_{366}N_{58}O_{75}$	5239,88	1310,97	1312,3
A157	SEQ ID NO: 157	$C_{222}H_{342}N_{54}O_{72}$	4919,48	1230,87	1232,2
A158	SEQ ID NO: 158	$C_{225}H_{351}N_{55}O_{70}$	4946,6	1237,65	1239,3
A159	SEQ ID NO: 159	$C_{230}H_{347}N_{55}O_{81}$	5178,61	1295,65	1296,8
A160	SEQ ID NO: 160	$C_{231}H_{351}N_{55}O_{79}$	5162,66	1291,67	1293
A161	SEQ ID NO: 161	$C_{234}H_{357}N_{55}O_{79}$	5204,74	1302,19	1303,1
A162	SEQ ID NO: 162	$C_{222}H_{345}N_{53}O_{68}$	5414,51	1617,6	1617,6

Пример 3. Стабильность полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия

Несколько полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия, описанных в данном документе, тестировали в виде трифторацетатной соли на

стабильность в ДМСО (т.е. сероорганическом растворителе) или в водном растворе (т.е. в деионизированной воде) при концентрации 1 мг/мл. Эти полипептиды-аналоги инкубировали при 37 °С, а образцы были изъяты при различных интервалах времени и проанализированы с помощью ЖХ/МС и ВЭЖХ для определения чистоты и массы исходного пептида и степени содержания любых продуктов деградации. Результаты этих анализов по чистоте показаны в таблице 11 и рассматриваются как показатели стабильности.

Таблица 11: Стабильность полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия

Соединение № в виде его соли TFA, если не указано иное	Растворенное вещество	Стабильность при комнатной температуре (% чистоты)		Стабильность при 37°С (% чистоты)		
		0 день	14 день	28 день	14 день	28 день
A36	ДИ Н ₂ О	89,8	88	87,1	85,1	78
A36	Солевой раствор	88,2 (с)	94,5	85,7	80,4	75,5 (р)
A54	ДИ Н ₂ О	98,4	90,4	97	92,6	87
A54	Солевой раствор	98,2	97,2	97,3	94,3	88,9
A55 (ацетатная соль)	ДИ Н ₂ О	93,6	-	-	-	-
A55 (ацетатная соль)	Солевой раствор	98,3	-	-	-	-
A162	ДИ Н ₂ О	95,8	94,7	94,5	96,6	-
A162	Солевой раствор	97,9	93,7	94,9	96,7	85,5 (с)
A152	ДИ Н ₂ О	90,6	90,7	91,7	96,4	90,6
A152	Солевой раствор	91,2	89,6	90,7	85,2	83,8
A154	ДИ Н ₂ О	96,9	96,1	94,7	92,6	-
A154	Солевой раствор	94	97	92,4	92,8	-
A68	ДИ Н ₂ О	97,4	94,2	93,7	98,4	(р)
A68	Солевой	96 (р)	95,2	95,2	94,9	-

	раствор					
A72	ДИ Н ₂ О	98,9	96,2	95,1	Н/Д	-
A72	Солевой раствор	98,5	97,4	-	98,7	-
A80	ДИ Н ₂ О	95,8 (с)	91,9	90,3	94,6	(р)
A80	Солевой раствор	96,6 (р)	95,2	91,9	90,9	(р)
A87	ДИ Н ₂ О	96,6	94,4	90,1	91	-
A87	Солевой раствор	97,5	91,6	89,6	83,9	-
A88	ДИ Н ₂ О	96,9	94,6	93	97,5	-
A88	Солевой раствор	97,2	93,6	92,1	95	-
A96	ДИ Н ₂ О	99,1	97,7	97,6	96,1	-
A96	Солевой раствор	98,1	96,3	96,1	93,2	-
A103	ДИ Н ₂ О	83,6	89,4	88,2	91	-
A103	Солевой раствор	78,9	86,4	86	94,9	-
A107	ДИ Н ₂ О	99,5	97,4	97	92,7	-
A107	Солевой раствор	97,5	93,5	94,3	96,8	-
A111	ДИ Н ₂ О	99	96,4	96,2	91,9	-
A111	Солевой раствор	98,3	91,7	92,7	95,7	-
A112	ДИ Н ₂ О	98,2	96,1	97,9	92,9	-
A112	Солевой раствор	98,4	97,5	96,5	92,2	-
A114	ДИ Н ₂ О	98,3	95,7	97,5	95,4	-
A114	Солевой раствор	97,5	95,2	95,2	95,5	-
A115	ДИ Н ₂ О	98,5	97,4	96,6	94,5	-
A115	Солевой раствор	98,5	96,9	96	94,3	-

A120 соль)	(ацетатная ДИ Н ₂ О	96,7	-	-	-	-
A120 соль)	(ацетатная Солевой раствор	98,5	-	-	-	-
A132	ДИ Н ₂ О	98,6	96,4	96,3	94,4	-
A132	Солевой раствор	98,5	93,6	96,3	93,4	-
A134	ДИ Н ₂ О	98	94,5	96,8	-	-
A134	Солевой раствор	99	92,7	-	96,1	-
A139	ДИ Н ₂ О	99,2	95,4	97,3	-	-
A139	Солевой раствор	97,5	95,1	96,9	97	-

(с)=непрозрачный, (р)=взвешенные частицы

«-»=не определено

Пример 4: Растворимость полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия

Определенные описанные в данном документе полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 длительного действия тестировали на растворимость в солевом растворе или в деионизированной воде при комнатной температуре. Образцы визуально осматривали на предмет прозрачности образца и любого проявления мутности или помутнения. Результаты этих анализов показаны в таблице 12.

Таблица 12: Растворимость полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия

Соединение № в виде его соли ТФА, если не указано иное	Растворимость (мг/мл) в ДИ воде	Растворимость (мг/мл) в солевом растворе
A36	>80	>51
A55 (ацетатная соль)	>31	>36
A54	>94	>149
A162	>101	>101
A152	>109	>101
A154	>70	>106
A68	>53	>117
A80	>78	>75
A87	>88	>104

A88	>81	>107
A96	>128	>133
A103	>62	>180
A107	>98	>148
A111	>165	>164
A112	>122	>179
A114	>93	>127
A115	>143	>146
A120 (ацетатная соль)	>18	>56
A132	>192	>138
A134	>61	>134
A139	>108	>183

Пример 5. Функциональные анализы полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия: рецепторы человека и крысы (GLP-1R)

Активация рецепторов ГПП-1 человека и крысы (GLP-1R) приводит к увеличению клеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В присутствии неспецифического ингибитора фосфодиэстеразы цАМФ/цГМФ - 3-изобутил-1-метилксантина (ИБМХ) - накопление цАМФ можно измерять *in vitro* с использованием обычных способов детекции. Следовательно, можно оценить *in vitro*-активность (pEC50) пептидов, активирующих каждый из указанных рецепторов, используя встроенные в модель кривые доза - реакция для накопления цАМФ.

Обработка клеток и анализы накопления цАМФ

Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие ГПП-1R человека (регистрационный номер в Genebank: NM_002062), выращивали в 90%-ной среде F12-K с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, англ. «FBS») и 250 мкг/мл G418. Для экспрессии GLP-1R крысы фрагмент кДНК, кодирующий полноразмерную открытую рамку считывания GLP-1R крысы (регистрационный номер в Genebank: NM 012728), включали в вектор экспрессии pcDNA3.1+, чтобы обеспечить кратковременную экспрессию рецептора в клетках CHO-K1.

В 1-е сутки клетки CHO-K1 высевали в количестве по 1,5 млн клеток на флакон T75 в 90% среде F12-K с добавлением 10% ЭТС. На 3-е сутки клетки трансфицировали 40 мкг плазмиды, экспрессирующей GLP1R крысы, с использованием реагента для трансфекции - липофектамина 2000. На 5-й день клетки, экспрессирующие GLP-1R человека или крысы, распределяли по 1000 клеток на лунку в белых 384-луночных планшетах OptiPlate в 5 мкл буфера для анализа, состоящего из 1X HBSS, 5 mM HEPES, 0,5 mM ИБМХ и 0,1% казеина.

Пептиды последовательно разводили в 4 раза в буфере для анализа до конечных концентраций в диапазоне от 1×10^{-9} М до $9,5 \times 10^{-16}$ М. Также готовили два контрольных образца, состоящих из 50 мкМ форсколина (максимум системы цАМФ) или только буфера

для анализа (минимум системы цАМФ). По пять микролитров каждой концентрации пептида или контрольного образца добавляли в лунки в трех повторностях и инкубировали в течение тридцати минут при комнатной температуре. На этой стадии инкубации готовили 4-кратный меченный европием раствор индикатора цАМФ и 4-кратный раствор Ulight®-анти-цАМФ (состоящий из моноклонального антитела против цАМФ, меченного красителем Ulight™) в соответствии с протоколом производителя (PerkinElmer, набор реактивов LANCE Ultra cAMP kit). После указанной инкубации в каждую лунку добавляли по 5 мкл меченного европием цАМФ и по 5 мкл Ulight-анти-цАМФ. Планшет запечатывали для предотвращения испарения и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре в темноте. Планшеты считывали с помощью анализатора флуоресценции планшетов Envision (PerkinElmer).

Анализ данных

Значения показателей сначала нормализовали относительно усредненных максимальных и минимальных значений в системе в Excel по формуле: (значение показателя - среднее минимальное значение в системе) / (среднее максимальное значение в системе - среднее минимальное значение в системе) * 100. Нормализованные значения показателей отображают скорректированный относительно базового уровня процент от максимального, т. е. индуцированного форсколином, ответа цАМФ в системе. Для каждого пептида анализировали данные, полученные от вплоть 3 повторностей. Значения активности оценивали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7.04) путем встраивания данных в 4-параметрическую модель логистической кривой: $Y = \text{низ кривой} + (\text{верх кривой} - \text{низ кривой}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC50} - X)})$. Коэффициент Хилла ограничивали равным 1,0. Значения EC50 преобразовывали в значения pEC50 по формуле: $pEC50 = -\text{Log}(EC50)$. Средние значения pEC50 и 95% доверительные интервалы представлены в таблице 13.

Таблица 13: Средние значения pEC50 для hGLP-1R и rGLP-1R

Соединение №	pEC50 hGLP-1R (0,1% казеина)	pEC50 rGLP-1R (0,1% казеина)
GLP-1 (7-36)	12,1	11,9
Эксенатид	12,1	12,0
A120	12,2	11,9
A55	12,0	11,8
A115	12,3	12,0
A132	12,1	11,6
A77	12,3	12,1
A108	12,0	11,9
A134	12,0	11,6
A45	11,7	11,6

A139	12,1	11,7
A114	12,2	12,0
A112	12,1	11,9
A46	11,9	-
A54	12,0	11,9
A78	11,9	11,9
A111	12,1	11,8
A6	12,0	11,8
A68	12,2	12,2
A107	12,3	11,9
A89	12,1	11,7
A94	12,2	-
A70	12,1	11,7
A103	12,2	11,8
A71	12,1	11,9
A147	12,1	11,7
A74	12,0	11,5
A149	11,9	11,7
A86	12,1	11,7
A85	12,1	11,8
A87	12,0	11,6
A88	12,0	11,6
A63	11,7	11,8
A92	11,7	-
A75	11,7	11,4

«-»=не определено

Пример 6. Внутривенная инфузия полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия: исследования по оценке фармакокинетики полипептидов при внутривенном введении

Пептиды растворяли в 0,05% Твин-20 в фосфатно-солевом растворе и вводили в виде 1-часовой внутривенной инфузии не натошак крысам-самцам линии Спрег-Доули (n=3 на группу) через канюлю в бедренной вене в конечной дозе 0,033 мг/кг. Фармацевтические составы вводили со скоростью 1,67 мл/кг/ч. Образцы крови (около 250 мкл) собирали для фармакокинетического анализа через канюлю в яремной вене через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,17, 1,33, 1,5, 2, 4, 8, 24, 48, 72 и 96 часов после начала инфузии в пробирки Microtainer, содержащие К₂ЭДТА в качестве антикоагулянта и 25 мкл смеси ингибиторов протеаз.

Плазму получали центрифугированием и хранили при температуре -80°C до проведения анализа. Результаты этого анализа представлены в таблице 14.

Пример 7. Подкожная болюсная инъекция полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия: исследования по оценке биодоступности полипептидов

Пептиды растворяли в 0,05% Tween-20 в фосфатно-солевом буфере и вводили не натощак самцам крыс линии Спрег-Дуули ($n=3$ в группе) в дозе 0,100 мг/кг путем однократной болюсной инъекции в подкожный слой между лопатки. Образцы крови (около 250 мкл) собирали для фармакокинетического анализа через канюлю в яремной вене через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 и 96 ч после введения дозы в пробирки Microtainer, содержащие $\text{K}_2\text{ЭДТА}$ в качестве антикоагулянта и 25 мкл смеси ингибиторов протеаз. Плазму получали центрифугированием и хранили при температуре -80°C до проведения анализа. Результаты этого анализа также показаны в таблице 14.

Таблица 14: Фармакокинетические анализы

Соединение №	CL, мл/мин/кг	$T_{1/2}$ (в/в), ч	% F (п/к болюс)
A120	0,054	15,8	92,9
A55	0,054	14,7	62,6
A115	0,058	16,7	63,4
A132	0,048	9,7	41,7
A77	0,086	12,9	55,7
A108	0,061	13,7	58,6
A134	0,108	7,91	45,3
A45	0,054	13,3	24,0
A139	0,092	20,9	58,1
A114	0,061	16,0	44,2
A112	0,041	10,8	39,5
A46	0,057	17,0	23,0
A54	0,057	15,6	58,4
A78	0,077	11,0	52,1
A111	0,075	13,6	59,9
A6	0,148	9,81	45,0
A68	0,100	17,1	75,2
A107	0,165	13,5	-
A89	0,102	13,5	-
A94	0,060	20,3	-
A70	0,092	18,4	-
A103	0,131	16,8	-

A71	0,098	18,5	-
A147	0,056	18,3	-
A74	0,152	8,04	-

«-»=не определено

Пример 8: Способ приготовления образца плазмы для фармакокинетических исследований

Осаждение белка

Аликвоту в 60 мкл каждого образца плазмы помещали в 96-луночный планшет Impact Protein Precipitation (Phenomenex, Торранс, штат Калифорния). В каждую лунку добавляли по 6 мкл 0,5% Tween-20. Затем планшеты подвергали перемешиванию с помощью вихревой мешалки в течение 10 минут при 1200 об/мин до добавления в каждую лунку подходящего внутреннего стандарта, содержащего 180 мкл 0,1% TFA в 2:1 этанол:ацетонитрил. Планшеты перемешивали вихревым способом в течение 5 мин при 1400 об./мин, а затем центрифугировали в течение 10 мин при 500 x g. Фильтраты упаривали в токе азота при 45°C. Оставшийся материал восстанавливали в 80 мкл 20% ацетонитрила (водн.), содержащего 0,1% муравьиной кислоты.

Пример 9. Количественное определение с помощью ЖХ/МС полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия в плазме

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

Образцы и стандарты были проанализированы УЭЖХ-МС/МС с помощью TurboIonSpray™, с использованием системы, состоящей из автоинжектора CTC HTS PAL (Leap, Каррборо, штат Северная Каролина), системы Agilent Infinity 1290 с колоночным термостатом (Пало-Альто, штат Калифорния), переключающего клапана Valeo (Хьюстон, штат Техас), и масс-спектрометра AB Sciex API 5600 TripleTOF™ или Sciex API 4000QTrap (Фрамингем, штат Массачусетс). Образцы вводили в аналитическую обращенно-фазовую колонку C18 с размерами 2,1 × 50 мм, как правило - Waters CORTECS UPLC C18+, 1,6 мкм (Waters Corporation, г. Милфорд, штат Массачусетс, США) или аналогичную. Хроматографическое разделение осуществляли посредством градиентного способа с использованием воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (А) и ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (В), в качестве подвижной фазы. Начальные условия состояли из 90% А и 10% В. Органический компонент повышали линейно до 95% В в течение 2-3 минут в зависимости от пептида. Типичные скорости потока составляли 600 мкл/мин. Температуру колонки поддерживали постоянной на уровне 50°C. Пептиды определяли количественно путем мониторинга одного или большего числа ионов продукта, полученных из многозарядного исходного иона.

Пример 10. Эффективность in vivo полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия в отношении ингибирования потребления пищи у крыс

Потребление пищи в течение короткого времени измеряли непрерывно в течение 96-

часового периода с использованием системы мониторинга потребления пищи BioDAQ (Research Diets, Нью-Брансуик, штат Нью-Джерси) для определения степени ингибирования потребления пищи, проявляемой этими полипептидами-агонистами рецептора ГПП-1 длительного действия. Использовали крыс Лонг-Эванс в возрасте приблизительно 8 недель. Крыс содержали поодиночке и им позволяли приспособиться к 45% диете с высоким содержанием жира в течение как минимум 2 недель до введения лекарственного средства. После 1 недели акклиматизации всех крыс помещали поодиночке в клетки BioDAQ (Research Diets, Нью-Брансуик, штат Нью-Джерси) и поддерживали при постоянной температуре (приблизительно 22 °C) и 30-70% относительной влажности с 12-часовым циклом свет/темнота (света с 5:00 до 17:00). Крысам обеспечивали свободный доступ к воде и гранулированному корму (Research Diets D12451i, 45 ккал % жиров, Research Diets, Нью-Брансуик, штат Нью-Джерси). Все процедуры были выполнены в соответствии с Законом о защите животных, правилами USDA и одобрены комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных Mispro. Животных рандомизировали в группы лечения в зависимости от массы тела (N=8 крыс/группа). Животным вводили (п/к болюсная инъекция) либо полипептид-агонист рецептора ГПП-1 длительного действия (30 мкг/кг), либо контрольный носитель (солевой раствор) и вводили дозу между 4:30 и 5:00 до выключения света, причем во время введения животным закрывали кормушки. Кормушки открывали, и непрерывный сбор данных начинали сразу же после завершения введения лекарственного средства. Данные первоначально анализировали с помощью программы BioDAQ Viewer (версия 2.3.07), при необходимости настраивали фильтры для снижения шума в данных, связанных с поведением, не связанным с кормлением. Все данные выражены в виде % ингибирования относительно плацебо и приведены как среднее значение. Данные анализировали на статистическую значимость с использованием Microsoft Excel (Редмонд, Вашингтон) с помощью 2-выборочного Т-критерия. Р-значения <0,05 считались такими, что указывают на существенное различие между группами лечения. Результаты в виде % ингибирования потребления пищи в течение короткого периода времени по сравнению с контролем носителем для полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия показаны в таблице 15.

Таблица 15 . Результаты в виде % ингибирования потребления пищи в течение короткого периода времени у крыс после болюсного п/к введения полипептидов-аналогов LA ГПП-1.

Соединение №	Анализ потребления пищи в течение короткого периода времени (30 мкг п/к болюса)			
	% ингибирование потребления пищи от носителя			
	0-24 ч	25-48 ч	49-72 ч	73-96 ч
A120	-38,2	-68,3	-29,4	8,0
A132	-26,4	-70,0	-26,4	-12,9

A115	-28,9	-71,0	-21,2	15,4
A55	-42,4	-70,4	-64,7	-0,8
A135	-52,6	-62,2	-29,4	-8,0
A137	-67,0	-69,0	-25,7	-14,7
A77	-62,9	-56,6	-20,3	-0,9
A108	-34,4	-61,7	-27,4	-11,3
A134	-25,1	-65,0	-26,9	-4,7
A45	-36,0	-84,1	-12,5	-22,7
A139	-31,1	-71,9	-20,0	-8,4
A114	-38,3	-36,0	-4,7	30,2
A112	-42,2	-54,9	-21,3	11,9
A46	-48,3	-70,6	-46,1	-25,3
A54	-38,3	-82,8	-36,9	-12,4
A78	-62,2	-47,2	-6,7	-0,6
A111	-22,7	-54,0	-23,9	-9,5
A6	-64,2	-48,8	-8,8	9,7
A68	-59,5	-66,1	-56,6	-11,8
A107	-60,8	-39,1	-11,6	2,6
A94	-37,0	-52,4	-10,4	9,6
A70	-52,3	-70,2	-54,1	-31,9
A103	-17,3	-4,8	9,0	21,2
A147	-54,2	-52,8	-40,2	6,1
A149	-4,8	-9,7	-12,1	25,2
A62	-37,1	-48,8	-47,4	19,5

Жирный= $P < 0,05$ по сравнению с носителем

Пример 11. Эффективность *in vivo* в отношении изменения массы тела у LE крыс после болюсного п/к введения полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия.

Массу тела измеряли на тех же LE крысах, которые использовались для измерения потребления пищи в Примере 11, чтобы исследовать эффективность и устойчивость полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия при потере веса после болюсного п/к введения (30 мкг/кг). Данные были проанализированы в Excel и/или Prism (GraphPad Software, Inc., Ла-Холья, Калифорния) с использованием однофакторного дисперсионного анализа для сравнения каждой группы с соответствующей контрольной группой. Р-значения $< 0,05$ считались такими, что указывают на существенное различие между группами лечения. Результаты в виде средней потери веса (%) по сравнению с

исходным уровнем и контроле носителем ($\Delta\Delta\%$), полученные в исследованиях потребления пищи, показаны в таблице 16.

Таблица 16: Средняя потеря веса (%) от исходного уровня и контроля носителем ($\Delta\Delta\%$) от потребления пищи

Соединение №	Потеря веса (30 мкг/кг п/к болюсно)					
	% изменения веса от носителя					
	1 д	2 д	3 д	4 д	5 д	6 д
A120	-4,6	-7,6	-6,9	-	-	-
A132	-4,7	-9,1	-8,9	-6,3	-	-
A115	-4,5	-6,9	-6,2	-	-	-
A55	-3,5	-	-8,6	-7,0	-	-5,5
A135	-4,3	-7,4	-6,4	-4,2	-	-
A137	-4,7	-6,6	-6,0	-4,8	-	-
A77	-3,2	-5,3	-4,7	-4,2	-	-
A108	-3,9	-6,2	-4,7	-4,0	-	-
A134	-4,8	-8,8	-7,8	-5,4	-	-
A45	-4,5	-	-8,3	-	-	-5,1
A139	-4,4	-7,7	-7,2	-4,8	-	-
A114	-4,4	-4,2	-3,0	-	-	-
A112	-4,7	-5,3	-3,9	-	-	-
A46	-3,9	-8,8	-8,9	-7,4	-7,2	-
A54	-5,1	-9,3	-10,2	-	-	-
A78	-4,0	-5,9	-5,0	-4,4	-	-
A111	-3,4	-5,8	-4,9	-3,9	-	-
A6	-5,8	-	-5,3	-	-	-3,7
A68	-3,7	-4,9	-4,9	-	-4,4	-4,1
A107	-2,9	-3,2	-2,9	-2,7	-	-
A94	-4,6	-6,8	-5,4	-	-	-
A70	-2,4	-3,1	-3,7	-	-3,5	-
A103	-2,8	-1,6	-0,9	-	-	-
A147	-4,5	-6,3	-6,8	-6,4	-5,1	-
A149	-1,8	-1,6	-1,4	-1,0	-	-
A68	-2,5	-	-3,3	-2,3	-	-2,4

«-» не измеряли; жирный=P<0,05 относительно носителя

Пример 12: Эффективность полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1

длительного действия в снижении массы тела у крыс LE DIO

Исследования эффективности потери веса проводили на модели грызунов, крыс линии Лонг-Эванс (LE) с индуцированным диетой ожирением (DIO), для изучения эффективности и долговечности полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия после болюсного подкожного (п/к) введения. Использовали самцов крыс LE DIO (Envigo Laboratories, Inc., Индианаполис, штат Индиана), начиная с отъема крысы получали рацион с высоким содержанием жира (Teklad TD 95217, 40% ккал из жиров, Harlan Laboratories, Мэдисон, штат Висконсин). Возраст крыс на начало исследования составлял 15-17 недель. Крыс содержали по 1 на клетку, предоставляли неограниченный доступ к рациону с высоким содержанием жиров (Harlan TD.95217, 4,3 ккал/г) и воде, поддерживали цикл свет/темнота по 12 ч. с 5:00 до 17:00 при температуре 21 °С и относительной влажности 50%, и давали возможность акклиматизироваться в течение по меньшей мере 10 дней до применения. Самцам крыс LE DIO в возрасте 18 недель (14 недель на диете с высоким содержанием жиров) путем болюсной подкожной инъекции вводили полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 длительного действия (30 мкг/кг; n=6 животных/группу лечения). Все остальные процедуры были такими же, как описано в предыдущем примере. Результаты в виде средней потери веса (%) по сравнению с исходным уровнем и результатами для контроля носителем ($\Delta\Delta\%$) показаны в таблице 17.

Таблица 17: Средняя потеря веса (%) от исходного уровня и контроля носителем ($\Delta\Delta\%$)

Соединение №	Потеря веса для DIO (30 мкг/кг п/к болюсно)					
	% изменения веса от носителя					
	1 д	2 д	3 д	4 д	5 д	6 д
A120	-0,4	-3,7	-5,9	-6,0	-4,9	-4,6
A132	-0,7	-2,5	-4,5	-3,7	-2,0	-1,6
A115	-0,6	-2,7	-4,4	-3,2	-1,9	-1,4
A55	-0,6	-3,4	-6,0	-6,5	-4,9	-4,2
A135	-	-3,7	-4,8	-4,3	-	-
A137	-	-3,0	-2,9	-2,7	-	-
A134	-0,6	-3,1	-5,6	-5,1	-4,1	-3,5
A54	-0,6	-3,4	-6,0	-6,3	-4,7	-3,8

"-" не измеряли; **жирный**= $P<0,05$ относительно носителя

Пример 13. Эффективность полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия в отношении потребления пищи у крыс LE DIO

Потребление пищи измеряли на тех же крысах LE DIO, которые использовали для измерения массы тела в Примере 13, чтобы исследовать эффективность и устойчивость полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия при ингибировании потребления пищи после болюсного подкожного введения (30 мкг/кг). Ежедневно измеряли

массу кормушки. Все остальные процедуры были такими же, как описано в предыдущем примере. Результаты в виде среднего снижения потребления пищи (%) по сравнению с контролем носителем ($\Delta\Delta\%$) показаны в таблице 18.

Таблица 18: Результаты в виде среднего снижения потребления пищи (%) по сравнению с контролем носителем ($\Delta\Delta\%$)

Соединение №	Потребление пищи для DIO (30 мкг/кг; п/к болюсно)				
	% ингибирование потребления пищи от носителя				
	1 д	2 д	3 д	4 д	5 д
A120	-71,4	-91,2	-24,6	-5,5	7,1
A132	-54,9	-70,6	-4,2	12,7	-1,0
A115	-65,9	-60,8	0,0	12,7	19,4
A55	-68,1	-71,6	-20,3	13,6	29,6
A134	-76,9	-69,6	-1,7	20,9	23,5
A54	-70,3	-59,8	-19,5	16,4	33,7

Жирный= $P<0,05$ по сравнению с носителем

Пример 14: Эффективность полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия при хронической потере веса у крыс LE DIO

Были проведены длительные исследования для определения влияния и продолжительности непрерывного введения полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия на массу тела после 27 дней лечения у крыс LE DIO. Самцов крыс LE DIO в возрасте 18 недель (14 недель на диете с высоким содержанием жиров) лечили так же, как описано в Примере 13. Крыс взвешивали и измеряли состав тела на содержание жировой и нежировой массы с помощью количественного магнитного резонанса (QMR) (Echo Medical Systems, Хьюстон, штат Техас) в соответствии с протоколом производителя до начала лечения лекарственным средством (-9 день) и на 27 день. Массу тела измеряли на протяжении всего исследования. Крыс рандомизировали в группы лечения ($n=8$ /группа) со сходными средними массами тела и жировой массой.

Крысам LE DIO вводили через день подкожно (EOD) либо полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 длительного действия, либо носитель (солевой раствор). Все остальные процедуры были такими же, как описано в предыдущем примере. Средняя потеря веса (%) по сравнению с исходным уровнем и результатами для контроля носителем ($\Delta\Delta\%$) показаны на Фиг. 1 и в таблице 19.

Пример 15. Длительная противодиабетическая эффективность полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия у крыс ZDF

Были проведены длительные исследования для определения противодиабетических эффектов непрерывного введения полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия на HbA1c (основной противодиабетический параметр) после 27 дней лечения диабетических тучных крыс Цукера (ZDF). Самцы крыс линии ZDF получали в возрасте

шести (6) недель (Charles River, Роли, штат Северная Каролина) и использовали в исследовании в возрасте восемь (8) недель. В начале исследования крысы содержали по одной на клетку с неограниченным доступом к корму Purina 5008 (Lab Diet, Сент-Луис, Миссури) и воде, поддерживали цикл свет/темнота по 12 ч. с 5:00 до 17:00 при температуре 21 °С и относительной влажности 50%, и давали возможность акклиматизироваться в течение (9) дней до начала исследования. Осуществляли предварительный забор крови (день -3) через хвостовую вену для измерения уровня глюкозы и HbA1c. Крысы ZDF с аналогичным средним HbA1c и глюкозой были рандомизированы в группы лечения (n=9-10/группа). Полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 длительного действия вводили через день (EOD) путем подкожной инъекции. Образцы крови повторно отбирали на 14 и 27 дни (конец исследования) для измерения уровня глюкозы и HbA1c. Конечные образцы цельной крови собирали путем пункции сердца под анестезией изофлураном (день 27). Анализ HbA1c проводился с использованием клинического химического анализатора Carolina Chemistries CLC720i (Mindray Inc., Маува, Нью-Джерси) с протоколом и параметрами метода, описанными производителем. Результаты по HbA1c, выраженные как среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем и контрольным носителем ($\Delta\Delta\%$), показаны в таблице 19.

Таблица 19: Сводные данные по снижению веса и изменениям HbA1c у крыс, получавших полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 длительного действия

Соединение №	Доза-ответ D10 <i>Потеря веса на 27 день</i>		Зависимость ответа от дозы для ZDF <i>HbA1c на 27 день (%)</i>	
	$\Delta\Delta\%$ потери веса*	ED ₅₀ (мкг/кг/день)	$\Delta\Delta\%$ HbA1c*	ED ₅₀ (мкг/кг/день)
A120	14	14	2,7	7,4
A115	15	17	2,8	8,2
A55	10	4	-	-
A45	16	11	1,8	7,2

«-»=не определено; **жирный шрифт**= $P<0,05$ по сравнению с носителем; * % при ED₅₀

Пример 16: Сравнительная потеря веса и противодиабетическая эффективность полипептидов-агонистов рецептора ГПП-1 у крыс ZDF

Полипептиды-агонисты рецептора ГПП-1 можно вводить пациентам в одном варианте осуществления с помощью имплантируемого устройства для доставки лекарственного средства. Medici Drug Delivery System™ (Intarcia Therapeutics, Бостон, штат Массачусетс) включает осмотический мини-насос для доставки лекарственных средств (показан на Фиг. 3) для подкожного введения пациенту для обеспечения подкожной доставки лекарственного средства с постоянной скоростью в течение продолжительных

периодов времени, например, 3, 6, 12, 18 или 24 месяца и т. д. Осмотический мини-насос для доставки лекарственных средств, показанный на фиг. 3, имеет длину 44 мм и диаметр 4 мм. Он включает резервуар с лекарственным средством, имеющий ограниченный объем. Таким образом, для того, чтобы лекарственное средство можно было доставлять с помощью этого мини-насоса, необходима высокая активность *in vivo*.

Активность *in vivo* в отношении потери веса и диабета 2 типа у крыс DIO тестировали для репрезентативного агониста рецептора ГПП-1 длительного действия по настоящему изобретению (A120) и сравнивали с эффективностью семаглутида (Novo Nordisk A/S Bagsværd, Дания). Сравнительная активность *in vivo* в отношении потери веса у крыс DIO показана на Фиг. 2А для обоих соединений (% исходного уровня по сравнению с носителем в течение 28 дней, n=6/доза). Сравнительная активность *in vivo* при диабете 2 типа (т.е. снижение HbA1c) у крыс DIO показана на Фиг. 2В для обоих соединений (Δ -HbA1c по сравнению с носителем в течение 28 дней, n=9/доза). Противодиабетическую активность сравнивали на модели крыс ZDF для диабета 2 типа.

Было обнаружено, что соединение A120 примерно в 2,3 раза более активно, чем семаглутид, в отношении снижения веса, и примерно в 2,6 раза более активно, чем семаглутид, в отношении снижения уровня HbA1c. Прогнозируется, что с поправкой на родственные фармакокинетические параметры эффективность соединения A120 у человека будет примерно в 3,1 раза выше, чем у семаглутида.

Пример 17. Фармакокинетические исследования метаболической стабильности *in vitro* (T_{1/2}) агонистов рецептора ГПП-1

Мембраны щеточной каймы почек крысы и человека (МЦКП, англ. «kBBM»)

Инкубацию *in vitro* в препаратах мембраны щеточной каймы почек (МЦКП) использовали для характеристики способности пептидов противостоять деградации протеазами и пептидазами в системном кровотоке. МЦКП выбирали, потому что они содержат высокую концентрацию разнообразного набора протеаз и пептидаз, многие из которых присутствуют во всем организме. Как правило, пептиды с низким CL *in vivo* стабильны в этом анализе, в то время как пептиды с высоким CL *in vivo* в этом анализе нестабильны.

Мембраны щеточной каймы из ткани почек крысы и человека получали центрифугированием и хранили при температуре -70°C. Размороженные запасы МЦКП крысы или человека разводили до соответствующей концентрации в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4), содержащем 1% казеина, и аликвотировали в 96-луночный планшет. Растворы МЦКП предварительно нагревали в течение 10 минут при температуре 37°C. Реакции запускали добавлением тестируемого пептида (конечная концентрация 1 мкМ), также растворенного в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4), содержащем 1% казеина. Конечная концентрация МЦКП в каждой инкубации составляла 50 мкг белка/мл. Реакции поддерживали при температуре 37°C в водяной бане со встряхиванием. В моменты времени 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 ч после запуска реакций удаляли по 30 мкл реакционной смеси и помещали в 96-луночный планшет, содержащий 120 мкл ледяного метанола, содержащего

2,5% муравьиной кислоты. После остановки реакции образцы центрифугировали при $2178 \times g$ в течение 10 мин, а затем часть надосадочной жидкости переносили в чистый 96-луночный планшет и разбавляли водой 1:1. Образцы анализировали с помощью СВЭЖХ-МС/МС. Результаты данного анализа для соединения A120 (SEQ ID NO: 120) представлены в таблице 20.

Гомогенаты подкожной ткани человека

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

П/к-ткань человека гомогенизировали в холодном 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4, 10-кратный объем в пересчете на массу образца), а затем фильтровали через двойной слой марли. Фильтраты аликвотировали, мгновенно замораживали на бане с метанолом/сухим льдом и хранили при температуре -80°C . Концентрацию белка в каждой объединенной партии определяли с помощью ВСА-анализа белка. Размороженные образцы гомогенатов п/к-ткани человека разбавляли до 1,0 мг белка/мл в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4) и аликвотировали в 96-луночный планшет. Разведенные п/к-гомогенаты предварительно нагревали в течение 10 минут при температуре 37°C . Реакции запускали добавлением тестируемого пептида (конечная концентрация 10 мкМ), также растворенного в 25 мМ буфере HEPES (pH 7,4). Реакции поддерживали при температуре 37°C в водяной бане со встряхиванием. В моменты времени 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 ч после запуска реакций удаляли по 50 мкл реакционной смеси и помещали в 96-луночный планшет, содержащий 150 мкл ледяного метанола, содержащего 2,5% муравьиной кислоты. После остановки реакции образцы центрифугировали при $2178 \times g$ в течение 10 мин, а затем часть надосадочной жидкости переносили в чистый 96-луночный планшет и разбавляли водой 1:10. Образцы анализировали с помощью СВЭЖХ-МС/МС. Результаты данного анализа для соединения A120 (SEQ ID NO: 120) представлены в таблице 20.

Доля несвязанного соединения ($f_{\text{несв}}$) в плазме крови

Традиционные способы измерения связывания с белками плазмы крови, такие как равновесный диализ, ультрафильтрация и ультрацентрифугирование, ненадежны в отношении пептидов вследствие их склонности адсорбироваться на поверхности пластиковых трубок, диализных мембран и фильтров с отсечением по молекулярной массе. В результате степень связывания ацилированных пептидов с сывороточным альбумином оценивали с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР, англ. «SPR»). Полезность данной методики для обеспечения надежной оценки доли лекарственного препарата, связанного с белками плазмы крови, была продемонстрирована в литературе. Результаты данного анализа для соединения A120 (SEQ ID NO: 120) представлены в

таблице 20. Расчетный период полужизни соединения A120 у человека, основанный на этих данных, составляет примерно 6 дней.

Таблица 20. Фармакокинетика метаболической стабильности и несвязанная фракция агониста рецептора ГПП-1 соединения A120

	МЦКП t1/2 (ч)	Стабильность п/к ткани t1/2 (ч)	% f_{несв.}
Крыса	>12	12	0,98%
Макака	>12	>12	0,62%
Человек	>12	>12	0,78%

Пример 18. Фармакокинетические параметры соединения A120 *in vivo* в моделях крыс и обезьян

Фармакокинетические профили соединения A120 на моделях крыс и обезьян определяли после внутривенной инфузии, подкожной болюсной инъекции или подкожной инфузии соединения. Результаты этих анализов представлены в таблице 21.

Таблица 21. Фармакокинетический профиль и профиль ADME соединения A120 на моделях крыс и обезьян

Вид	Путь	Доза (мг/кг)	Клиренс (мл/мин/кг)	V_{равновесн.} (мл/кг)	T_{1/2} (ч)	AUC_{inf} (нг*ч./мл)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	F (%)
Крыса	в/в-инфузия (n=3)	0,033	0,055	56,5	15,8	10400	1,2	969	-
	п/к-болюс (n=3)	0,10	-	-	17,8	29400	8,0	748	92,9
Макака	в/в-инфузия (n=4)	0,050	0,0074	49,8	92,9	114000	1,0	2660	-
	п/к инфузия (n=2)	0,050	-	-	116	108000	24	682	94,3

«-»=не определено; данные показаны как средние; среднее значение для T_{max}

Пример 19: Связывание с альбумином агонистов рецептора ГПП-1 длительного действия

Изменение активности конъюгированных агонистов рецептора ГПП-1 можно увидеть в таблице 22. Данные были получены с использованием анализа накопления цАМФ на рецепторе ГПП-1 для каждого из ГПП-1 (7-36), семаглутида, эксенатида и соединения

A120 в присутствии различных концентраций человеческого сывороточного альбумина (HSA). Результаты этого анализа также представлены на Фиг. 4.

Таблица 22: Значения $рEC_{50}$ различных агонистов рецептора ГПП-1 в присутствии сывороточного альбумина человека

	0% HSA	0,1% HSA	4% HSA
GLP-1 (7-36)	12,1	-	-
Семаглутид	11,6	10,3	9,24
Эксенатид	12,2	12,2	12,1
Соединение A120	12,1*	10,8	9,60

«-»=не определено; *достоверно отличается по сравнению с семаглутидом ($p < 0,01$)

Пример 20. Активность агониста рецептора ГПП-1 длительного действия у разных видов

Активность ГПП-1 (7-36), семаглутида, эксенатида и соединения A120 определяли в отношении ортологов рецептора ГПП-1 (GLP-1R) человека (h), яванского макака (c) и крысы (r), рецептора глюкагона (GCGR) и рецептора желудочного ингибиторного пептида (GIPR). Значения были получены с помощью анализа накопления цАМФ. Результаты этих анализов представлены в таблице 23.

Таблица 23. Активность (значения $рEC_{50}$) различных агонистов рецептора ГПП-1 в отношении рецепторов ГПП-1 человека, яванского макака и крысы, рецепторов глюкагона и рецепторов желудочного ингибиторного полипептида, определенная с помощью анализа накопления цАМФ

	hGLP-1R	rGLP-1R	cGLP-1R	чРГ	кРГ	ямРГ	чГПП-Р	гGIPR
Семаглутид	11,6	11,6	11,6	<9	<9	<9	<9	<9
Эксенатид	12,2	12,0	12,1	-	-	-	-	-
Амид ГПП-1 (7-36) человека	12,1	11,9	11,9	-	-	-	-	-
Соединение A120	12,1	11,8	11,8	<9	<9	<9	<9	<9

«-»=не определено

Данные демонстрируют, что соединение A120 стабильно активно против GLP-1R у трех соответствующих видов и что это соединение обладает высокой селективностью в отношении GLP-1R по сравнению с GCGR и GIPR.

Пример 21: Сравнительные данные для соединения A120 и семаглутида

Таблица 24: Сравнение выбранных данных для соединения A120 и семаглутида с желаемыми показателями

	Активность <i>in vitro</i> у человека		Физико-химические свойства		ФК у крысы	ФК у обезьяны
	hGLP-1 (pEC ₅₀)	чРГ (pEC ₅₀)	Растворим ость* (мг/мл)	Стабиль ность**	CI / %F (CL в мл/мин/кг)	CI / %F (CL в мл/мин/кг)
Соединение A120	12,1	<9	101/96	85,7%	0,054/93%	0,00757/94%
Семаглутид	11,6	<9	< 0,08 / < 0,07	Н/Д	0,128/80%	0,00928/66%
Желаемое значение	≥ 12,0	<12,0	> 40	> 90%	≥ 80%F	≥ 80%F

* растворимость=вода/солевой раствор; **стабильность=30 дней при 37 °С (1 мг/мл); Н/Д=сильно мутный/невозможно оценить стабильность с помощью ВЭЖХ

Таблица 25: Сравнение данных об активности и эффективности *in vivo* для соединения A120 и семаглутида с желаемыми показателями

	% потери веса*		% изменения HbA1c**	
	ED ₅₀ /EC ₅₀ (ED ₅₀ =мкг/кг/день) (EC ₅₀ =нг/мл)	в дозе 300 мкг/кг/день	ED ₅₀ /EC ₅₀ (ED ₅₀ =мкг/кг/день) (EC ₅₀ =нг/мл)	в дозе 300 мкг/кг/день
	Соединение A120	17/1,7	27%	7/0,9
Семаглутид	23/3,9	24%	36/6	4,8%
Желаемое значение	<100	> 10%	<100	≥ 2%

* ΔΔ % снижения массы тела крыс DIO на 27-й день; ** ΔΔ % изменения HbA1c у крыс ZDF на 27-й день

Другие варианты осуществления данного изобретения

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200:

$\text{HX}_2\text{X}_3\text{GTX}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{SX}_{12}\text{X}_{13}\text{X}_{14}\text{EX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPP}$
PS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 200) или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой A, 2-аминоизомаляновую кислоту (Aib) или G;

X₃ представляет собой E или N-метил Glu;

X₆ представляет собой F или Y;

X₇ представляет собой S или T;

X₈ представляет собой диаминопимелиновую кислоту (Dap), E, K, N, N-метил Ser, Q, S, s или Y;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, N-метил Leu или V;

X₁₂ представляет собой E, K, Q или S;

X₁₃ представляет собой Aib, E, K, Q, S, W или Y;

X₁₄ представляет собой E, R, I, K, L, M, Q или Y;

X₁₆ представляет собой 2,4-диаминобутановую кислоту (Dab), Dap, E, K, k или орнитин (Orn);

X₁₇ представляет собой E, K или Q;

X₁₈ представляет собой A, K, S или Y;

X₁₉ представляет собой A, K или V;

X₂₀ представляет собой E, K или R;

X₂₁ представляет собой Aib, E, H, K, L, Q или Y;

X₂₄ представляет собой A, Aib, E, K, Q, S или Y;

X₂₈ представляет собой D, E, K, N, Q, S или Y; и

X₃₂ представляет собой Dap, H, K, R или S;

где, когда X₁₆ представляет собой Dab, Dap, K или Orn, он ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

где когда X₁₆ представляет собой E, по меньшей мере один из X₁₄, X₁₇, X₁₈, X₁₉, X₂₀ или X₂₁ выбран в качестве лизина, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер; и

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₁₇ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₁ и X₁₇ соответственно; в положениях X₂₁ и X₂₈, соответственно; в положениях X₂₈ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно; или в положениях X₁₂ и X₁₆, соответственно.

2. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201:

$\text{HX}_2\text{X}_3\text{GTX}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{SX}_{12}\text{X}_{13}\text{YEX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPP}$

S-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 201), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой A, 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;

X₃ представляет собой E или N-метил Glu;

X₆ представляет собой F или Y;

X₇ представляет собой S или T;

X₈ представляет собой диаминопимелиновую кислоту (Dap), E, K, N, N-метил Ser, Q, S, s или Y;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, N-метил Leu или V;

X₁₂ представляет собой E, K, Q или S;

X₁₃ представляет собой Aib, E, K, Q, S, W или Y;

X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X₁₇ представляет собой E, K или Q;

X₁₈ представляет собой A, K, S или Y;

X₁₉ представляет собой A, K или V;

X₂₀ представляет собой E, K или R;

X₂₁ представляет собой Aib, E, H, K, L, Q или Y;

X₂₄ представляет собой A, Aib, E, K, Q, S или Y;

X₂₈ представляет собой D, E, K, N, Q, S или Y; и

X₃₂ представляет собой Dap, H, K, R или S;

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₁₇ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₁ и X₁₇ соответственно; в положениях X₂₁ и X₂₈, соответственно; в положениях X₂₈ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; или в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно.

3. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202:

NH₂EGTFTX₈X₉X₁₀SX₁₂QX₁₄EX₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPX₃₂SGAPPPS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 202), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X₂ представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;

X₈ представляет собой N или S;

X₉ представляет собой D или E;

X₁₀ представляет собой I, L, или V;

X₁₂ представляет собой E или K;

X₁₄ представляет собой M или Y;

X₁₆ представляет собой Dap, E или K;

X₁₇ представляет собой E или K;

X₁₈ представляет собой A или Y;

- X₁₉ представляет A или V;
- X₂₀ представляет собой E, K или R;
- X₂₁ представляет собой E, K, L или Q;
- X₂₄ представляет собой E, K или S;
- X₂₈ представляет собой E, K, N, или Q; и
- X₃₂ представляет собой H или S;

где когда X₁₆ представляет собой Dap или K, он ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

где когда X₁₆ представляет собой E, по меньшей мере один из X₁₇, X₂₀, или X₂₁ выбран в качестве лизина, где остаток лизина ковалентно связан с липофильным заместителем, необязательно через спейсер; и

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₁₇ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₁ и X₁₇ соответственно; в положениях X₂₁ и X₂₈, соответственно; в положениях X₂₈ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно; или в положениях X₁₂ и X₁₆, соответственно.

4. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203:

NH₂EGTFTX₈X₉X₁₀SX₁₂QYEX₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPX₃₂SGAPPPS-
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 203), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

- X₂ представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;
- X₈ представляет собой N или S;
- X₉ представляет собой D или E;
- X₁₀ представляет собой I, L, или V;
- X₁₂ представляет собой E или K;
- X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

- X₁₇ представляет собой E или K;
- X₁₈ представляет собой A или Y;
- X₁₉ представляет A или V;
- X₂₀ представляет собой E, K или R;
- X₂₁ представляет собой E, K, L или Q;
- X₂₄ представляет собой E, K или S;
- X₂₈ представляет собой E, K, N, или Q; и
- X₃₂ представляет собой H или S;

каждый K независимо представляет собой лизин, необязательно ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и

глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} соответственно; в положениях X_{21} и X_{28} , соответственно; в положениях X_{28} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; или в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

5. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204:

$\text{NH}_2\text{EGTFTX}_8\text{DX}_{10}\text{SX}_{12}\text{QX}_{14}\text{EX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPPPS}$ -
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 204), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;

X_8 представляет собой N или S;

X_{10} представляет собой I, L, или V;

X_{12} представляет собой E, K или Q;

X_{14} представляет собой M или Y;

X_{16} представляет собой Dap (диаминопимелиновую кислоту), ковалентно связанную с липофильным заместителем, необязательно через спейсер, или K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X_{17} представляет собой E или K;

X_{18} представляет собой A или Y;

X_{19} представляет A или V;

X_{20} представляет собой E, K или R;

X_{21} представляет собой E, K, L или Q;

X_{24} представляет собой E, K или S;

X_{28} представляет собой N или Q; и

X_{32} представляет собой H или S;

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X_{17} и X_{21} , соответственно; в положениях X_{21} и X_{17} , соответственно; в положениях X_{20} и X_{24} , соответственно; или в положениях X_{24} и X_{20} , соответственно.

6. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205:

$\text{NH}_2\text{EGTFTX}_8\text{DX}_{10}\text{SX}_{12}\text{QYEX}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{FIX}_{24}\text{WLKX}_{28}\text{GGPX}_{32}\text{SGAPPPS}$ -
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 205), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;

X_8 представляет собой N или S;

X_{10} представляет собой I, L, или V;

X_{12} представляет собой E, K или Q;

X_{16} представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

X_{17} представляет собой E или K;

- X₁₈ представляет собой A или Y;
- X₁₉ представляет A или V;
- X₂₀ представляет собой E, K или R;
- X₂₁ представляет собой E, K, L или Q;
- X₂₄ представляет собой E, K или S;
- X₂₈ представляет собой N или Q; и
- X₃₂ представляет собой N или S;

где пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₁₇ и X₂₁, соответственно; в положениях X₂₁ и X₁₇, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; или в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно.

7. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206:

NH₂EGTFTX₈DX₁₀SKQX₁₄EX₁₆EAX₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPSSGAPPPS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 206), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

- X₂ представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;
- X₈ представляет собой N или S;
- X₁₀ представляет собой I, L, или V;
- X₁₄ представляет собой M или Y;
- X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

- X₁₉ представляет A или V;
- X₂₀ представляет собой E, K или R;
- X₂₁ представляет собой E, K, L или Q;
- X₂₄ представляет собой E, K или S; и
- X₂₈ представляет собой N или Q;

при этом пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₂₁ и X₁₇, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; или в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно.

8. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207:

NH₂EGTFTX₈DX₁₀SKQYEX₁₆EAX₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKX₂₈GGPSSGAPPPS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 207), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

- X₂ представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту (Aib) или G;
- X₈ представляет собой N или S;
- X₁₀ представляет собой I, L, или V;
- X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;

- X₁₉ представляет A или V;
- X₂₀ представляет собой E, K или R;
- X₂₁ представляет собой E, K, L или Q;
- X₂₄ представляет собой E, K или S; и
- X₂₈ представляет собой N или Q;

при этом пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₂₁ и X₁₇, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; или в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно.

9. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208:

NAibEGTFTSDX₁₀SKQYEX₁₆EAX₁₉X₂₀X₂₁FIX₂₄WLKNGGPSSGAPPPS-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 208), или ее фармацевтически приемлемую соль, где:

- X₁₀ представляет собой L или V;
- X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер;
- X₁₉ представляет A или V;
- X₂₀ представляет собой E, K или R;
- X₂₁ представляет собой K или Q;
- X₂₄ представляет собой E, K или S; и

при этом пептид необязательно дополнительно содержит лактамный мостик, образованный посредством амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₂₁ и X₁₇, соответственно; в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно; или в положениях X₂₄ и X₂₀, соответственно.

10. Выделенный полипептид по любому из пп. 1, 3 или 5, отличающийся тем, что если X₁₄ представляет собой M, то X₁₆ представляет собой K, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

11. Выделенный полипептид по любому из пп. 1 или 3, отличающийся тем, что если X₁₆ представляет собой E, то X₂₁ представляет собой K или E.

12. Выделенный полипептид по любому из пп. 1, 3, 5 или 7, отличающийся тем, что X₁₄ представляет собой Y.

13. Выделенный полипептид по любому из пп. 1, 3 или 5, отличающийся тем, что X₁₆ представляет собой лизин, ковалентно связанный с липофильным заместителем, необязательно через спейсер.

14. Выделенный полипептид по любому из пп. 5-9, отличающийся тем, что если X₂₄ представляет собой S, то X₁₀ представляет собой V.

15. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что пептид дополнительно содержит лактамный мостик, образованный за счет амидной связи между боковыми цепями лизина и глутаминовой кислоты в положениях X₂₀ и X₂₄, соответственно.

16. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что X_2 представляет собой Aib.

17. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что липофильный заместитель образует амидную связь между аминогруппой выделенного полипептида и СО- группой липофильного заместителя.

18. Выделенный полипептид по п. 17, причем липофильный заместитель имеет формулу I:



Формула I

где

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

m равно от 4 до 24.

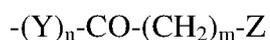
19. Выделенный полипептид по п. 18, где Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

20. Выделенный полипептид по п. 18, причем m равно от 14 до 20.

21. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что липофильный заместитель ковалентно связан с выделенным полипептидом через спейсер.

22. Выделенный полипептид по п. 21, причем липофильный заместитель $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}$ связан с аминогруппой выделенного полипептида через спейсер, при этом спейсер образует мостик между аминогруппой выделенного полипептида и группой $-\text{CO}$ -липофильного заместителя.

23. Выделенный полипептид по п. 21 или п. 22, отличающийся тем, что липофильный заместитель и спейсер имеют формулу II:



Формула II

где

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

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

m равно от 4 до 24; и

n равно от 1 до 10.

24. Выделенный полипептид по п. 23, где Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

25. Выделенный полипептид по п. 23, причем m равно от 14 до 20.

26. Выделенный полипептид по п. 23, отличающийся тем, что Y представляет собой γGlu .

27. Выделенный полипептид по п. 23, причем n равно от 1 до 5.

28. Выделенный полипептид по пп. 21 или 22, отличающийся тем, что липофильный заместитель и спейсер имеют формулу III:



Формула III

где

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

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

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

m равно от 4 до 24;

n равно от 1 до 10;

r равно от 1 до 6; и

t равно от 1 до 6;

29. Выделенный полипептид по п. 28, где Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

30. Выделенный полипептид по п. 28, причем m равно от 14 до 20.

31. Выделенный полипептид по п. 28, отличающийся тем, что Y представляет собой γ Glu.

32. Выделенный полипептид по п. 28, причем n равно от 1 до 5.

33. Выделенный полипептид по п. 28, причем r равно от 1 до 3.

34. Выделенный полипептид по п. 28, причем t равно от 1 до 3.

35. Выделенный полипептид по п. 28, отличающийся тем, что:

Y представляет собой γ Glu;

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

m равно 16;

n равно 1;

r равно 2; и

t равно 2.

36. Выделенный полипептид по пп. 21 или 22, отличающийся тем, что липофильный заместитель и спейсер имеют формулу IV:



Формула IV

где

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

m равно от 4 до 24;

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

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

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

r равно от 1 до 8;

n1 равно от 0 до 10; и

n2 равно от 0 до 10.

37. Выделенный полипептид по п. 36, где Z представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

38. Выделенный полипептид по п. 36, причем m равно от 14 до 20.

39. Выделенный полипептид по п. 36, где Y1 представляет собой γ Glu.

40. Выделенный полипептид по п. 36, причем n1 равно от 0 до 3.

41. Выделенный полипептид по п. 36, где Y2 представляет собой γ Glu.

42. Выделенный полипептид по п. 36, причем n2 равно от 0 до 3.

43. Выделенный полипептид по п. 36, причем r равно от 1 до 3.

44. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что карбоксиконцевая аминокислота S_{39} представляет собой $-S_{39}-(NH_2)$.

45. Выделенный полипептид по п. 1, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-162.

46. Выделенный полипептид по пп. 1 или 5, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 6, 45, 46, 54, 55, 62, 68, 70, 71, 74, 75, 77, 78, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 94, 103, 107, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134, 139, 147, и 149.

47. Выделенный полипептид по любому из пп. 1, 2, 5 или 6, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 45, 46, 54, 55, 62, 68, 70, 74, 75, 77, 78, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 94, 103, 107, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134, 139, 147 и 149.

48. Выделенный полипептид по любому из пп. 1, 3, 5 или 7, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 6, 45, 46, 54, 55, 77, 78, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134 и 139.

49. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-8, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 45, 46, 54, 55, 77, 78, 108, 111, 112, 114, 115, 120, 132, 134 и 139.

50. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-9, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 55, 115, 120 и 132.

51. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-9, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115.

52. Выделенный полипептид по любому из пп. 1-9, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенный полипептид по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или наполнитель.

54. Устройство осмотической доставки, содержащее выделенный полипептид по любому из пп. 1-52 или фармацевтическую композицию по п. 53.

55. Устройство осмотической доставки по п. 54, содержащее:
непроницаемый резервуар, содержащий внутреннюю и внешнюю поверхности и первый и второй открытые концы;

полупроницаемую мембрану, герметично присоединяющуюся к первому открытому концу резервуара;

осмотический двигатель внутри резервуара, примыкающий к полупроницаемой мембране;

поршень, примыкающий к осмотическому двигателю, при этом поршень образует подвижное уплотнение с внутренней поверхностью резервуара, при этом поршень разделяет резервуар на первую камеру и вторую камеру, при этом первая камера содержит осмотический двигатель;

фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии, при этом

вторая камера содержит фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии, а фармацевтический состав лекарственного препарата в виде суспензии находится в жидкой форме и содержит выделенный полипептид; и

регулятор диффузии, вставленный во второй открытый конец резервуара, при этом регулятор диффузии примыкает к фармацевтическому составу лекарственного препарата в виде суспензии.

56. Способ лечения ожирения у человека, обеспечения потери веса у человека или подавления аппетита у субъекта-человека, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей выделенный полипептид по любому из пп. 1-52, фармацевтической композиции по п. 53 или осмотического устройства доставки по п. 54 или п. 55.

57. Способ лечения диабета у человека, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей выделенный полипептид по любому из пп. 1-52, фармацевтической композиции по п. 53 или устройства осмотической доставки по пп. 54 или 55.

58. Способ по п. 57, в котором сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 1-го типа.

59. Способ по п. 57, в котором сахарный диабет представляет собой сахарный диабет 2-го типа.

60. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и/или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у человека, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей выделенный полипептид по любому из пп. 1-52, фармацевтической композиции по п. 53 или осмотического устройства доставки по пп. 54 или п. 55.

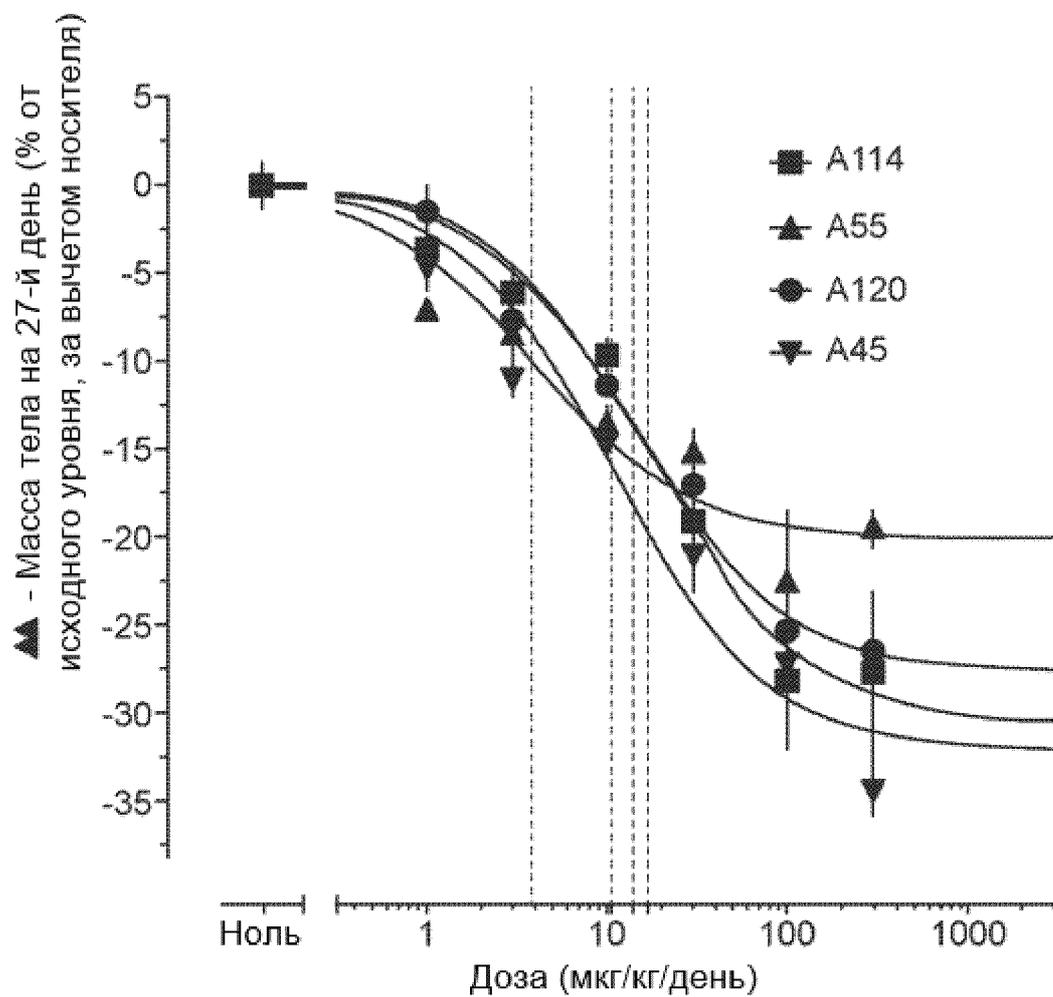
61. Способ лечения неврологического заболевания или нарушения у человека, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей выделенный полипептид по любому из пп. 1-52 фармацевтической композиции по п. 53 или осмотического устройства доставки по пп. 54 или 55.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что неврологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

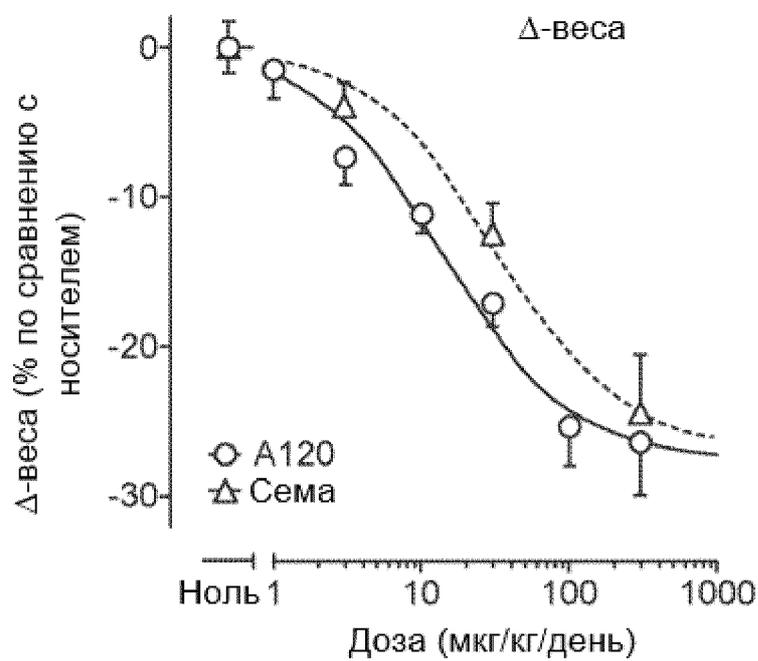
63. Способ по любому из пп. 56-62, отличающийся тем, что выделенный полипептид или фармацевтическая композиция составлены для введения путем, выбранным из группы, состоящей из парентерального, перорального, чрескожного, трансмукозального и ректального введения.

По доверенности

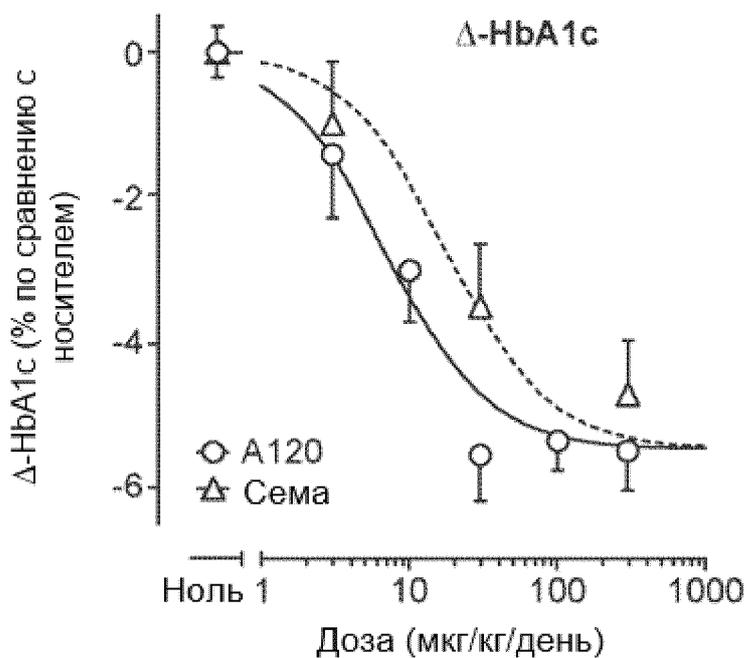
1/11



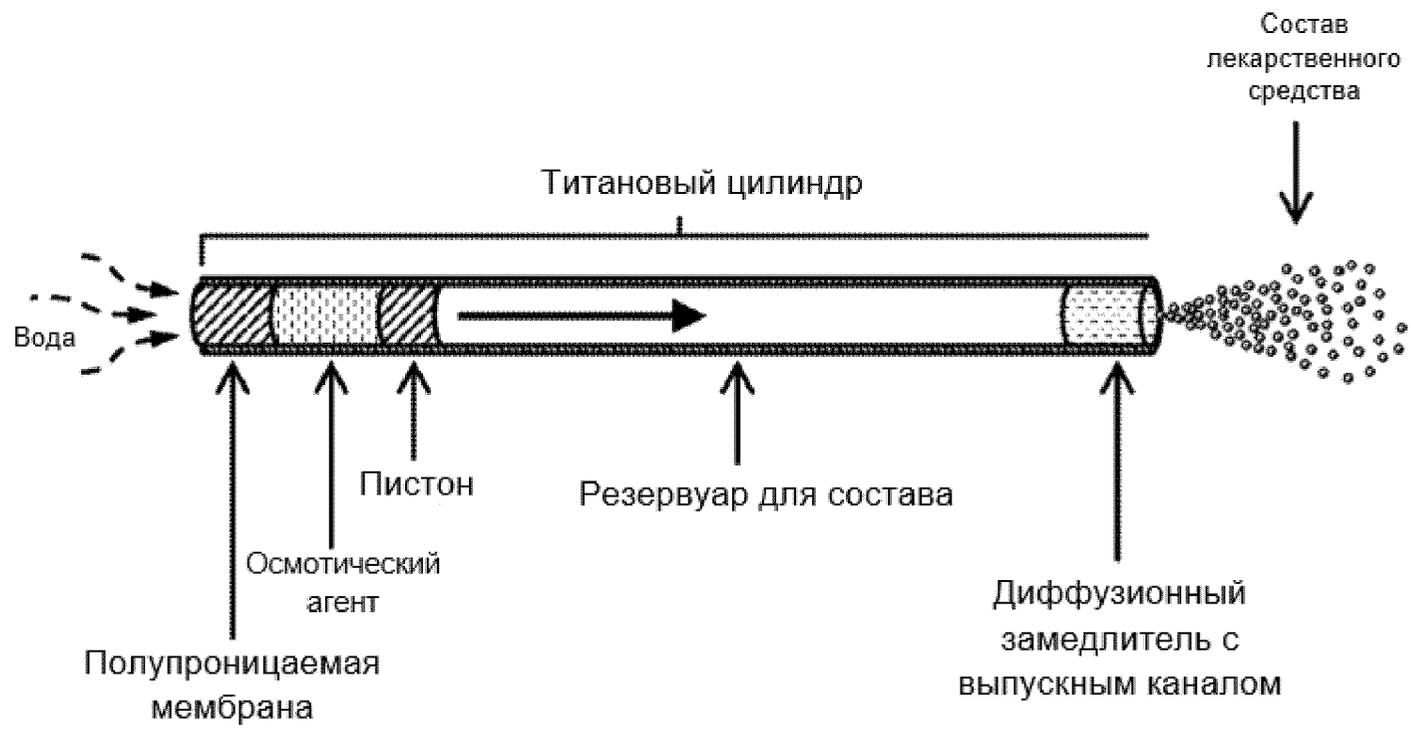
ФИГ. 1



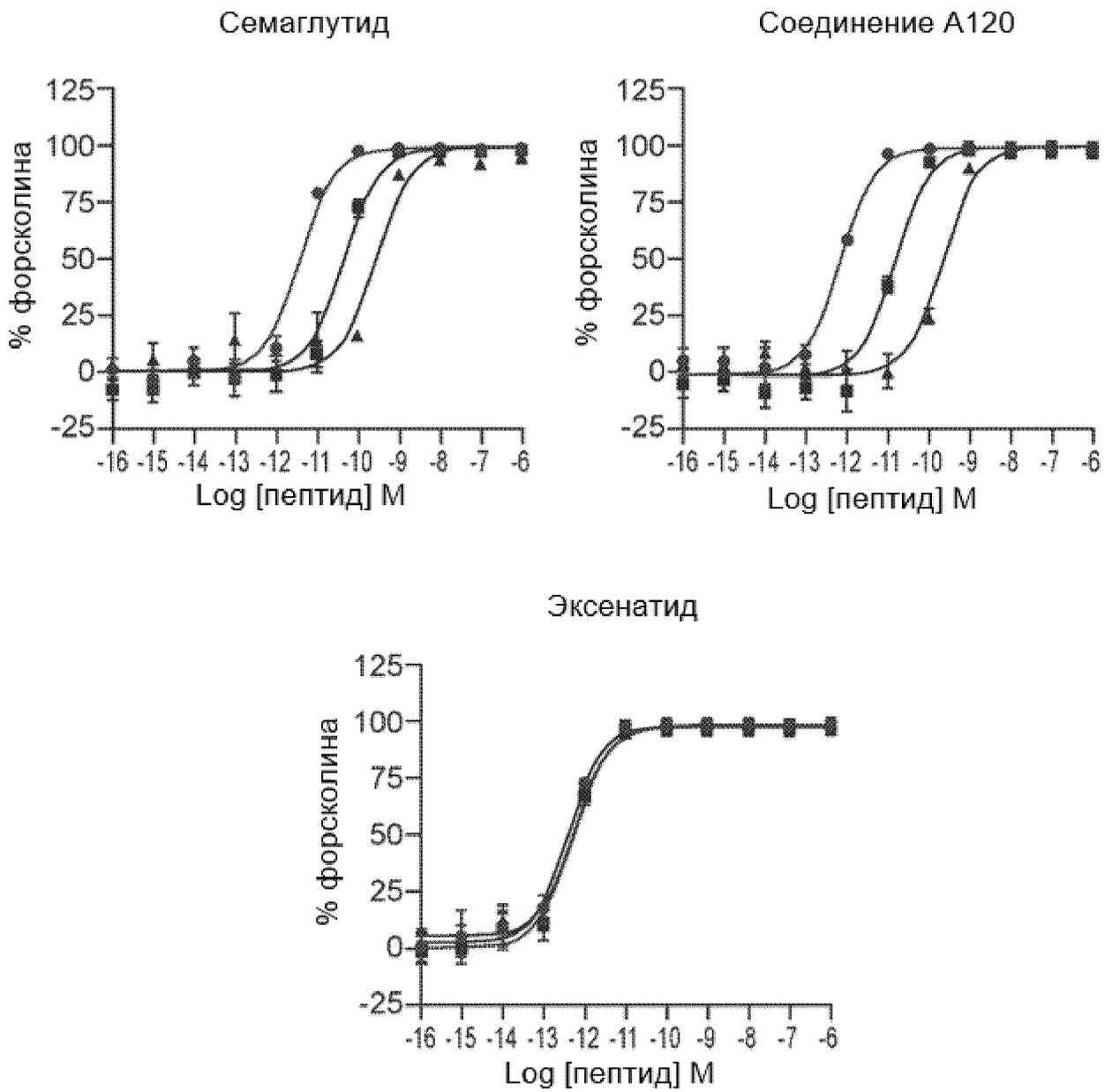
Фиг. 2А



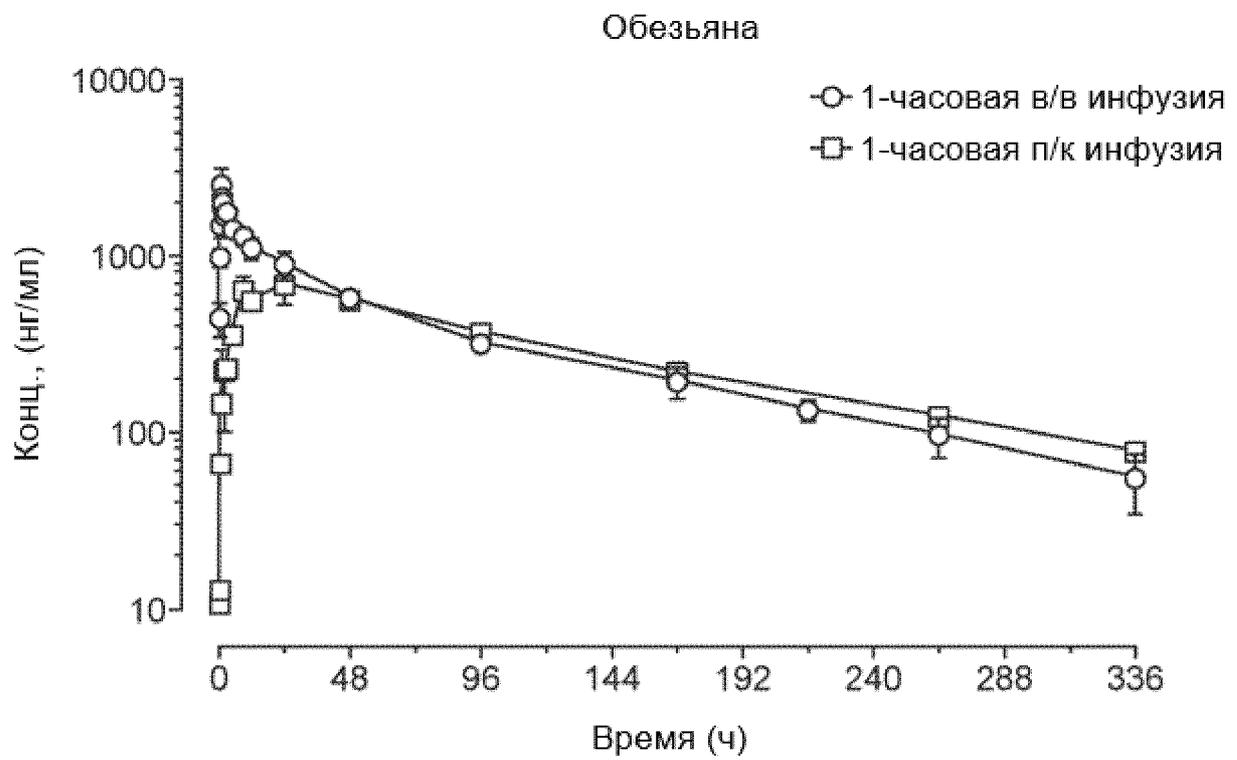
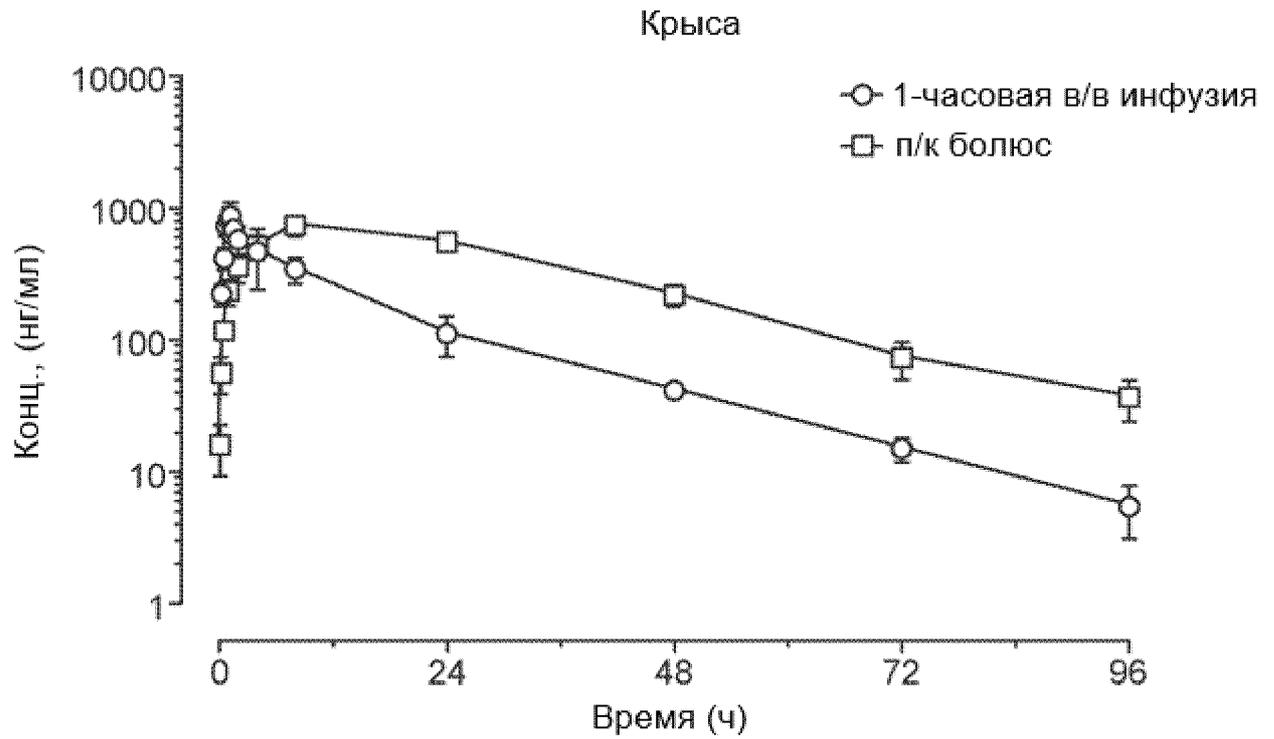
Фиг. 2В



Фиг. 3

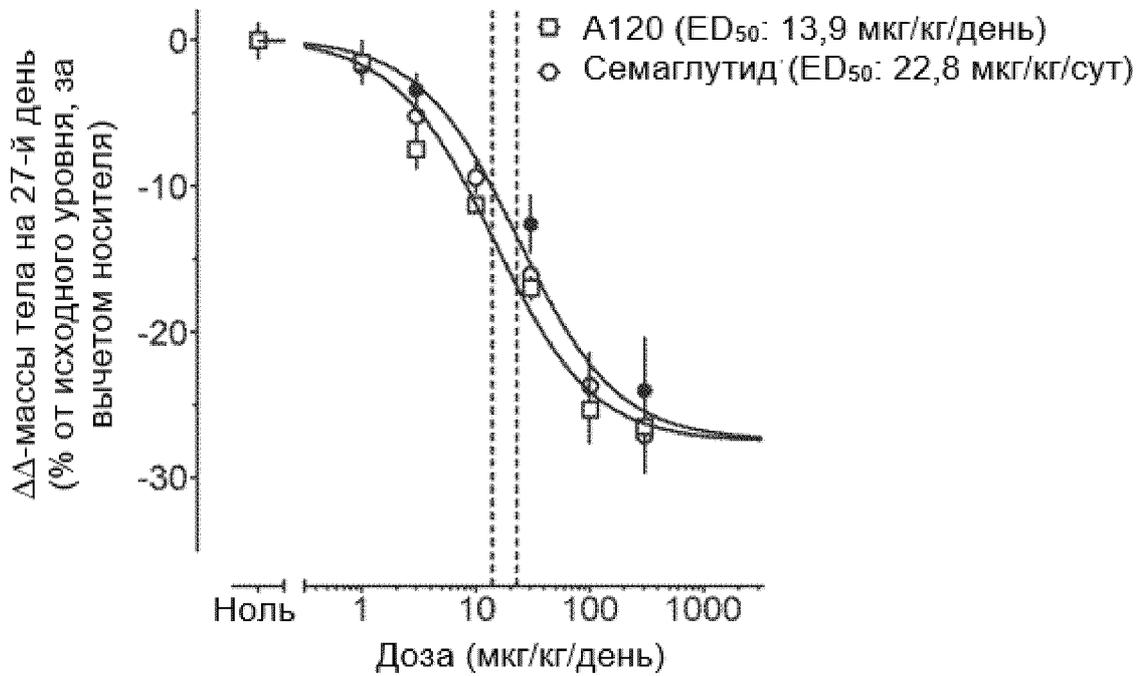


ФИГ. 4

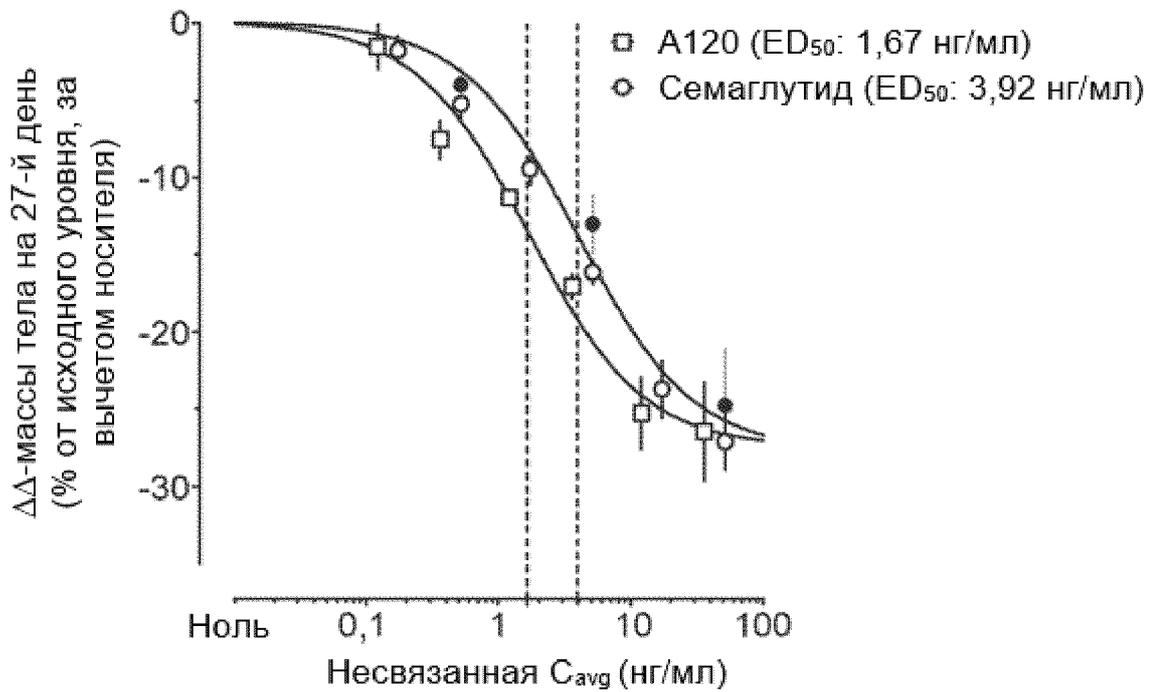


Фиг. 5

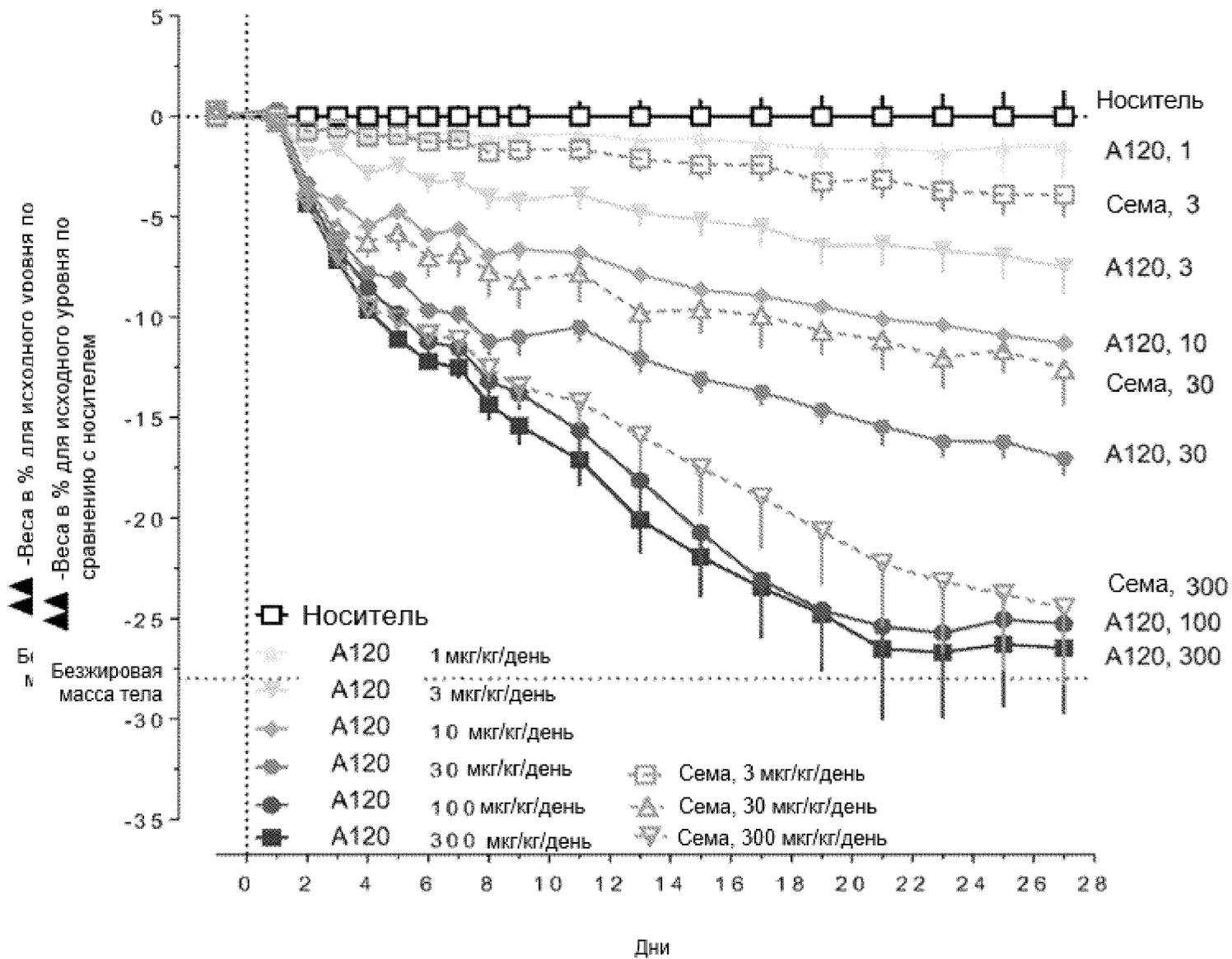
Зависимость ответа от дозы А120



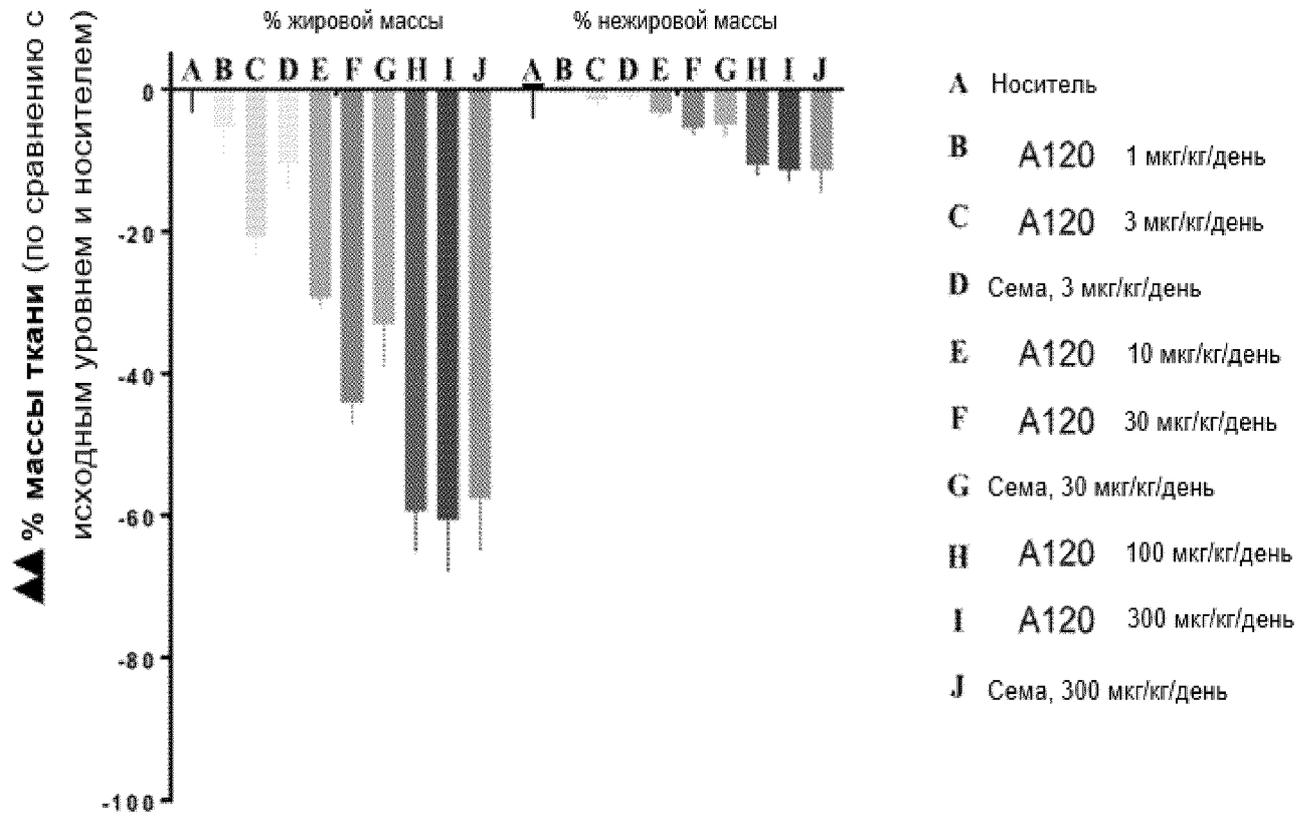
Зависимость ответа от концентрации А120



Фиг. 6

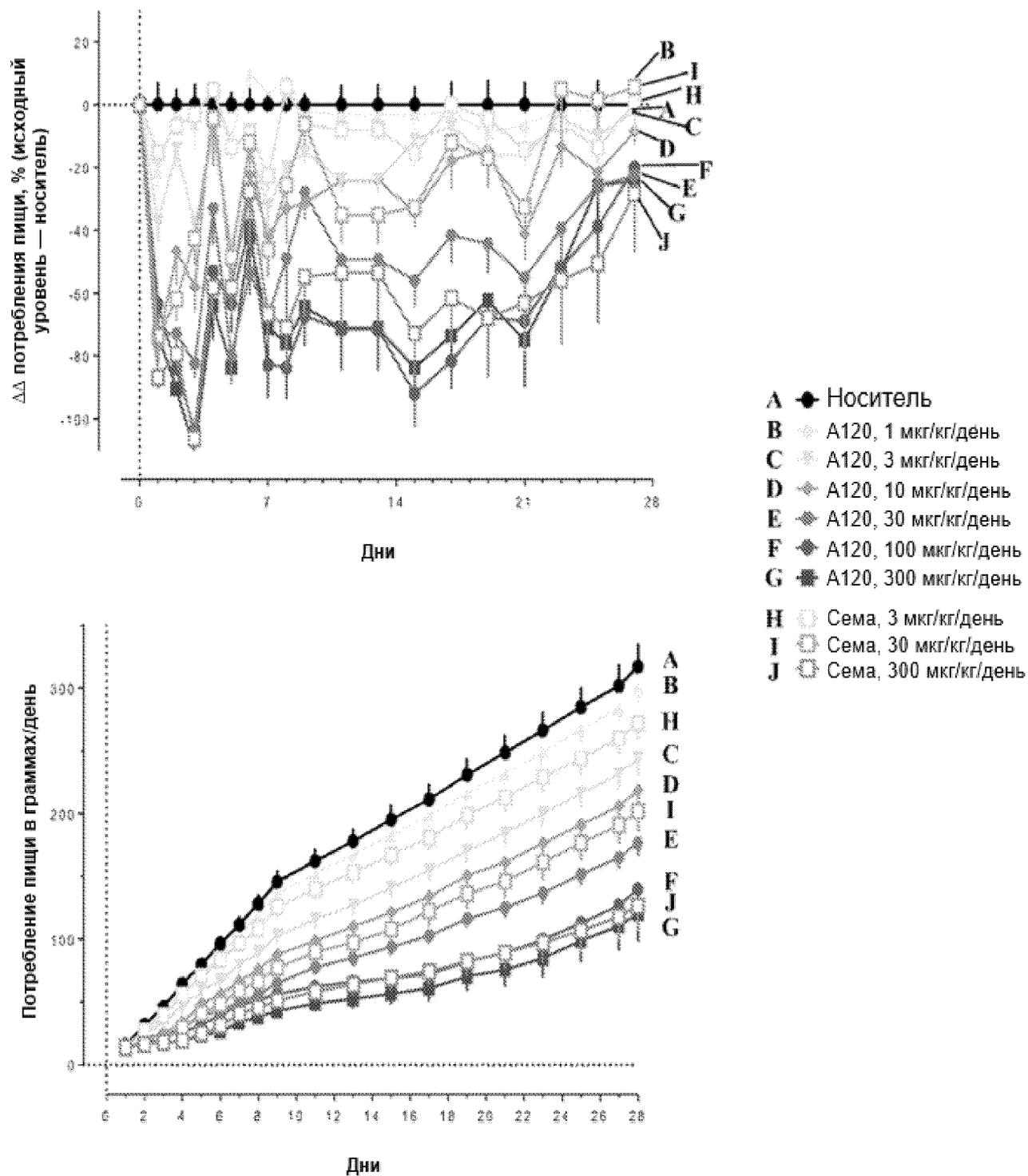


Фиг. 7

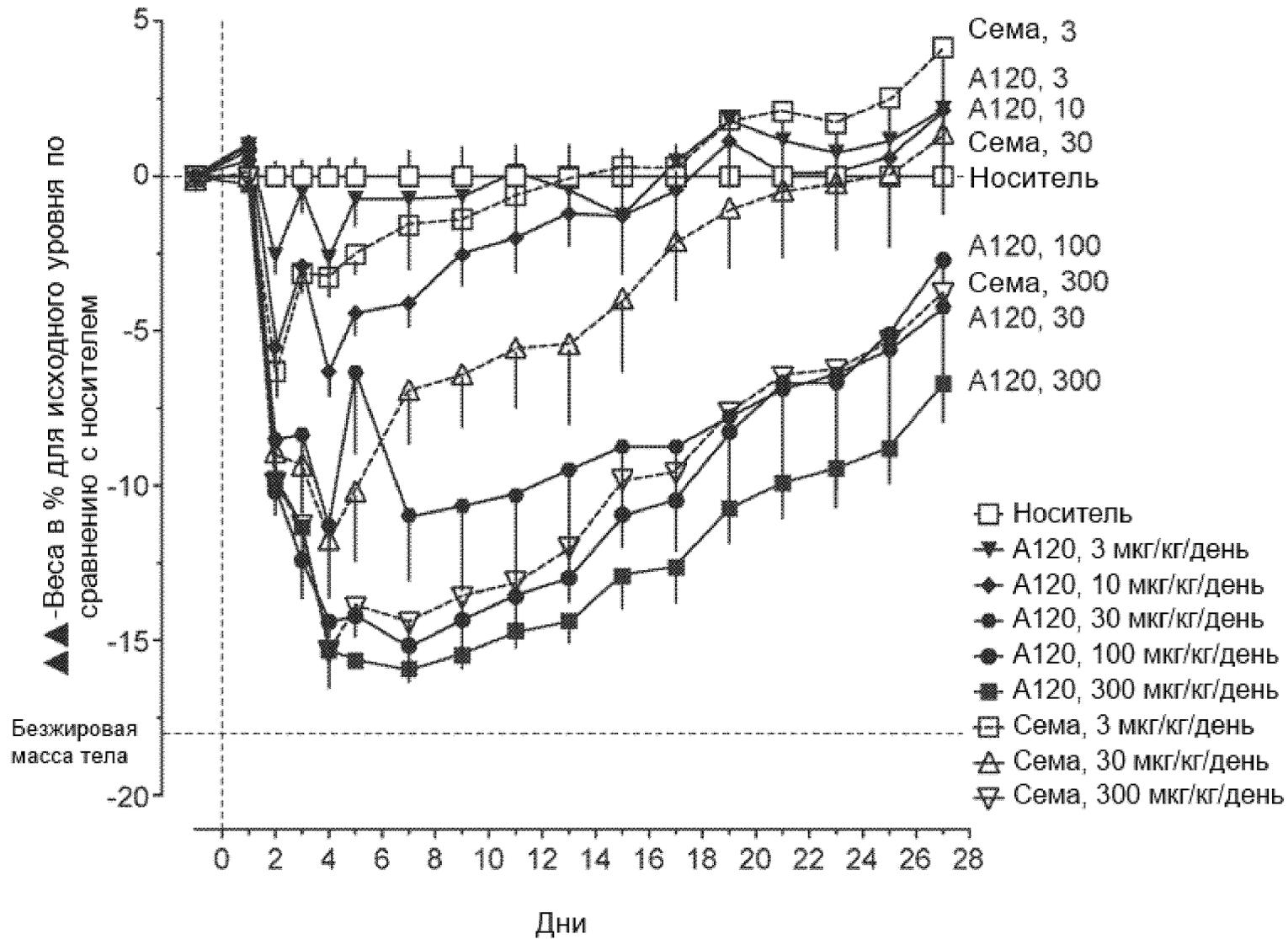


ФИГ. 8

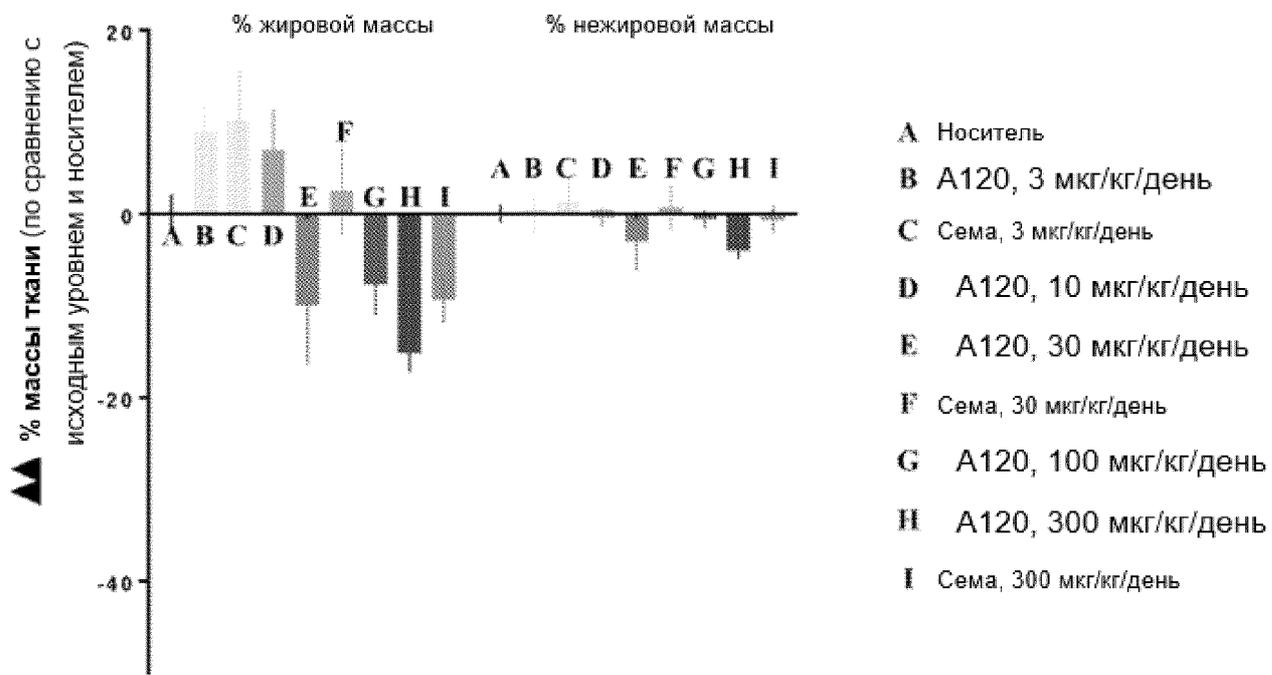
Ингибирование среднесуточного потребления пищи



ФИГ. 9



ФИГ. 10



Фиг. 11