

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393360** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.04.04

(22) Дата подачи заявки
2022.06.22

(51) Int. Cl. *A61K 38/26* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ АНАЛОГ
ИНКРЕТИНА**

(31) **63/213,956**

(32) **2021.06.23**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/034437**

(87) **WO 2022/271767 2022.12.29**

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

**Коскун Тамер, Миличевич Звонко,
Урва Швета (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) Описаны дозы и режимы дозирования аналогов инкретина, включающие определение и введение доз аналогов инкретина длительного действия, подходящих для введения один раз в неделю, таких как глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG).

A1

202393360

202393360

A1

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ АНАЛОГ ИНКРЕТИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Данное описание относится к способам применения и композициям, имеющим аналог инкретина с активностью на каждом из рецептора глюкозозависимого инсулиноτρόпного полипептида (GIP), рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и рецептора глюкагона (GCG), в частности способам применения определенных доз аналога инкретина и композиций, содержащих определенные дозы аналога инкретина, которые можно использовать для лечения состояний, заболеваний и расстройств, включая сахарный диабет (в частности, сахарный диабет 2 типа (T2DM)), ожирение и сопутствующие заболевания, связанные с ожирением, такие как дислипидемия, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая дистрофия печени (NAFLD), обструктивное апноэ сна, остеоартрит и синдром поликистозных яичников, а также хроническое заболевание почек и т. п.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] За последние несколько десятилетий продолжает расти заболеваемость сахарным диабетом, который представляет собой хроническое расстройство, характеризующееся гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или их обоих. T2DM является наиболее распространенной формой диабета, составляющей примерно 90% всех форм диабета. В T2DM комбинированные воздействия нарушения секреции инсулина и резистентности к инсулину связаны с повышенным уровнем глюкозы в крови.

[003] Неконтролируемый диабет может привести к одному или более состояний, которые влияют на заболеваемость и смертность таких субъектов. Одним из основных факторов риска для T2DM является ожирение, и большинство субъектов с T2DM (~ 90%) имеют избыточный вес или ожирение. Задokumentировано, что снижение степени содержания жира в организме приводит к уменьшению проявлений сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением.

[004] Существующая стандартная терапия T2DM включает диету и физические нагрузки, а также лечение пероральными лекарственными средствами и инъекционными препаратами, снижающими уровень глюкозы, в том числе препаратами на основе инкретина, такими как агонисты рецептора GLP-1. Несмотря на доступные варианты лечения, значительное число субъектов, получающих одобренные препараты, не достигают целей гликемического контроля (см., например, Casagrande *et al.* (2013) *Diabetes Care* 36:2271–2279).

[005] В публикации международной заявки на патент № WO2019/125938 описаны аналоги инкретина, которые действуют как агонисты трех рецепторов GCG, GLP-1 и GIP (GGG) и которые можно использовать для лечения диабета, ожирения, связанных с ожирением сопутствующих заболеваний. Эти агонисты трех рецепторов GGG демонстрируют длительную активность и, таким образом, выглядят подходящими для введения один раз в неделю.

[006] Однако существуют потенциальные проблемы, связанные с введением продуктов с длительной активностью, в контексте каждого из рецепторов GCG, GLP-1 и GIP. Например, хорошо известно, что лечение только агонистом GLP-1 сопровождается тошнотой, рвотой и/или диареей. Например, в одном исследовании сообщалось, что все режимы дозирования агонистов рецептора GLP-1 значительно увеличивали частоту нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Jan;17(1):35-42. Клинические исследования соединений с двойным агонистом GIP/GLP-1 и GLP-1/GCG также показали,

что переносимость при высоких дозах ограничена нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта. См., например, Schmitt, c. *et al.*, *diabetes Obes. Metab.* 2017;19:1436-1445; Portron, A. *et al.*, 2390-PUB, A624, ADA-2017; Portron, A. *et al.*, *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19:1446-1453; Ambery P. D. *et al.*, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018 Oct;84(10):2325-2335; Alba M. *et al.*, *Clinical Obesity*, 2021 Apr;11(2):e12432). Таким образом, разработка эффективных доз и режима дозирования для тройного агониста, которая обладает активностью в отношении всех трех рецепторов GCG, GLP-1 и GIP, остается непредсказуемой и сложной задачей. Ограничение дозы, связанное с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, может помешать введению желаемой эффективной дозы, может поставить под угрозу соблюдение пациентом режима лечения, и может ограничить эффективность схемы лечения. Кроме того, введение соединения с пролонгированной инсулиновой активностью один раз в неделю может требовать нескольких недель для достижения равновесного состояния активности, особенно сбалансированной активности, что приводит к субоптимальному контролю гипергликемии на промежуточной стадии.

[007] Таким образом, существует потребность в оптимизированных дозах и режимах дозирования агонистов трех рецепторов GGG, которые обеспечивают эффективный гликемический контроль и/или эффективное управление весом у субъекта, нуждающегося в таком лечении, с сохранением при этом общего приемлемого профиля безопасности и нежелательных явлений и переносимости у субъекта.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[008] В качестве решения этой потребности в описании представлены дозы агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, где такие дозы могут составлять от около 0,5 мг до около 12,0. В некоторых случаях доза составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, от около 2,0 мг до около 8,0 мг или от около 4,0 мг до около 12,0 мг. В других случаях доза составляет $\leq 12,0$ мг.

[009] В настоящем изобретении также описаны фармацевтические составы, которые включают агонист трех рецепторов GGG, имеющий структуру SEQ ID NO: 1, в дозе от около 0,5 мг до около 12,0 мг.

[0010] В настоящем изобретении также описаны способы улучшения гликемического контроля у субъекта, обеспечения длительного контроля веса у субъекта с избыточным весом или ожирением, а также способы лечения сахарного диабета (особенно T2DM), дислипидемии, метаболического синдрома, NAFLD, NASH и/или ожирения, обструктивного апноэ сна, остеоартрита, синдрома поликистозного яичника и/или хронического заболевания почек.

[0011] В одном аспекте в настоящем изобретении описаны способы улучшения гликемического контроля у субъекта, причем такие способы включают введение субъекту первой дозы раз в неделю агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, в течение по меньшей мере около 1 недели, при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

[0012] В некоторых случаях способы также включают введение субъекту второй дозы агониста трех рецепторов GGG раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях вторая доза один раз в неделю может быть меньше, чем первая доза один раз в неделю. Альтернативно вторая доза один раз в неделю может быть равна первой дозе один раз в неделю. Альтернативно вторая доза один раз в неделю может быть больше, чем первая доза один раз в неделю. В некоторых случаях вторая доза один раз в неделю составляет от около 2,0 мг до около 8,0 мг.

[0013] В некоторых случаях способы также включают введение субъекту третьей дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях третья доза один раз в неделю может быть меньше, чем вторая доза один раз в неделю. Альтернативно третья доза один

раз в неделю может быть равна второй дозе один раз в неделю. Альтернативно третья доза один раз в неделю может быть больше второй дозы один раз в неделю. В некоторых случаях третья доза один раз в неделю составляет от около 4,0 мг до около 12,0 мг.

[0014] В некоторых случаях способы также включают введение субъекту четвертой дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю может быть меньше, чем третья доза один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть равна третьей дозе один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть больше третьей дозы один раз в неделю. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет от около 6,0 мг до около 12,0 мг.

[0015] В некоторых случаях способы также включают стадию введения субъекту пятой дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю может быть меньше, чем четвертая доза один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть равна четвертой дозе один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть больше четвертой дозы один раз в неделю. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг.

[0016] В некоторых случаях каждую дозу раз в неделю (первая доза один раз в неделю и последующие дозы один раз в неделю) вводят в течение по меньшей мере около двух недель. В некоторых случаях каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.

[0017] В одном варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг. В другом варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[0018] В другом аспекте в настоящем изобретении описаны способы улучшения гликемического контроля у субъекта, причем такие способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели. Способы дополнительно включают увеличение первой дозы один раз в неделю с инкрементом от около 1,0 до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[0019] В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около двух недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.

[0020] В некоторых случаях первая доза один раз в неделю составляет $\geq 1,0$ мг и увеличивается с 4-недельными интервалами с инкрементами около 1,0, 2,0, 3,0 или 4,0 мг до достижения дозы около 8,0 мг или около 9,0 мг или около 10,0 мг или около 11,0 мг или около 12,0 мг.

[0021] В некоторых случаях первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг, а увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.

[0022] В одном варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенная доза один раз в неделю составляет 4,0, 8,0 и 12,0 мг. В другом варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенная доза один раз в неделю составляет 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг.

[0023] В другом аспекте в настоящем описании представлены способы улучшения гликемического контроля у субъекта, причем такие способы включают стадию (а) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG, содержащего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. Способы также включают стадию (б) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. Способы также включают стадию (с) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели.

[0024] В другом аспекте в настоящем описании представлены способы обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем такие способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, в течение по меньшей мере около 1 недели, при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

[0025] В некоторых случаях способы также включают введение субъекту второй дозы агониста трех рецепторов GGG раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях вторая доза один раз в неделю может быть меньше, чем первая доза один раз в неделю. Альтернативно вторая доза один раз в неделю может быть равна первой дозе один раз в неделю. Альтернативно вторая доза один раз в неделю может быть больше, чем первая доза один раз в неделю. В некоторых случаях вторая доза один раз в неделю составляет от около 2,0 мг до около 8,0 мг.

[0026] В некоторых случаях способы также включают введение субъекту третьей дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях третья доза один раз в неделю может быть меньше, чем вторая доза один раз в неделю. Альтернативно третья доза один раз в неделю может быть равна второй дозе один раз в неделю. Альтернативно третья доза один раз в неделю может быть больше второй дозы один раз в неделю. В некоторых случаях третья доза один раз в неделю составляет от около 4,0 мг до около 12,0 мг.

[0027] В некоторых случаях способы также включают стадию введения субъекту четвертой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю может быть меньше, чем третья доза один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть равна третьей дозе один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть больше третьей дозы один раз в неделю. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет от около 6,0 мг до около 12,0 мг.

[0028] В некоторых случаях способы также включают стадию введения субъекту пятой дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю может быть меньше, чем четвертая доза один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть равна четвертой дозе один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть больше четвертой дозы один раз в неделю. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг.

[0029] В некоторых случаях каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около двух недель. В некоторых случаях каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.

[0030] В одном варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг. В другом варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет

2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[0031] В другом аспекте в настоящем описании представлены способы обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем такие способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели. Способы включают увеличение первой дозы один раз в неделю инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[0032] В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около двух недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.

[0033] В определенных случаях первая доза один раз в неделю составляет $\geq 1,0$ мг и увеличивается с 4-недельными интервалами с инкрементами около 1,0, 2,0, 3,0 или 4,0 мг до достижения дозы около 8,0 мг или около 9,0 мг или около 10,0 мг или около 11,0 мг или около 12,0 мг.

[0034] В одном варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенная доза один раз в неделю составляет 4,0, 8,0 и 12,0 мг. В другом варианте осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенная доза один раз в неделю составляет 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг.

[0035] В другом аспекте в настоящем описании представлены способы обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем такие способы включают стадию (а) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. Способы также включают стадию (b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели. Способы также включают стадию (с) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели.

[0036] В некоторых случаях субъект имеет диабет, особенно T2DM. В некоторых случаях субъект страдает избыточным весом или ожирением. В некоторых случаях субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м², и, таким образом, он имеет избыточный вес. В других случаях субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м², и, таким образом, он имеет ожирение.

[0037] В другом аспекте способы лечения сахарного диабета (особенно T2DM), дислипидемии, метаболического синдрома, NAFLD, NASH и/или ожирения, обструктивного апноэ сна, остеоартрита, синдрома поликистозного яичника и/или хронического заболевания почек также описаны в настоящем документе.

[0038] В дополнение к вышеуказанным способам описаны варианты применения агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю для улучшения гликемического контроля или для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем доза агониста трех рецепторов GGG, подлежащая введению, может быть получена одним или более способами, описанными в настоящем документе.

[0039] Аналогичным образом описаны варианты применения агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю для лечения сахарного диабета (особенно T2DM), дислипидемии, метаболического синдрома, NAFLD, NASH и/или ожирения, обструктивного апноэ сна, остеоартрита, синдрома поликистозного яичника и/или хронической болезни почек, причем доза агониста

трех рецепторов GGG, подлежащая введению, может быть получена одним или более способами, описанными в настоящем документе.

[0040] Преимущество доз, схем, способов и вариантов применения в настоящем документе заключается в том, что аналог трех рецепторов GGG обеспечивает большую продолжительность действия и меньшее количество НЯ, что требует меньшего количества инъекций, чем доступные в настоящее время аналоги инкретина, в том числе с нечастым введением один раз в неделю. Такие продукты могут улучшить принятие и соблюдение требований.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0041] *Общее описание*

[0042] GCG представляет собой гормон с двадцатью девятью аминокислотами, участвующий в метаболизме аминокислот, липидов и углеводов. GCG играет важную роль в регулировании уровня глюкозы в крови между приемами пищи и общем снижении массы тела. GLP-1 представляет собой гормон инкретин, который регулирует секрецию инсулина и глюкагона. GIP представляет собой желудочный ингибиторный пептид, который демонстрирует сильное воздействие инкретина на глюкозозависимую секрецию инсулина и оказывает известное комплементарное воздействие с GLP-1 для улучшения контроля уровня глюкозы и потери массы. Предполагается, что синергетические воздействия агониста трех рецепторов GGG для этих трех рецепторов приводят к более действенной, эффективной терапии, чем текущая стандартная терапия. В публикации международной заявки на патент № WO2019/125938 описаны структура, функция, производство и применение агонистов трех рецепторов GGG, которые можно использовать для лечения диабета, ожирения, связанных с ожирением сопутствующих заболеваний и других медицинских состояний. В настоящем документе особый интерес представляют агонисты трех рецепторов GGG, описанные в примере 12, которые представляют собой ацилированный от жирных кислот агонист трех рецепторов GGG длительного действия (SEQ ID NO: 1).

[0043] К сожалению, многие люди с диабетом не достигают своих целей в HbA1c и имеют сложности в контексте контроля веса, поэтому необходимы новые способы лечения и режимы дозирования, способные обеспечивать дополнительный гликемический контроль и/или потерю веса. Кроме того, хотя простое увеличение дозы терапевтического агента в некоторых случаях может обеспечить повышенную эффективность, увеличение дозы терапевтического агента, особенно одного, имеющего активность в каждом из рецепторов GIP, GLP-1 и GCG, также несет риск большего числа побочных эффектов. Например, исследование фазы 1 с агонистом трех рецепторов GGG продемонстрировало риск диареи, рвоты и тошноты. Фактически в исследовании фазы 1, описанном в настоящем документе, субъекты, получавшие 6,0 мг или более высокие дозы агониста трех рецепторов GGG в исследовании дозирования фазы 1, продемонстрировали более высокую, чем ожидалось, частоту НЯ ЖКТ, которые обычно связаны с лечением аналогами инкретина, такими как агонист трех рецепторов GGG, например, рвоту и тошноту.

[0044] В настоящем документе описаны многочисленные аспекты режимов дозирования и способов применения агониста инсулинового трех рецепторов GGG, подходящего для дозирования один раз в неделю. В некоторых аспектах режимы и способы, описанные в настоящем документе, включают определение и введение начальной дозы таких агонистов трех рецепторов GGG. В других аспектах режимы и способы, описанные в настоящем документе, включают определение и введение поддерживающих доз, включая описание того, когда и как корректировать поддерживающие дозы. В других аспектах режимы и способы, описанные в настоящем документе, описывают режим фиксированной дозы.

[0045] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно использует специалист в области техники, к которой относится описание. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, могут быть использованы на практике или при исследовании агониста трех рецепторов GGG, фармацевтических композиций и способов, в настоящем документе описаны предпочтительные способы и материалы.

[0046] Кроме того, упоминание элемента в единственном числе не исключает возможности присутствия более одного элемента, если контекст явно не требует наличия одного и только одного элемента. Соответственно, термины в единственном числе, как правило, означают «по меньшей мере один».

[0047] *Определения*

[0048] В контексте настоящего документа «примерно» означает в пределах статистически значимого диапазона значения или значений, таких как, например, заявленная концентрация, длина, молекулярная масса, рН, идентичность последовательностей, временные рамки, температура или объем. Такое значение или диапазон может быть в пределах одного порядка величины, как правило, в пределах 20%, более типично в пределах 10% и еще более типично в пределах 5%, от данного значения или диапазона. Допустимое отклонение, включенное в термин «примерно», будет зависеть от конкретной исследуемой системы и может быть легко оценено специалистом в данной области техники.

[0049] В контексте настоящего документа и в отношении одного или более из рецепторов GIP, GLP-1 или GCG «активность», «активировать», «активирующий» и т. п. означают способность соединения, такого как агонист трех рецепторов GGG, описанный в настоящем документе, связываться с рецептором (-ами) и индуцировать ответ на рецептор (-ы), что измеряют с помощью анализов, известных в данной области.

[0050] В контексте настоящего документа «аминокислота» означает молекулу, которая с химической точки зрения характеризуется содержанием одной или более аминогрупп и одной или более карбоксильно-кислотных групп и может содержать другие функциональные группы. Как известно в данной области техники, существует набор из двадцати аминокислот, которые называют стандартными аминокислотами и которые используют в качестве строительных блоков для большинства пептидов/полипептидов/белков, продуцируемых любым живым существом.

[0051] В контексте настоящего документа «аналог» означает соединение, такое как синтетический пептид или полипептид, которое активирует целевой рецептор и которое вызывает по меньшей мере одно воздействие *in vivo* или *in vitro*, вызываемое агонистом нативного рецептора.

[0052] В контексте настоящего документа «доза» или «дозы» относится к количеству агониста трех рецепторов GGG для дозирования один раз в неделю, которое вводят субъекту в дискретном количестве в конкретный момент времени. При применении с терминами «доза», «дозирование», «дозы» и т. п. термин «корректировка» относится к величине любого снижения или повышения дозы, введенной на предшествующей неделе. При применении в связи с терминами «доза», «дозирование», «дозы» и т. п. термин «режим» означает набор руководств для определения и введения одной или более доз и/или их корректировок.

[0053] В контексте настоящего документа «эффективное количество» означает количество, концентрацию или дозу одного или более агонистов трех рецепторов GGG, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, которое при введении однократной или многократной дозы нуждающемуся в этом субъекту обеспечивает требуемый эффект у такого субъекта, подвергаемого диагностике или лечению (т. е. может вызывать клинически измеримые различия в состоянии субъекта, такие

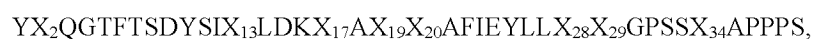
как, например, снижение уровня глюкозы в крови, снижение уровня HbA1c, снижение массы или жира в организме и/или изменение композиции тела). Эффективное количество может быть легко определено специалистом в данной области техники путем применения известных методов и путем анализа результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для субъекта учитывают ряд факторов, включая, без ограничений, вид млекопитающего, его размер, возраст и общее состояние здоровья, конкретное рассматриваемое заболевание или расстройство, степень, или поражение, или тяжесть заболевания или расстройства, ответ субъекта, введенный агонист трех рецепторов GGG, способ введения, характеристики биодоступности вводимого препарата, выбранную схему введения, применение сопутствующих лекарственных средств и другие соответствующие обстоятельства.

[0054] В контексте настоящего документа термин «глюкоза натощак» означает уровень сахара в крови из образца крови, взятого после голодания субъекта в течение по меньшей мере около 8 часов.

[0055] В контексте настоящего документа термин «гликемический контроль» означает поддержание или снижение уровней HbA1c у субъекта. Аналогично «улучшение» и/или «улучшенный» гликемический контроль означает снижение HbA1c. Более того, «нуждающийся в дополнительном» гликемическом контроле означает необходимость снижения HbA1c.

[0056] В контексте настоящего документа «A1c гемоглобина» или HbA1c означает гликированный гемоглобин и его уровни, которые развиваются, когда гемоглобин соединяется с глюкозой в крови. Уровни HbA1c являются обычно используемой мерой гликемического контроля у субъектов с диабетом, причем снижение уровня HbA1c обычно указывает на улучшение гликемического контроля. В контексте описания дозы, режимы и способы в данном случае приводят к уменьшению HbA1c. В некоторых случаях снижение HbA1c уменьшается относительно уровней HbA1c в результате существующего лечения с тем же или даже другим агонистом трех рецепторов GGG, включая другие агонисты трех рецепторов GGG.

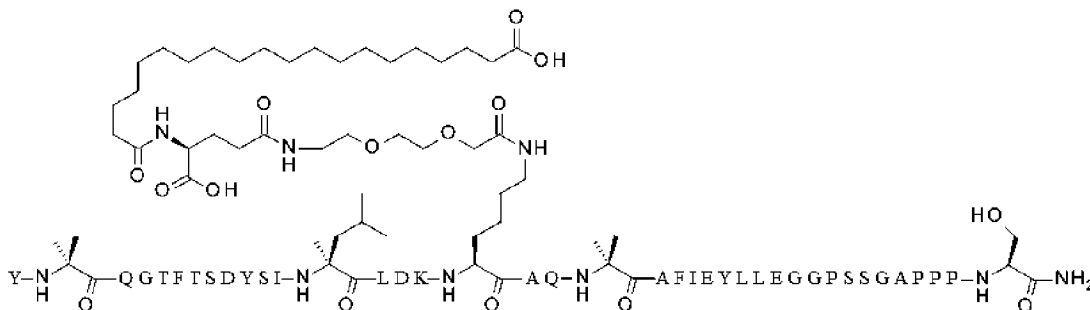
[0057] В контексте настоящего документа «аналог инкретина» означает соединение, имеющее структурные сходства с каждым из GIP, GLP-1 и GCG, в частности с GIP человека, GLP-1 человека и GCG человека, но при этом множество отличий от них. Описанные в настоящем документе аналоги инкретина включают аминокислотные последовательности, приводящие к соединениям, обладающим аффинностью и активностью в отношении каждого из рецепторов GIP, GLP-1 и GCG (т. е. обладающие агонистической активностью в отношении трех рецепторов). Иллюстративные аналоги инкретина и последовательности для GIP, GLP-1 и GCG человека для применения, описанного в настоящем документе, описаны в публикациях международных заявок на патент № WO 2019/125929 и WO 2019/125938, а также в международной заявке на патент № PCT/US2020/064512. В частности, применение агониста трех рецепторов GGG описано в примере 12 публикации международной заявки на патент № WO 2019/125938, который имеет следующую последовательность:



где X_2 представляет собой Aib, X_{13} представляет собой α MeL, X_{17} представляет собой K, X_{19} представляет собой Q, X_{20} представляет собой Aib, X_{28} представляет собой E, X_{29} представляет собой G и X_{34} представляет собой G, где K при X_{17} химически модифицирован путем конъюгации с эpsilon-аминогруппой боковой цепи K с помощью (2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]-ацетил)-(γ Glu)-CO-(CH₂)₁₈CO₂H, и где C-концевая аминокислота амидирована как C-концевой первичный амид (SEQ ID NO: 1), включая любой белок, который является объектом регуляторной заявки на одобрение продукта агониста трех рецепторов GGG, который полностью или частично опирается на данные, подаваемые в регуляторный орган Eli Lilly and Company, в отношении этого аналога инкретина, независимо от того, идентифицирует ли сторона, запрашивающая одобрение

продукта, аналог инкретина в качестве агониста трех рецепторов GGG или использует некоторый другой термин.

[0058] Ниже приведено изображение структуры аналога трех рецепторов GGG SEQ ID NO: 1 с применением стандартных однобуквенных кодов аминокислот, за исключением остатков Aib2, α MeL13, K17 и Aib20, где структуры этих аминокислотных остатков были расширены:



[0059] В контексте настоящего документа «субъект, нуждающийся в этом» означает млекопитающее, такое как человек, имеющее состояние, заболевание, расстройство или симптом, требующие лечения или терапии, включая, например, перечисленные в настоящем документе. В частности, предпочтительным субъектом, подвергаемым лечению, является человек.

[0060] Используемый в данном документе термин «нагрузочная доза» означает первую дозу терапевтического агента, такого как агонист трех рецепторов GGG, вводимый субъекту, что больше, чем доза, которую можно использовать для долгосрочного или поддерживающего лечения. Другими словами, нагрузочная доза представляет собой однократную дозу терапевтического агента, которая больше ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы на коэффициент, который приблизительно равен количеству, которое больше пиковой концентрации в плазме после введения достаточного количества раз в неделю ожидаемых поддерживающих доз до достижения равновесного состояния по сравнению с пиковой концентрацией в сыворотке после введения однократной дозы ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы.

[0061] В контексте настоящего документа термин «ожидаемая еженедельная поддерживающая доза» означает дозу терапевтического агента, такого как агонист трех рецепторов GGG, подходящий для введения дозы один раз в неделю, которая, как ожидается, потребуется для обеспечения гликемического контроля или контроля веса у данного субъекта на основе факторов, включая, без ограничений, FG, HbA1c человека, частоту и тяжесть гипогликемии и других НЯ и/или массу тела (МТ).

[0062] Используемый в данном документе термин «поддерживающая доза» означает любую еженедельную дозу терапевтического агента, такого как агонист трех рецепторов GGG, подходящий для дозирования один раз в неделю, отличную от нагрузочной дозы.

[0063] В контексте настоящего документа термин «страдающий ожирением» или «ожирение» означает, что субъект имеет ИМТ ≥ 30 кг/м².

[0064] Используемый в настоящем документе термин «страдающим избыточным весом» относится к индивиду, имеющему ИМТ ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м².

[0065] В контексте настоящего документа «лечение», «лечащий», «лечить» и т. п. означает сдерживание, замедление, остановку или изменение вспять прогрессирования или тяжести существующего состояния, заболевания, расстройства или симптома. Иллюстративные условия, заболевания, расстройства и симптомы включают, без ограничений, лечение T2DM, улучшение гликемического контроля, индукцию регрессии или ремиссии диабета, предотвращение прогрессирования диабета, улучшение контроля веса, лечение ожирения,

улучшение дислипидемии, лечение хронического заболевания почек, лечение диабетической болезни почек, лечение атеросклеротической болезни сердца, лечение сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) или сердечной недостаточности с пониженной фракцией выброса (HFrEF), лечение неалкогольной жировой дистрофии печени, лечение неалкогольного стеатогепатита, лечение цирроза печени, лечение обструктивного апноэ сна, лечение связанных с ожирением расстройств и/или осложнений, лечение остеоартрита и лечение синдрома поликистозного яичника.

[0066] В контексте настоящего документа и применительно к аналогу инкретина «агонистическая активность в отношении трех рецепторов» означает аналог инкретина, обладающий активностью в отношении каждого из рецепторов GIP, GLP-1 и GCG, в частности аналог, обладающий сбалансированной и достаточной активностью в отношении каждого рецептора, что обеспечивает преимущества агонизма такого рецептора при одновременном избегании нежелательных побочных эффектов, связанных со слишком высокой активностью данного рецептора. Кроме того, аналоги инкретина, обладающие агонистической активностью в отношении трех рецепторов, характеризуются увеличенной продолжительностью действия на каждый из рецепторов GIP, GLP-1 и GCG, что позволяет вводить дозу не так часто, например, один раз в день, три раза в неделю, два раза в неделю или один раз в неделю, что является преимуществом.

[0067] В контексте настоящего документа термин «контроль веса» означает снижение массы тела и/или изменение состава жира в организме.

[0068] *Композиции*

[0069] Композиции, описанные в настоящем документе, включают агонист трех рецепторов GGG, имеющий структуру, например SEQ ID NO: 1. Агонист трех рецепторов GGG может быть получен рекомбинантным или синтетическим путем (см., например, публикации международной заявки на патент №№ WO 2019/125929, WO 2019/125938, а также международную заявку на патент № PCT/US2020/064512). Составы для трех рецепторов GGG, которые можно использовать в настоящем документе, описаны в предварительной заявке на патент США № 63/164,702 (поданной 23 марта 2021 г.).

[0070] В некоторых случаях композиции, описанные в настоящем документе, составляют для включения дозы агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 12,0 мг. В других случаях доза агониста трех рецепторов GGG может составлять от около 1,0 мг до около 11,5 мг, от около 1,5 мг до около 11,0 мг, от около 2,0 мг до около 10,5 мг, от около 2,5 мг до около 10,0 мг, от около 3,0 мг до около 9,5 мг, от около 3,5 мг до около 9,0 мг, от около 4,0 мг до около 8,5 мг, от около 4,5 мг до около 8,0 мг, от около 5,0 мг до около 7,5 мг, от около 5,5 мг до около 7,0 мг или от около 6,0 мг до около 6,5 мг. В других случаях доза трех рецепторов GGG может быть от около 1,0 мг до около 2,0 мг, от около 2,0 мг до около 3,0 мг, от около 3,0 мг до около 4,0 мг, от около 4,0 мг до около 5,0 мг, от около 5,0 мг до около 6,0 мг, от около 6,0 мг до около 7,0 мг, от около 7,0 мг до около 8,0 мг, от около 8,0 мг до около 9,0 мг, от около 9,0 мг до около 10,0 мг, от около 10,0 мг до около 11,0 мг или от около 11,0 мг до около 12,0 мг. В других случаях доза агониста трех рецепторов GGG может составлять около 0,5 мг, около 1,0 мг, около 1,5 мг, около 2,0 мг, около 2,5 мг, около 3,0 мг, около 3,5 мг, около 4,0 мг, около 4,5 мг, около 5,0 мг, около 5,5 мг, около 6,0 мг, около 6,5 мг, около 7,0 мг, около 7,5 мг, около 8,0 мг, около 8,5 мг, около 9,0 мг, около 9,5 мг, около 10,0 мг, около 10,5 мг, около 11,0 мг, около 11,5 мг или около 12,0 мг. Альтернативно доза агониста трех рецепторов GGG составляет $\leq 12,0$ мг. В некоторых случаях доза агониста трех рецепторов GGG может составлять от около 0,5 мг до около 4,0 мг, от около 2,0 мг до около 8,0 мг или от около 8,0 мг до около 12,0 мг.

[0071] Композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м) или подкожно (п/к), особенно п/к. Композиции могут быть представлены в виде лиофилизата с последующим растворением или в виде состава раствора, вводимого с использованием предварительно заполненной одноразовой ручки, многоразовой ручки или автоматической шприц-ручки. Альтернативно композиции можно вводить с применением многоразового флакона или насосного устройства. В некоторых случаях устройство представляет собой автоматическое инъекционное устройство, как описано в патенте США № 8,734,394.

[0072] Таким образом, композиции, описанные в настоящем документе, могут быть представлены в предварительно заполненном шприце / многоразовом флаконе. Такой предварительно заполненный шприц / многоразовый флакон можно применять для введения от около 0,5 мл до около 1,0 мл композиции на пациента на дозу. Дозу композиции можно вводить с применением схемы дозирования, определяемой клиническим специалистом, врачом или другим обученным медицинским работником.

[0073] Альтернативно композиция может быть получена для картриджа и, следовательно, будет отличаться от вышеуказанной композиции включением консерванта.

[0074] Альтернативно композиция может быть получена в виде части промышленного изделия, содержащего композицию, причем промышленное изделие может представлять собой многоразовый флакон, многоразовую шприц-ручку, предварительно заполненную одноразовую шприц-ручку, автоматический инъектор или насос.

[0075] С учетом вышеизложенного композиции, описанные в настоящем документе, обладают приемлемой стабильностью при хранении, стабильностью при применении и обеспечивают приемлемые ощущения в месте инъекции.

[0076] *Способы*

[0077] Агонист трех рецепторов GGG, описанный в настоящем документе, можно применять для лечения различных состояний, расстройств, заболеваний или симптомов. Например, агонист трех рецепторов GGG в настоящем документе можно использовать для улучшения гликемического контроля, обеспечения длительного контроля веса, а также лечения сахарного диабета (особенно T2DM), дислипидемии, метаболического синдрома, NAFLD, NASH, ожирения, обструктивного апноэ сна, остеоартрита, синдрома поликистозного яичника и/или хронической болезни почек.

[0078] Способы могут включать стадии, описанные в данном документе, и они могут, но не обязательно, выполняться в описанной последовательности. Однако возможны и другие последовательности. Более того, отдельно взятые или многочисленные стадии могут выполняться либо параллельно и/или с перекрытием во времени, и/или независимо или в многократно повторяемых стадиях. Некоторые стадии могут быть пропущены. Кроме того, способы могут включать дополнительные неуказанные стадии.

[0079] Хотя подробности каждого способа приведены ниже, каждый из них может включать стадию выбора субъекта, который имеет или предрасположен к диабету, особенно T2DM, и/или имеет или предрасположен к избыточному весу или ожирению.

[0080] В одном аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы улучшения гликемического контроля у субъекта, которые включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG (т. е. аналог инкретина), содержащего SEQ ID NO: 1, в течение по меньшей мере 1 недели, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг. В некоторых случаях первую дозу вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере около 1 недели, один раз в неделю

4 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 6 недель или один раз в неделю в течение по меньшей мере около 8 недель или более. В некоторых случаях четвертую дозу вводят один раз в неделю в течение около 1 недели, один раз в неделю в течение около 2 недель, один раз в неделю в течение около 3 недель, один раз в неделю в течение около 4 недель, один раз в неделю в течение около 6 недель или один раз в неделю в течение около 8 недель или более. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю может быть меньше, чем третья доза один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть равна третьей дозе один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть больше третьей дозы один раз в неделю. В некоторых случаях доза один раз в неделю составляет от около 6,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, 8,0 мг, 9,0 мг, 10,0 мг, 11,0 мг или 12,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, 8,0 мг, 9,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[0084] В некоторых вариантах осуществления способы также включают стадию введения субъекту пятой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях пятую дозу вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере около 1 недели, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 2 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 4 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 6 недель или один раз в неделю в течение по меньшей мере около 8 недель или более. В некоторых случаях пятую дозу вводят один раз в неделю в течение около 1 недели, один раз в неделю в течение около 2 недель, один раз в неделю в течение около 3 недель, один раз в неделю в течение около 4 недель, один раз в неделю в течение около 6 недель или один раз в неделю в течение около 8 недель или более. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю может быть меньше, чем четвертая доза один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть равна четвертой дозе один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть больше четвертой дозы один раз в неделю. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, 9,0 мг, 10,0 мг, 11,0 мг или 12,0. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[0085] В некоторых вариантах осуществления способы также включают введение субъекту дополнительных доз, таких как шестая доза один раз в неделю или седьмая доза один раз в неделю или более. Дополнительная доза может быть меньше, такой же или больше предыдущей введенной дозы.

[0086] Например, в некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, второй дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 2,0 мг до около 4,0 мг, третьей дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 4,0 мг до около 8,0 мг, и четвертой дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 6,0 мг до около 12,0 мг.

[0087] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, второй дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 2,0 мг до около 4,0 мг, третьей дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 4,0 мг до 8,0 мг, четвертой дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 6,0 мг до около 12,0 мг, и пятой дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 8,0 мг до около 12,0 мг.

[0088] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю, выбранной из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, второй один раз в неделю, выбранной из

[0096] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 1,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 3,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 6,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, четвертой дозы один раз в неделю около 9,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и пятой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[0097] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 1,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 2,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 4,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, четвертой дозы один раз в неделю около 6,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, пятой дозы один раз в неделю около 8,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, шестой дозы один раз в неделю около 10,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и седьмой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[0098] Приведенные выше варианты осуществления представлены только в качестве примеров и не предназначены для исключения других или дополнительных вариантов осуществления. Например, в некоторых вариантах осуществления одна или более стадий дозирования, как показано выше, могут быть опущены, или одна или более новых стадий дозирования могут быть введены на основании соображений эффективности, безопасности и переносимости для субъекта.

[0099] В некоторых случаях улучшение гликемического контроля включает снижение уровня HbA_{1c} у субъекта ниже 7%, ниже 6,5% или ниже 6,0%.

[00100] В некоторых случаях субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м². В некоторых случаях субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м². В некоторых случаях субъект имеет диабет 2 типа. В некоторых случаях субъект страдает ожирением.

[00101] В некоторых случаях способы также могут включать стадию измерения по меньшей мере одного из FG или HbA_{1c} субъекта или их обоих во время введения дозы. Способы измерения FG и HbA_{1c} хорошо известны специалистам в данной области и не должны быть подробно описаны. Способы также могут включать стадию регистрации частоты и тяжести гипогликемии субъекта и необязательно других НЯ во время введения дозы. В некоторых случаях НЯ могут представлять собой диарею, рвоту, дискомфорт в области ЖКТ и тошноту. Способы также могут включать стадию определения доз агониста трех рецепторов GGG по FG и/или HbA_{1c} субъекта и/или по частоте и тяжести гипогликемии и необязательно других НЯ.

[00102] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, для применения при улучшении гликемического контроля у субъекта, в котором первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

[00103] В некоторых вариантах осуществления вторую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях вторая доза один раз в неделю составляет от около 2,0 мг до около 8,0 мг. В некоторых случаях вторая доза один раз в неделю меньше, чем первая доза один раз в неделю. Альтернативно вторая доза один раз в неделю равна первой дозе один раз в неделю. Альтернативно вторая доза один раз в неделю больше, чем первая доза один раз в неделю.

[00104] В некоторых вариантах осуществления третью дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях третья доза один раз в неделю составляет от около 4,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях третья доза один раз в неделю может быть меньше, чем вторая доза один раз в неделю. Альтернативно третья доза один раз в неделю может быть равна

второй дозе один раз в неделю. Альтернативно третья доза один раз в неделю может быть больше второй дозы один раз в неделю.

[00105] В некоторых вариантах осуществления четвертую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов неделю GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет от около 6,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю может быть меньше, чем третья доза один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть равна третьей дозе один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть больше третьей дозы один раз в неделю.

[00106] В некоторых вариантах осуществления пятую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов неделю GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю может быть меньше, чем четвертая доза один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть равна четвертой дозе один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть больше четвертой дозы один раз в неделю.

[00107] В некоторых вариантах осуществления дополнительные дозы, такие как шестая доза один раз в неделю, или седьмая доза один раз в неделю или более, могут быть введены в течение по меньшей мере 1 недели. Дополнительная доза может быть меньше, такой же или больше предыдущей введенной дозы.

[00108] В различных вариантах осуществления первая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 2,0 мг до около 4,0 мг, третья доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 4,0 мг до около 8,0 мг, четвертая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 6,0 мг до около 12,0 мг, а пятая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 8,0 мг до 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления вводят шестую дозу один раз в неделю, выбранную из диапазона от около 10,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления вводят седьмую дозу один раз в неделю около 12,0 мг.

[00109] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[00110] В некоторых вариантах осуществления каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 2 недель. В некоторых вариантах осуществления каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 4 недель.

[00111] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, в производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, в котором первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, причем первая доза составляет от около 0,5 мг до 4,0 мг. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых вариантах осуществления третью дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов неделю GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых вариантах осуществления четвертую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов неделю GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых вариантах осуществления пятую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов неделю GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00112] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[00113] В другом аспекте предложены способы улучшения гликемического контроля у субъекта, включающие введение субъекту первой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели; и увеличение первой дозы один раз в неделю инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00114] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, 2,0 мг, 3,0 мг или 4,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг или 2,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг. В некоторых вариантах первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг.

[00115] В некоторых вариантах осуществления первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю увеличивают инкрементом около 1,0 мг, около 2,0 мг, около 3,0 мг или около 4,0 мг для достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг. Инкременты в схеме дозирования могут быть одинаковыми или разными. Например, доза может быть увеличена на 2,0 мг, а следующая или последующая доза может быть дополнительно увеличена одним и тем же инкрементом на 2,0 мг или другим инкрементом, таким как 1,0 мг, 3,0 или 4,0 мг.

[00116] Первую дозу и каждую увеличенную дозу вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере 2 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере 3 недель или один раз в неделю в течение по меньшей мере 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около 2 недель, один раз в неделю в течение около 3 недель или один раз в неделю в течение около 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и последующую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около 4 недель до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг.

[00117] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 или 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 или 12,0 мг.

[00118] Например, если первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, следующая увеличенная доза один раз в неделю может составлять 2,0, 3,0, 4,0 или 5,0 мг. Если первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а следующая увеличенная доза один раз в неделю составляет 3,0 мг, следующая увеличенная доза один раз в неделю может составлять 4,0, 5,0, 6,0 или 7,0 мг. Если первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 3,0 мг и 6,0 мг, тогда следующая увеличенная доза один раз в неделю может составлять 7,0, 8,0, 9,0 или 10,0 мг. Если первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а

увеличенная доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, и следующая или четвертая увеличенная доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[00125] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 3,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг. Таким образом, первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, следующая или первая увеличенная доза один раз в неделю составляет 3,0 мг, следующая или вторая увеличенная доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, следующая или третья увеличенная доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, и следующая или четвертая увеличенная доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[00126] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 и 12,0 мг. Таким образом, первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, следующая или первая увеличенная доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, следующая или вторая увеличенная доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, следующая или третья увеличенная доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, следующая или четвертая увеличенная доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, следующая или пятая увеличенная доза один раз в неделю составляет 10,0 мг, а следующая или шестая увеличенная доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[00127] Начальные дозы, инкременты и/или количество стадий достижения максимальной дозы $\leq 12,0$ могут быть скорректированы с учетом эффективности, безопасности и переносимости для субъекта.

[00128] В некоторых случаях субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м². В некоторых случаях субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м². В некоторых случаях субъект имеет диабет 2 типа. В некоторых случаях субъект страдает ожирением.

[00129] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, для применения при улучшении гликемического контроля у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю увеличивается инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00130] В некоторых вариантах осуществления первую дозу один раз в неделю и увеличенные дозы один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере около двух недель. В некоторых вариантах осуществления первую дозу один раз в неделю и увеличенные дозы один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере около четырех недель. В некоторых вариантах осуществления первую дозу один раз в неделю и увеличенные дозы один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около двух недель. В некоторых вариантах осуществления первую дозу один раз в неделю и увеличенные дозы один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около четырех недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и последующие увеличенные дозы один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около 4 недель до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг.

[00131] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг. В некоторых вариантах осуществления увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 или 12,0 мг.

[00132] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а

увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0, 10,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные еженедельные дозы составляют 3,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные еженедельные дозы составляют 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 и 12,0 мг.

[00133] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, при производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю увеличивается инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, и при этом каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00134] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы улучшения гликемического контроля у субъекта, причем такие способы включают стадию (а) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель или один раз в неделю в течение 4 недель, стадию (b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, и стадию (с) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели.

[00135] В некоторых случаях субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м². В некоторых случаях субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м². В некоторых случаях субъект имеет диабет 2 типа. В некоторых случаях субъект страдает ожирением.

[00136] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, подходящий для введения дозы один раз в неделю для применения в улучшении гликемического контроля у субъекта, причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

[00137] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю для применения в производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

[00138] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы длительного контроля веса, которые включают введение субъекту первой дозы агониста трех рецепторов GGG (т. е. аналог инкретина), содержащего SEQ ID NO: 1, один раз в неделю в течение от около 1 недели до около 4 недель, причем первая доза составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг. В некоторых случаях первую дозу вводят один

раз в неделю в течение по меньшей мере около 2 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 4 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 6 недель или один раз в неделю в течение по меньшей мере около 8 недель или более. В некоторых случаях четвертую дозу вводят один раз в неделю в течение около 1 недели, один раз в неделю в течение около 2 недель, один раз в неделю в течение около 3 недель, один раз в неделю в течение около 4 недель, один раз в неделю в течение около 6 недель или один раз в неделю в течение около 8 недель или более. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю может быть меньше, чем третья доза один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть равна третьей дозе один раз в неделю. Альтернативно четвертая доза один раз в неделю может быть больше третьей дозы один раз в неделю. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет от около 6,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза раз в неделю составляет 6,0 мг, 8,0 мг, 9,0 мг, 10,0 мг, 11,0 мг или 12,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, 8,0 мг, 9,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза раз в неделю составляет 9,0 мг. В некоторых случаях четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[00142] В некоторых вариантах осуществления способы также включают стадию введения субъекту пятой дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях пятую дозу вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере около 1 недели, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 2 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 4 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере около 6 недель или один раз в неделю в течение по меньшей мере около 8 недель или более. В некоторых случаях пятую дозу вводят один раз в неделю в течение около 1 недели, один раз в неделю в течение около 2 недель, один раз в неделю в течение около 3 недель, один раз в неделю в течение около 4 недель, один раз в неделю в течение около 6 недель или один раз в неделю в течение около 8 недель или более. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю может быть меньше, чем четвертая доза один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть равна четвертой дозе один раз в неделю. Альтернативно пятая доза один раз в неделю может быть больше четвертой дозы один раз в неделю. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, 9,0 мг, 10,0 мг, 11,0 мг или 12,0. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг. В некоторых случаях пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.

[00143] В некоторых вариантах осуществления способы также включают введение субъекту дополнительных доз, таких как шестая доза один раз в неделю или седьмая доза один раз в неделю или более. Дополнительная доза может быть меньше, такой же или больше предыдущей введенной дозы.

[00144] В некоторых вариантах осуществления каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 2 недель. В некоторых вариантах осуществления каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления каждую дозу один раз в неделю вводят в течение около 2 недель. В некоторых вариантах осуществления каждую дозу один раз в неделю вводят в течение около 4 недель.

[00145] Например, в некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 2,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 4,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 8,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и четвертой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[00146] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 2,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 4,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 8,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, четвертой дозы один раз в неделю около 10,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и пятой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[00147] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 2,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 4,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 6,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, четвертой дозы один раз в неделю около 8,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, пятой дозы один раз в неделю около 10,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и шестой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[00148] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 2,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 4,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 6,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, четвертой дозы один раз в неделю около 9,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и пятой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[00149] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 1,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 3,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 6,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, четвертой дозы один раз в неделю около 9,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и пятой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[00150] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту первой дозы один раз в неделю около 1,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, второй дозы один раз в неделю около 2,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, третьей дозы один раз в неделю около 4,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, четвертой дозы один раз в неделю около 6,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, пятой дозы один раз в неделю около 8,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель, шестой дозы один раз в неделю около 10,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель и седьмой дозы один раз в неделю около 12,0 мг в течение по меньшей мере около 4 недель.

[00151] В некоторых случаях субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м². В некоторых случаях субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м². В некоторых случаях субъект имеет диабет 2 типа. В некоторых случаях субъект страдает ожирением.

[00152] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, для применения при обеспечении длительного контроля веса у субъекта, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

[00153] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, при производстве лекарственного средства для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза составляет от около 0,5 мг до 4,0 мг.

[00154] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы обеспечения длительного контроля веса у субъекта, включающие введение субъекту первой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, причем первая доза один раз в неделю составляет

от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, увеличение первой дозы один раз в неделю инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00155] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, 2,0 мг, 3,0 мг или 4,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг или 2,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг. В некоторых вариантах первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг.

[00156] В некоторых вариантах осуществления первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю увеличивают инкрементом около 1,0 мг, около 2,0 мг, около 3,0 мг или около 4,0 мг для достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг. Инкременты в схеме дозирования могут быть одинаковыми или разными. Например, доза может быть увеличена на 2,0 мг, а следующая или последующая доза может быть дополнительно увеличена одним и тем же инкрементом на 2,0 мг или другим инкрементом, таким как 1,0 мг, 3,0 или 4,0 мг.

[00157] Первую дозу и каждую увеличенную дозу вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере 2 недель, один раз в неделю в течение по меньшей мере 3 недель или один раз в неделю в течение по меньшей мере 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около 2 недель, один раз в неделю в течение около 3 недель или один раз в неделю в течение около 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около 4 недель. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю и последующую увеличенную дозу один раз в неделю вводят один раз в неделю в течение около 4 недель до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг.

[00158] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 или 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0 или 12,0 мг.

[00159] В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0, 10,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные еженедельные дозы составляют 3,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг. В некоторых вариантах осуществления первая доза один раз в неделю составляет 1,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 и 12,0 мг.

[00160] Начальные дозы, инкременты и/или количество стадий достижения максимальной дозы $\leq 12,0$ могут быть скорректированы с учетом эффективности, безопасности и переносимости для субъекта.

[00161] В некоторых случаях субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м². В некоторых случаях субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м². В некоторых случаях субъект имеет диабет 2 типа. В некоторых случаях субъект страдает ожирением.

[00162] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, для применения в обеспечении длительного контроля веса у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первую дозу один раз в неделю увеличивают инкрементами от около 1,0 до около 4,0 мг до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00163] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, при производстве лекарственного средства для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю увеличивается инкрементами от около 1,0 до около 4,0 мг до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00164] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы длительного контроля веса, которые включают стадии (а) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, (b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, и (с) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели.

[00165] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, для применения в обеспечении длительного контроля веса у субъекта, причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

[00166] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, при производстве лекарственного средства для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

[00167] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы лечения сахарного диабета (особенно T2DM), дислипидемии, метаболического синдрома, NAFLD, NASH, ожирения, обструктивного апноэ сна, остеоартрита, синдрома поликистозного яичника и/или хронического заболевания почек, включающие введение субъекту первой дозы агониста трех рецепторов GGG (т. е. аналога инкретина), имеющего структуру SEQ ID NO: 1, один раз в неделю в течение от около 1 недели до около 4 недель, причем первая доза составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

[00168] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы лечения сахарного диабета (особенно T2DM), дислипидемии, метаболического синдрома, NAFLD, NASH, ожирения,

обструктивного апноэ сна, остеоартрита, синдрома поликистозного яичника и/или хронического заболевания почек, включающие введение субъекту первой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, увеличение первой дозы один раз в неделю инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00169] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложены способы лечения сахарного диабета (особенно T2DM), дислипидемии, метаболического синдрома, NAFLD, NASH, ожирения, обструктивного апноэ сна, остеоартрита, синдрома поликистозного яичника и/или хронического заболевания почек, включающие стадии (а) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, (b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, и (с) введение субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели.

[00170] В другом аспекте предложены способы улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет, особенно T2DM, включающие стадию (а) введения субъекту первой дозы агониста трех рецепторов GGG (т. е. аналога инкретина), имеющего структуру SEQ ID NO: 1, один раз в неделю в течение от около 1 недели до около 4 недель, причем первая доза составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю вводят в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях первая доза составляет 1,0 мг, 2,0 мг или 4,0 мг.

[00171] Способы также включают стадию (b) измерения по меньшей мере одного из FG и HbA1c субъекта на стадии (а). Способы измерения FG и HbA1c хорошо известны специалистам в данной области и не должны быть подробно описаны.

[00172] Способы также включают стадию (с) регистрации частоты и тяжести гипогликемии субъекта и необязательно других НЯ на стадии (а). В некоторых случаях НЯ могут представлять собой диарею, рвоту, дискомфорт в области ЖКТ и тошноту.

[00173] Способы также включают стадию (d) определения второй дозы агониста трех рецепторов GGG по FG и/или HbA1c на стадии (b) и/или по частоте и тяжести гипогликемии и необязательно других НЯ на стадии (с).

[00174] Способы также включают стадию (е) введения субъекту второй дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, причем вторая доза составляет от около 2,0 мг до около 8,0 мг. В некоторых случаях вторую дозу вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях вторая доза меньше, чем первая доза. Альтернативно вторая доза равна первой дозе. Альтернативно вторая доза больше, чем первая доза. В некоторых случаях вторая доза составляет 4,0 мг, 6,0 мг или 8,0 мг.

[00175] Способы также могут включать стадию (f) измерения по меньшей мере одного из FG и HbA1c субъекта по меньшей мере один раз на стадии (е).

[00176] Способы также включают стадию (g) регистрации частоты и тяжести гипогликемии субъекта и необязательно других НЯ на стадии (е).

[00177] Способы также включают стадию (h) определения третьей дозы агониста трех рецепторов GGG по FG и/или HbA1c субъекта на стадии (f) и/или по частоте и тяжести гипогликемии и необязательно других НЯ на стадии (g).

[00178] Способы также включают стадию (i) введения субъекту третьей дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, причем третья доза составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях третью дозу вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель, один раз в неделю в течение 4 недель, один раз в неделю в течение 6 недель или один раз в неделю в течение 8 недель или более. В некоторых случаях третья доза может быть меньше, чем вторая доза. Альтернативно третья доза может быть равна второй дозе. Альтернативно третья доза может превышать вторую дозу. В некоторых случаях третья доза составляет 8,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг.

[00179] В другом аспекте предложены способы улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет, особенно T2DM, включающие стадию (a) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях доза составляет 2,0 мг или 4,0 мг. Способы также включают стадию (b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель, один раз в неделю в течение 4 недель, один раз в неделю в течение 6 недель или один раз в неделю в течение 8 недель или более. В некоторых случаях доза составляет 4,0 мг, 6,0 мг или 8,0 мг. Способы также включают стадию (c) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях доза составляет 8,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг.

[00180] В другом аспекте предложены способы улучшения гликемического контроля у субъекта, имеющего диабет, особенно T2DM, которые включают стадию (a) введения субъекту нагрузочной дозы агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях нагрузочная доза может быть определена путем умножения ожидаемой поддерживающей дозы один раз в неделю для субъекта на около 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3,0. В некоторых случаях нагрузочная доза может быть равна поддерживающей дозе. В некоторых случаях нагрузочная доза может составлять от около 6,0 мг до около 12,0 мг. Альтернативно нагрузочная доза составляет $\leq 12,0$ мг.

[00181] Способы также включают стадию (b) введения субъекту поддерживающей дозы агониста трех рецепторов GGG, подходящего для введения дозы один раз в неделю. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель, один раз в неделю в течение 4 недель, один раз в неделю в течение 6 недель или один раз в неделю в течение 8 недель или более. В некоторых случаях поддерживающая доза может составлять от около 2,0 мг до около 6,0 мг.

[00182] В другом аспекте предложены способы контроля веса, которые включают стадию (a) введения субъекту первой дозы агониста трех рецепторов GGG (т. е. аналога инкретина), имеющего структуру SEQ ID NO: 1, один раз в неделю в течение от около 1 недели до около 4 недель, причем первая доза составляет от

около 0,5 мг до около 4,0 мг. В некоторых случаях первую дозу один раз в неделю вводят в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях первая доза составляет 1,0 мг, 2,0 мг или 4,0 мг.

[00183] Способы также включают стадию (b) измерения по меньшей мере одной из МТ субъекта на стадии (a).

[00184] Способы также включают стадию (c) регистрации частоты и тяжести НЯ субъекта на стадии (a). В некоторых случаях НЯ представляют собой диарею, рвоту, дискомфорт в области ЖКТ, гипогликемию и тошноту.

[00185] Способы также включают стадию (d) определения второй дозы агониста трех рецепторов GGG по МТ субъекта на стадии (b) и/или по частоте и тяжести НЯ субъекта на стадии (c).

[00186] Способы также включают стадию (e) введения субъекту второй дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, причем вторая доза составляет от около 2,0 мг до около 8,0 мг. В некоторых случаях вторую дозу вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях вторая доза меньше, чем первая доза. Альтернативно вторая доза равна первой дозе. Альтернативно вторая доза больше, чем первая доза. В некоторых случаях вторая доза составляет 4,0 мг, 6,0 мг или 8,0 мг.

[00187] Способы также могут включать стадию (f) измерения МТ субъекта по меньшей мере один раз на стадии (e).

[00188] Способы также включают стадию (g) регистрации частоты и тяжести НЯ субъекта на стадии (e).

[00189] Способы также включают стадию (h) определения третьей дозы агониста трех рецепторов GGG по МТ субъекта на стадии (f) и/или по частоте и тяжести НЯ субъекта на стадии (g).

[00190] Способы также включают стадию (i) введения субъекту третьей дозы агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, причем третья доза составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг. В некоторых случаях третью дозу вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель, один раз в неделю в течение 4 недель, один раз в неделю в течение 6 недель или один раз в неделю в течение 8 недель или более. В некоторых случаях третья доза может быть меньше, чем вторая доза. Альтернативно третья доза может быть равна второй дозе. Альтернативно третья доза может превышать вторую дозу. В некоторых случаях третья доза составляет 8,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг.

[00191] В некоторых случаях на стадии (a) субъект первоначально имеет $ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$, но $< 30 \text{ кг/м}^2$, и, таким образом, он имеет избыточный вес. В других случаях на стадии (a) субъект первоначально имеет $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, и, таким образом, он имеет ожирение.

[00192] В другом аспекте предложены способы контроля веса, которые включают стадию (a) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях доза составляет 2,0 мг или 4,0 мг.

[00193] Способы также включают стадию (b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель, один раз в неделю в течение 4 недель, один раз в неделю в течение 6 недель

или один раз в неделю в течение 8 недель или более. В некоторых случаях доза составляет 4,0 мг, 6,0 мг или 8,0 мг.

[00194] Способы также включают стадию (с) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых случаях доза составляет 8,0 мг, 10,0 мг или 12,0 мг.

[00195] В некоторых случаях на стадии (а) субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м², и, таким образом, он имеет избыточный вес. В других случаях на стадии (а) субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м², и, таким образом, он имеет ожирение.

[00196] В другом аспекте предложены способы контроля веса, которые включают стадию (а) введения субъекту нагрузочной дозы агониста трех рецепторов GGG, имеющего структуру SEQ ID NO: 1, подходящую для дозирования один раз в неделю. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель или один раз в неделю в течение 4 недель. В некоторых случаях нагрузочная доза может быть определена путем умножения ожидаемой поддерживающей дозы один раз в неделю для субъекта на около 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 или 3,0. В некоторых случаях нагрузочная доза может быть равна поддерживающей дозе. В некоторых случаях нагрузочная доза может составлять от около 6,0 мг до около 12,0 мг. Альтернативно нагрузочная доза составляет $\leq 12,0$ мг.

[00197] Способы также включают стадию (b) введения субъекту поддерживающей дозы агониста трех рецепторов GGG, подходящего для введения дозы один раз в неделю. В некоторых случаях агонист трех рецепторов GGG вводят один раз в неделю в течение 1 недели, один раз в неделю в течение 2 недель, один раз в неделю в течение 3 недель, один раз в неделю в течение 4 недель, один раз в неделю в течение 6 недель или один раз в неделю в течение 8 недель или более. В некоторых случаях поддерживающая доза может составлять от около 2,0 мг до около 6,0 мг.

[00198] В некоторых случаях на стадии (а) субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м², и, таким образом, он имеет избыточный вес. В других случаях на стадии (а) субъект первоначально имеет ИМТ ≥ 30 кг/м², и, таким образом, он имеет ожирение.

[00199] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, для применения в улучшении гликемического контроля или обеспечении длительного контроля веса у субъекта, имеющего диабет 2 типа (T2DM) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение минимального периода времени от около 1 недели до около 4 недель в течение по меньшей мере 1 недели, при этом первая доза составляет от около 0,5 мг до 4,0 мг, причем при введении первой дозы один раз в неделю уровень глюкозы натощак (FG) и/или гемоглобин A1c (HbA1c) субъекта измеряют по меньшей мере один раз и регистрируют частоту и тяжесть гипогликемии субъекта и необязательно другие нежелательные явления, а вторую дозу определяют по FG и/или HbA1c субъекта и/или по частоте и тяжести гипогликемии субъекта и вторую дозу агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00200] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, при производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля или обеспечения длительного контроля веса у субъекта, имеющего диабет 2 типа (T2DM) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение минимального периода времени от около 1 недели до около 4 недель в течение по меньшей мере 1 недели, при этом первая доза составляет от около 0,5 мг до 4,0 мг,

причем при введении первой дозы один раз в неделю уровень глюкозы натощак (FG) и/или гемоглобин A1c (HbA1c) субъекта измеряют по меньшей мере один раз и регистрируют частоту и тяжесть гипогликемии субъекта и необязательно другие нежелательные явления, а вторую дозу определяют по FG и/или HbA1c субъекта и/или по частоте и тяжести гипогликемии субъекта и вторую дозу агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00201] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, подходящий для введения дозы один раз в неделю, для применения в улучшении гликемического контроля или обеспечения длительного контроля веса у субъекта, имеющего диабет 2 типа (T2DM) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, причем дозу агониста трех рецепторов GGG, выбранную из диапазона от около 0,5 мг до 4,0 мг, вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG, выбранную из диапазона от около 2,0 мг до 8,0 мг, в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG, выбранную из диапазона от около 8,0 мг до 12,0 мг, в течение по меньшей мере 1 недели.

[00202] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю, в производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля или обеспечения длительного контроля веса у субъекта, имеющего диабет 2 типа (T2DM), и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, причем дозу агониста трех рецепторов GGG, выбранную из диапазона от около 0,5 мг до 4,0 мг, вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG, выбранную из диапазона от около 2,0 мг до 8,0 мг, в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG, выбранную из диапазона от около 8,0 мг до 12,0 мг, в течение по меньшей мере 1 недели.

[00203] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложен агонист трех рецепторов GGG, содержащий SEQ ID NO: 1, подходящий для введения дозы один раз в неделю, для применения в улучшении гликемического контроля или обеспечения длительного контроля веса у субъекта, имеющего диабет 2 типа (T2DM) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, причем вводят нагрузочную дозу агониста трех рецепторов GGG, а затем поддерживающую дозу агониста трех рецепторов GGG.

[00204] В другом аспекте, предусмотренном в настоящем документе, предложено применение агониста трех рецепторов GGG, содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю, в производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля или обеспечения длительного контроля веса у субъекта, имеющего диабет 2 типа (T2DM) и нуждающегося в дополнительном гликемическом контроле, причем вводят нагрузочную дозу агониста трех рецепторов GGG, а затем поддерживающую дозу агониста трех рецепторов GGG.

ПРИМЕРЫ

[00205] Следующие примеры, не имеющие ограничительного характера, приведены в целях иллюстрации, а не ограничения.

[00206] ИССЛЕДОВАНИЯ ОДНОКРАТНОЙ НАРАСТАЮЩЕЙ ДОЗЫ (SAD) И МНОГОКРАТНОЙ НАРАСТАЮЩЕЙ ДОЗЫ (MAD)

[00207] Пример 1. Исследование SAD

[00208] Исследования предназначены для оценки безопасности, переносимости, фармакодинамики (ФД) и фармакокинетики (ФК) агониста трех рецепторов GGG (SEQ ID NO: 1) у здоровых субъектов. Исследование SAD представляет собой рандомизированное слепое для исследователя и участников плацебо-контролируемое однократное одноцентровое исследование увеличения дозы, проведенное у здоровых субъектов (например, у здоровых женщин или мужчин в возрасте 21–65 лет включительно с ИМТ 19–40 кг/м² при скрининге).

[00209] Шесть уровней дозы агониста трех рецепторов GGG — 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 4,5 и 6,0 мг — изучали в исследовании SAD, а также плацебо (т. е. 0,0 мг). Повышение дозы агониста трех рецепторов GGG оценивают в когортах здоровых субъектов (например, 6 субъектов, получавших агонист трех рецепторов GGG, и 2 субъекта, получавших плацебо, на когорту). Осуществляют поэтапный режим дозирования для каждой когорты, в котором вводят новую более высокую дозу агониста трех рецепторов GGG. Все инъекции вводят в п/к ткань брюшной стенки, в правом или левом нижнем квадранте.

[00210] Образцы крови собирают до введения дозы и через 4 часа (ч), 10 ч, 14 ч, 24 часа (день 1), 48 ч (день 2), 72 часа (день 3), 96 часов (день 4), 120 часов (день 6), 168 часов (день 7), 336 часов (день 14), 672 часа (день 28) и 1008 часов (день 42) после введения дозы для определения концентрации в плазме агониста трех рецепторов GGG. Концентрации в плазме используют для вычисления параметров ФК с использованием стандартных некомпартментных способов в валидированной программе программного обеспечения (Phoenix WinNonlin версии 8.1).

[00211] Инсулин и С-пептид измеряют до введения дозы и через 24 ч, 48 ч, 168 ч, 336 ч, 672 ч и 1008 ч после введения дозы.

[00212] Показатель визуальной аналоговой шкалы (VAS) насыщения измеряют до введения дозы и через 24 ч, 48 ч, 168 ч, 672 ч и 672 ч после введения дозы.

[00213] МТ измеряют до введения дозы и через 168 ч, 336 ч, 672 ч и 1008 ч после введения дозы.

[00214] Биохимические способы: образцы плазмы анализируют на Q2 Solutions (г. Итака, штат Нью-Йорк). Образцы анализируют на агонист трех рецепторов GGG с использованием подтвержденного метода жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Нижний предел количественного определения составляет 1,00 нг/мл, а верхний предел количественного определения составляет 500,00 нг/мл. Образцы выше предела количественного определения разбавляют и повторно анализируют для получения результатов в пределах откалиброванного диапазона. Внутрианалитическая точность (относительная ошибка, %) при валидации варьируется от -6,3% до 15,7%. Внутрианалитическая прецизионность (относительное стандартное отклонение, %) во время валидации составляет ≤ 14,7%. Агонист трех рецепторов GGG стабилен в течение 96 дней при хранении при температуре около -20 °С и около -70 °С.

[00215] Анализы ФД: абсолютные значения и изменение относительно исходного уровня рассчитывают по концентрациям следующих маркеров ФД: FG, инсулин, С-пептид, GCG, липиды (например, триглицериды, холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), свободные жирные кислоты и β-гидроксibuтират.

[00216] Чувства аппетита оценивают с использованием VAS для параметров голода, наполненности, насыщения и потенциального потребления пищи. Общий показатель аппетита рассчитывают как среднее значение 4 отдельных показателей согласно следующему уравнению (см., например, van Can *et al.* (2014) *Int. J. Obes. (Lond)*. 38:784-793):

$$\frac{\text{насыщение} + \text{наполненность} + (100 - \text{потенциальное потребление пищи}) + (100 - \text{голод})}{4}$$

[00217] Более высокий общий показатель аппетита указывает на более низкий аппетит.

[00218] В соответствии с протоколом массу тела измеряют как оценку безопасности; однако масса тела также дает представление о маркере ФД.

[00219] Анализы безопасности. Параметры безопасности, оцененные во время исследования, включали: НЯ (с особым интересом к НЯ со стороны ЖКТ, таким как тошнота, рвота и диарея), лабораторные параметры (с особым вниманием к биомаркерам печени и поджелудочной железы), физикальные обследования / медицинские оценки, показатели жизненно важных функций организма и ЭКГ, МТ, реакции в месте инъекции, реакции гиперчувствительности и мониторинг глюкозы (с особым вниманием к гипогликемии).

[00220] Анализы ФК. Концентрации в плазме агониста трех рецепторов GGG измеряют до введения дозы и через 4 ч, 10 ч, 14 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч, 168 ч, 336 ч, 672 ч и 1008 ч после введения дозы и используют для определения следующих параметров ФК с использованием стандартных некомпаратментных способов в валидированной программе (Phoenix WinNonlin версии 8.1): AUC (0- ∞), AUC (0- $t_{\text{последний}}$), %AUC ($t_{\text{последний}}$ - ∞), $C_{\text{макс}}$, $t_{\text{макс}}$, $t_{1/2}$, CL/F, Vz/F и Vss/F.

[00221] Фактическое время отбора проб используют для расчета всех параметров ФК и профилей зависимости концентрации от времени.

[00222] Значения концентрации ниже количественно определяемого нижнего предела анализа исключаются из расчета параметров ФК, за исключением тех, которые предшествуют первой измеримой концентрации, которая устанавливается равной 0.

[00223] Для данного образца среднее значение концентрации наносят на график, если две трети отдельных данных в момент времени имеют количественно определяемые измерения. Концентрации во время отбора проб, превышающее $\pm 10\%$ запланированного времени, исключали из средних профилей концентрации.

[00224] Результаты PD. Исследование SAD показывает, что однократные п/к дозы 0,1, 0,3, 1,0 и 3,0 мг агониста трех рецепторов GGG хорошо переносятся. Более высокие дозы 4,5 и 6,0 мг агониста трех рецепторов GGG связаны с повышенной частотой событий со стороны ЖКТ, включая рвоту, вздутие живота и тошноту. НЯ зависят от дозы и отличаются диапазоном от легкой до умеренной степени тяжести. НЯ, возникающие в связи с лечением (НЯВЛ), зарегистрированы у 97,1% субъектов, и у 20 (57,1%) из них сообщаются НЯВЛ, которые связаны с исследуемым лечением. Гипогликемические эпизоды являются низкими по всем группам. Фактически все события бессимптомны, с быстрым восстановлением. О реакциях в месте инъекции не сообщалось. Связанное с дозами увеличение пульса наблюдается после однократной п/к дозы агониста трех рецепторов GGG, но оно возвращалось к исходному уровню или приблизительно к исходному уровню на день 29. Кроме того, наблюдаются связанная с дозой стимуляция секреции инсулина и снижение уровня GCG.

[00225] Таблица 1. Изменение среднего значения уровня глюкозы натощак по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и FG (ммоль/л)						
	До введения	День 1	День 2	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	5,41	-0,06	-0,07	-0,10	-0,10	0,22	0,20
0,1	5,37	0,11	-0,11	Н/О	0,01	-0,13	0,19
0,3	5,30	-0,13	-0,21	Н/О	-0,08	Н/О	0,05
1,0	5,38	0,00	-0,19	Н/О	-0,19	0,26	0,01
3,0	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
4,5	5,37	-0,01	0,11	-0,11	-0,11	-0,38*	-0,01
6,0	5,30	-0,15	0,15	-0,39	-0,29	0,03	0,09

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; * — разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня для агониста трех рецепторов GGG по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает единства).

[00226] Таблица 2. Изменение среднего значения уровня инсулина натощак по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и инсулин (пмоль/л)						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	41,30	8,20	15,00	2,50	-0,50	6,00	-1,50
0,1	36,33	31,01	47,01	25,35*	25,01*	17,01	17,01*
0,3	29,00	19,36	27,86	14,20	2,20	3,20	-0,30
1,0	60,33	57,96	88,62*	-5,04	-1,38	20,62	7,12
3,0	44,50	73,94*	81,45*	-5,87	-5,67	14,99	1,16
4,5	25,17	48,54	28,37	16,04	3,04	-3,63	6,37
6,0	55,00	116,57*	48,57	-7,43	-16,03*	0,37	-1,83

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; * — разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня для агониста трех рецепторов GGG по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает единства).

[00227] Таблица 3. Изменение среднего значения уровня С-пептида натощак по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и С-пептид (пмоль/л)						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	8,20	15,00	2,50	-0,50	6,00	-1,50	8,20
0,1	31,01	47,01	25,35*	25,01*	17,01	17,01*	31,01
0,3	19,36	27,86	14,20	2,20	3,20	-0,30	19,36
1,0	57,96	88,62*	-5,04	-1,38	20,62	7,12	57,96
3,0	73,94*	81,45*	-5,87	-5,67	14,99	1,16	73,94*
4,5	48,54	28,37	16,04	3,04	-3,63	6,37	48,54
6,0	116,57*	48,57	-7,43	-16,03*	0,37	-1,83	116,57*

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; * — разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня для агониста трех рецепторов GGG по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает единства).

[00228] Таблица 4. Изменение среднего значения уровня триглицеридов по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и триглицериды (ммоль/л)						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	1,36	0,40	0,20	-0,07	0,09	-0,18	0,06
0,1	1,79	0,51	0,99*	Н/О	-0,04	0,39*	-0,05
0,3	1,05	0,41	0,42	Н/О	-0,04	Н/О	0,18
1,0	1,74	0,69	0,84*	Н/О	-0,38	-0,16	-0,42
3,0	1,52	0,90*	0,82*	-0,42*	-0,03	0,42*	0,50
4,5	1,12	0,47	0,82*	-0,15	-0,19	0,05	0,22
6,0	1,62	0,06	0,18	-0,51*	-0,14	0,01	0,16

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; * — разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня для агониста трех рецепторов GGG по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает единства).

Таблица 5. Изменение среднего значения уровня холестерина по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза	День исследования и холестерин (ммоль/л)
------	--

(мг)	До введения						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	4,67	0,07	0,00	0,03	0,13	0,00	0,19
0,1	4,76	-0,01	-0,13	0,12	0,16	0,23	-0,12
0,3	4,73	0,17	0,12	0,10	-0,02	0,41*	-0,02
1,0	5,03	0,28	0,04	-0,10	-0,18	0,33	0,06
3,0	5,09	0,22	-0,11	0,11	-0,49*	-0,11	0,00
4,5	4,24	0,49*	0,22	-0,28	-0,41*	0,08	0,15
6,0	5,00	0,41*	0,31	-0,27	-0,33	-0,28	-0,25*

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; * — разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня для агониста трех рецепторов GGG по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает единства).

[00229] Таблица 6. Изменение среднего значения уровня холестерина ЛПНП по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и холестерин ЛПНП (ммоль/л)						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	3,11	0,01	-0,03	0,04	0,12	0,16	0,23
0,1	3,22	0,01	-0,56*	-0,03	0,20	0,05	-0,11
0,3	3,30	0,09	-0,24	-0,04	-0,10	0,36	0,00
1,0	3,33	0,08	-0,01	0,19	0,14	0,49	0,51
3,0	3,53	-0,13	-0,38	0,19	-0,29*	0,09	-0,09
4,5	2,92	0,21	0,04	-0,08	-0,28	0,03	0,03
6,0	3,37	0,46*	0,40*	0,04	-0,04	0,07	-0,12

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; * — разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня для агониста трех рецепторов GGG по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает единства).

[00230] Таблица 7. Изменение среднего значения уровня холестерина ЛПВП по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и холестерин ЛПВП (ммоль/л)						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	1,32	-0,03	0,01	0,02	0,06	0,01	0,03
0,1	1,08	-0,05	-0,09	-0,06	0,06	0,05	0,03
0,3	1,40	0,01	-0,01	-0,08	-0,05	-0,07	-0,01
1,0	1,27	-0,04	-0,05	-0,14*	-0,05	0,16*	0,13
3,0	1,25	-0,08	-0,06	0,02	-0,10*	-0,04	-0,03
4,5	1,20	0,00	-0,06	-0,22*	-0,22*	-0,08	-0,02
6,0	1,30	0,07*	-0,02	-0,15*	-0,12*	-0,11	-0,08

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; * — разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня для агониста трех рецепторов GGG по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает единства).

[00231] Таблица 8. Средний уровень β -гидроксibuтирата после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и β -гидроксibuтират (мкмоль/л)						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	Н/р	Н/р	Н/р	194,0	182,5	131,7	155,0
0,1	Н/р	Н/р	Н/р	Н/р	Н/р	146,0	Н/р
0,3	Н/р	Н/р	Н/р	126,0	135,0	145,0	118,0
1,0	130,0	Н/р	Н/р	113,3	Н/р	140,0	Н/р

3,0	Н/р	Н/р	Н/р	127,5	Н/р	106,7	125,0
4,5	Н/р	Н/р	232,5	708,0	262,5	1346,7	Н/р
6,0	Н/р	283,3	316,7	365,0	247,5	Н/р	160,0

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/р — не рассчитывали; недостаточно данных для расчета среднего ($n < 3$) из-за уровней ниже предела количественного определения.

[00232] Таблица 9. Изменение среднего значения уровня GCG натошак по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и холестерин ЛПВП (ммоль/л)						
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	8,70	1,55	3,45	1,85	0,25	0,95	0,75
0,1	10,50	4,34	7,34	5,17*	4,50*	4,67	2,67
0,3	6,67	1,05	1,55	1,22	0,88	0,88	1,38
1,0	8,17	0,79	0,29	0,13	-0,54	2,79	2,63
3,0	11,50	-0,17	2,00	-1,67*	0,17	10,17*	5,17*
4,5	5,83	-4,34*	-3,25*	-3,84*	-1,92	0,58	1,41
6,0	7,20	-3,30*	-3,80*	-3,80*	-3,00*	-0,40	1,00

[00233] Таблица 10. Масса тела после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и масса (кг)				
	До введения	День 7	День 14	День 28	День 42
Плацебо	78,69	78,59	78,67	78,11	78,2
0,1	79,93	80,43	80,08	80,17	80,08
0,3	67,67	67,33	67,48	67,07	67,15
1,0	74,08	73,53	73,12	73,58	74,07
3,0	86,08	85,10	85,43	85,85	85,79
4,5	70,43	68,33	68,15	67,39	68,32
6,0	83,44	80,03	80,06	80,47	80,51

[00234] Таблица 11. Изменение среднего показателя VAS по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня после однократной дозы агониста трех рецепторов GGG

Доза (мг)	День исследования и показатель VAS					
	До введения	День 2	День 3	День 7	День 14	День 28
Плацебо	45,52	45,04	45,73	43,08	35,95	37,45
0,1	42,57	41,45	42,13	35,45	45,02	42,08
0,3	47,48	53,82	51,28	49,60	45,02	43,38
1,0	39,55	54,52	53,35	43,73	44,77	46,82
3,0	35,70	50,48	56,02	38,65	34,73	40,18
4,5	39,53	64,45	66,32	41,15	45,18	40,90
6,0	42,02	60,02	56,90	49,40	44,24	43,72

[00235] Результаты PK. Исследование SAD показывает пропорциональную зависимость дозы от концентрации и указывает на то, что доза один раз в неделю (1 р/нед) является допустимой. После введения однократной дозы агониста трех рецепторов GGG максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства (C_{\max}) наблюдается в период между 1-м и 3-м днями после введения дозы. Среднее значение $t_{1/2}$ составляет от около 5 до 7 дней (т. е. 6 дней или около 134–165 часов), что поддерживает режим дозирования 1 р/нед. Ожидается, что равновесное состояние будет достигнуто в течение около 4–5 недель.

[00236] Таблица 12. Краткий обзор параметров ФК агониста трех рецепторов GGG у здоровых субъектов

Доза (мг)	ФК-параметр				
	AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	C_{\max} (нг/мл)	t_{\max} (ч)	$t_{1/2}$ (ч)	CL/F (л/ч)
0,1	3750	11,0	72,0	165	0,0267
0,3	10 300	44,8	72,2	139	0,0291
1,0	28 300	110,0	48,0	134	0,0354
3,0	69 100	251	14,00	134	0,0434

4,5	130 000	589	12,00	163	0,0346
6,0	150 000	635	24,00	149	0,0401

[00237] Обзор. Профиль безопасности агониста трех рецепторов GGG аналогичен профилям других агонистов рецептора GLP-1 и GIP/GLP-1. Свойства ФК агониста трех рецепторов GGG позволяют вводить дозу один раз в неделю. Кроме того, потеря массы наблюдается после однократной п/к инъекции агониста трех рецепторов GGG. Среднее увеличение уровня инсулина и С-пептида от исходного уровня наблюдается после однократной п/к инъекции агониста трех рецепторов GGG, как и ожидалось в здоровой популяции. Значимые различия по сравнению с плацебо наблюдаются при более высоких дозах (4,5 мг и 6,0 мг), например: (1) потеря массы сохраняется до дня 43 после однократного введения двух самых высоких доз, и (2) наблюдаются повышенные общие оценки аппетита, указывающие на снижение аппетита, и они значительно различались с 4,5 мг и 6,0 мг по сравнению с плацебо.

[00238] Пример 2. Исследование MAD

[00239] Исследования предназначены для оценки безопасности, переносимости, ФД и ФК агониста трех рецепторов GGG (SEQ ID NO: 1) у субъектов с диабетом. Исследование MAD представляет собой рандомизированное, слепое для исследователя и участников плацебо-контролируемое одноцентровое исследование с многократной нарастающей дозой, проведенное у субъектов с диабетом (т. е. женщины или мужчины в возрасте от 20 до 70 лет включительно с T2DM в течение по меньшей мере 3 месяцев и HbA1c при включении и скрининге $\geq 7,0\%$ и $\leq 10,5\%$, получавшие лечение только в виде диеты и физической нагрузки или стабильной дозы метформина в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга, со стабильной массой тела в течение 3 месяцев до рандомизации и с ИМТ 23–50 кг/м² при скрининге).

[00240] Повышение дозы агониста трех рецепторов GGG оценивают в течение 12 недель в когортах с начальной дозой 0,5 мг. Одной когорте из 13 субъектов вводят 0,5 мг в течение 12 недель. Второй когорте из 13 субъектов вводят 1,5 мг в течение 12 недель. Третьей когорте из 15 субъектов вводят 3,0 мг в течение 12 недель. Четвертой когорте из 15 субъектов вводят 3,0 мг в течение 4 недель, а затем вводят 6,0 мг в течение 8 недель. Пятой когорте из 16 субъектов вводят 3,0 мг в течение 2 недель, вводят 6,0 мг в течение 2 недель, вводят 9,0 мг в течение 4 недель, а затем вводят 12 мг в течение 4 недель. Стадии увеличения дозы в перемежающемся порядке могут быть введены на основе новых данных о безопасности и переносимости из предшествующих когорт, а стадии увеличения дозы могут быть уменьшены. В качестве не имеющего ограничительного характера примера в когорте 4 увеличение от начальной дозы 3 мг может происходить через поэтапную дозу 4,5 мг до достижения 6 мг, в когорте 5 увеличение от начальной дозы от 3 до 12 мг может происходить через дополнительную поэтапную дозу 4,5 мг, до запланированных доз 6 и 9 мг. В дополнение к этим предложенным альтернативным схемам в когорте 4 и когорте 5 запланированная доза для повышения между когортами и в когортах может быть дополнительно снижена, если это обосновано данными безопасности или переносимости.

[00241] Образцы крови собирают в день 1 до введения дозы и через 12 ч, 24 ч, 48 ч (день 2) и 72 ч после введения дозы, а также до введения дозы в дни 7, 14 и 21 для определения концентрации в плазме агониста трех рецепторов GGG. Образцы крови также собирают на день 29 до введения дозы и через 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после введения дозы, а также до введения дозы в дни 36, 43 и 50 для определения концентрации в плазме агониста трех рецепторов GGG. Образцы крови также собирают на день 57 до введения дозы и через 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после введения дозы, а также до введения дозы в дни 64 и 71 для определения концентрации в плазме агониста трех рецепторов GGG. Образцы крови собирают в день 78 до введения дозы и через 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после введения дозы, а также до введения дозы в день 85 для определения концентрации в

плазме агониста трех рецепторов GGG. Образцы плазмы человека от субъектов, которым вводили агонист трех рецепторов GGG, анализируют на Q2 Solutions (г. Итака, штат Нью-Йорк). Концентрации агониста трех рецепторов GGG анализируют с использованием валидированного метода жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения, причем нижние пределы количественного определения составляют 1 нг/мл или 3 нг/мл, а верхний предел количественного определения составляет 500 нг/мл.

[00242] Образцы крови аналогичным образом собирают на неделях 14 и 16 для анализа ФК. Как указано выше, концентрации в плазме используют для расчета параметров ФК с использованием стандартных некомпартментных способов в валидированном программном обеспечении (Phoenix WinNonlin версии 8.1).

[00243] С-пептид, глюкагон, глюкозу и инсулин измеряют для теста переносимости перорального введения глюкозы (OGTT) в ходе исследования с использованием способов, известных в данной области для каждого из аналитов. Кроме того, HbA1c измеряют в дни 1, 29, 57, 78 и 85, а также на неделе 16. Следующие параметры получают из OGTT для оценки резистентности к инсулину и функции β -клетки: оценка гомеостатической модели (НОМА)-В, НОМА-IR, инсулиногенный индекс, чувствительность к инсулину (индекс Matsuda) и чувствительность к инсулину при пероральном введении глюкозы (OGIS).

[00244] Чувствительность к инсулину рассчитывают по следующему уравнению:

$$IGI = \frac{\Delta \text{инсулин}_{0-30 \text{ мин}}}{\Delta \text{глюкоза}_{0-30 \text{ мин}}}$$

где глюкоза выражена в мг/дл, а инсулин — в мкЕ/мл.

[00245] Чувствительность к инсулину (индекс Matsuda) рассчитывают по следующему уравнению:

$$ISI = \frac{10\,000}{\sqrt{G0 * 10 * \frac{\text{глюкоза } AUC(0-2 \text{ ч})}{2 \text{ ч}} * \frac{\text{инсулин } AUC(0-2 \text{ ч})}{2 \text{ ч}}}}$$

где глюкоза выражена в мг/дл, а инсулин — в мкЕ/мл.

[00246] Индекс диспозиции рассчитывают как (IGI * ISI).

[00247] OGIS рассчитывают по следующему уравнению:

$$OGIS = \frac{1}{2} \times (B + \text{sqrt}(B^2 + 4 \times p5 \times p6 \times (G90 - Gcl) \times Cl_{OGTT})),$$

где

$$B = (p5 \times (G90 - Gcl) + 1) \times Cl_{OGTT}$$

$$Cl_{OGTT} = p4 \times \frac{p1 \times D_0 - V \times \frac{G120 - G90}{T}}{G90} + \frac{p3}{G0}$$

$$p1 = 6,50, p2 = 1951, p3 = 4514, p4 = 792, p5 = 11,8 \times 10^{-3}, p6 = 173.$$

[00248] VAS насыщения измеряют после состояния натощак в дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 и 80, а также на неделе 16. Чувства аппетита оценивают с использованием VAS для параметров голода, наполненности, насыщения и потенциального потребления пищи, а общий показатель аппетита рассчитывают, как описано выше в исследовании SAD.

[00249] МТ измеряют в дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 и 85, а также на неделе 16.

[00250] В случае реакций гиперчувствительности к лекарственному средству (немедленное или ненемедленное) собирают образцы для анализа на антитела к лекарственному средству (ADA) как можно ближе к началу события, при разрешении события и через 30 дней после начала события. Образцы анализируют с использованием валидированного иммуноферментного анализа в BioAgilytix Labs (г. Дарем, штат Северная Каролина).

[00251] Результаты PD. Исследование MAD показывает, что агонист трех рецепторов GGG переносится хорошо. Тошнота, диарея и рвота являются наиболее распространенными явлениями со стороны ЖКТ, в основном легкой степени тяжести и связанными с дозой. Наблюдается дозозависимое увеличение частоты

сердечных сокращений, но частично компенсирующее дозозависимое снижение систолического артериального давления для групп 6,0 мг и 12,0 мг. Процент субъектов, у которых частота сердечных сокращений > 100 уд./мин, аналогичен группе плацебо 3/6/9/12 мг. К концу исследования С-пептид и инсулин повышаются по сравнению с исходным показателем во всех экспериментальных группах. Аналогичным образом GCG, как определено с помощью OGTT, снижается по завершении исследования по сравнению с исходным показателем во всех экспериментальных группах, кроме плацебо и агониста трех рецепторов GGG 0,5 мг.

[00252] Таблица 13. Краткое описание OGTT после введения агониста трех рецепторов GGG у субъектов с диабетом

Аналит и доза	Исходный показатель ^a	Изменение относительно исходного уровня		
		День 2	День 30	День 79
AUC пептида (0–2 ч) (пмоль.ч/л)				
Плацебо	2340	171	346	544
1,5 мг Dula	2290	879	1350	354
0,5 мг GGG	3090	169	599	Н/р
1,5 мг GGG	2080	379	1150	Н/р
3,0 мг GGG	2140	101	886	648
3/6 мг GGG	2310	209	1030	947
3/6/9/12 мг GGG	2380	265	972	940
AUC GCG (0–2 ч) (пмоль.ч/л)				
Плацебо	20,2	0,65	0,24	1,05
1,5 мг Dula	25,6	-1,21	-4,52	-1,28
0,5 мг GGG	25,2	1,61	3,56	Н/р
1,5 мг GGG	21,4	-6,21	-10,3	Н/р
3,0 мг GGG	28,2	-10,8	-20,0	-20,2
3/6 мг GGG	23,7	-2,70	-15,0	-19,3
3/6/9/12 мг GGG	27,7	-5,39	-20,2	-25,2
AUC глюкозы (0–2 ч) (ммоль.ч/л)				
Плацебо	32,5	-0,63	-4,79	-3,02
1,5 мг Dula	34,2	-9,10	-10,6	-8,44
0,5 мг GGG	30,3	-0,69	-3,38	Н/р
1,5 мг GGG	32,3	-2,55	-5,03	Н/р
3,0 мг GGG	37,3	-8,42	-14,5	-12,6
3/6 мг GGG	35,2	-6,66	-11,0	-14,0
3/6/9/12 мг GGG	32,0	-7,80	-10,9	-9,94
AUC инсулина (0–2 ч) (пмоль.ч/л)				
Плацебо	485	-42,0	73,9	127
1,5 мг Dula	387	322	519	188
0,5 мг GGG	672	-3,83	178	Н/р
1,5 мг GGG	395	55,9	395	Н/р
3,0 мг GGG	396	33,8	337	301
3/6 мг GGG	355	80,6	538	384
3/6/9/12 мг GGG	395	84,9	410	413

ПРИМЕЧАНИЕ. Dula представляет собой дулаглутид (Trulicity®; Eli Lilly and Company; г. Индианаполис, штат Индиана); GGG представляет собой агонист трех рецепторов GGG; Н/р — не рассчитывали; ^a = среднее абсолютное значение на день 2.

[00253] Таблица 14. Краткое описание функции β-клеток и параметров чувствительности к инсулину, полученных из OGTT

Параметр и доза	Исходный показатель ^a	Изменение относительно исходного уровня		
		День 2	День 30	День 79

Индекс диспозиции				
Плацебо	0,557	-0,0265	0,332	0,190
1,5 мг Dula	0,456	0,0812	0,0866	0,0481
0,5 мг GGG	0,530	0,0688	0,231	Н/р
1,5 мг GGG	0,289	-0,0853	-0,257	Н/р
3,0 мг GGG	0,384	-0,471	1,13	0,282
3/6 мг GGG	0,372	0,00809	0,468	0,0330
3/6/9/12 мг GGG	0,551	-0,0142	0,556	0,319
НОМА2-B				
Плацебо	44,6	-4,97	0,892	0,629
1,5 мг Dula	29,1	31,2	42,2	25,9
0,5 мг GGG	55,5	1,22	8,07	Н/р
1,5 мг GGG	36,7	2,73	14,6	Н/р
3,0 мг GGG	29,2	10,5	48,1	34,3
3/6 мг GGG	34,9	5,74	30,3	42,4
3/6/9/12 мг GGG	32,3	17,3	61,3	40,3
НОМА2-IR				
Плацебо	1,78	-0,100	-0,0846	0,314
1,5 мг Dula	1,26	0,360	0,480	0,600
0,5 мг GGG	2,25	0,0667	0,389	Н/р
1,5 мг GGG	1,88	0,556	0,443	Н/р
3,0 мг GGG	2,06	0,536	0,670	0,0545
3/6 мг GGG	1,85	0	-0,0111	0,2000
3/6/9/12 мг GGG	1,23	0,600	0,770	0,390
Индекс Matsuda чувствительности к инсулину				
Плацебо	3,49	-0,290	-0,196	-1,60
1,5 мг Dula	3,70	-0,0208	-0,476	-1,14
0,5 мг GGG	2,42	-0,113	-0,425	Н/р
1,5 мг GGG	3,24	-0,466	-1,04	Н/р
3,0 мг GGG	2,72	-0,179	0,0214	0,708
3/6 мг GGG	3,15	0,0844	-0,361	0,928
3/6/9/12 мг GGG	3,92	-0,115	-0,682	-0,500
Инсулиногенный индекс				
Плацебо	0,194	0,0139	0,108	0,159
1,5 мг Dula	0,173	0,119	0,130	0,105
0,5 мг GGG	0,277	0,0721	0,298	Н/р
1,5 мг GGG	0,137	-0,0334	-0,0240	Н/р
3,0 мг GGG	0,225	-0,334	0,344	0,0112
3/6 мг GGG	0,172	-0,0389	0,244	0,117
3/6/9/12 мг GGG	0,180	-0,0280	0,233	0,238
Индекс OGIS				
Плацебо	276	-15,1	1,52	-24,7
1,5 мг Dula	256	23,5	19,4	38,1
0,5 мг GGG	269	-4,72	-19,1	Н/р
1,5 мг GGG	248	-3,25	13,3	Н/р
3,0 мг GGG	226	14,4	70,7	71,6
3/6 мг GGG	251	5,39	12,8	54,8
3/6/9/12 мг GGG	263	5,92	51,7	35,3

[00254] Результаты РК. Результаты исследования MAD показывают, что ФК сходна между здоровыми субъектами и субъектами с диабетом, и указывают, что дозирование 1 р/нед является допустимым, при условии что средний период полужизни составляет около 6 дней (134–165 ч). T_{\max} находится в пределах 12–72 ч после введения дозы.

[00255] Таблица 15. Краткий обзор параметров ФК агониста трех рецепторов GGG у субъектов с диабетом в день 1

Доза (мг)	ФК-параметр				
	AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	C _{макс} (нг/мл)	t _{макс} (ч)	t _{1/2} (ч)	CL/F (л/ч)

0,5 — 1 р/нед	7180	54,1	48,00	Н/О	Н/О
1,5 — 1 р/нед	22 600	228	24,00	Н/О	Н/О
3,0 — 1 р/нед	33 800	290	23,83	Н/О	Н/О
3,0, 6,0 — 1 р/нед	34 500	292	24,00	Н/О	Н/О
3,0, 6,0, 9,0, 12,0 — 1 р/нед	31 800	265	23,95	Н/О	Н/О

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли

[00256] Таблица 16. Краткий обзор параметров ФК агониста трех рецепторов GGG у субъектов с диабетом в день 29

Доза (мг)	ФК-параметр				
	AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	C _{макс} (нг/мл)	t _{макс} (ч)	t _{1/2} (ч)	CL/F (л/ч)
0,5 — 1 р/нед	14 400	118	23,83	Н/О	Н/О
1,5 — 1 р/нед	35 900	252	24,02	Н/О	Н/О
3,0 — 1 р/нед	68 100	531	12,17	Н/О	Н/О
3,0, 6,0 — 1 р/нед	86 400	711	12,13	Н/О	Н/О
3,0, 6,0, 9,0, 12,0 — 1 р/нед	150 000	1320	23,83	Н/О	Н/О

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли

[00257] Таблица 17. Краткий обзор параметров ФК агониста трех рецепторов GGG у субъектов с диабетом в день 57

Доза (мг)	ФК-параметр				
	AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	C _{макс} (нг/мл)	t _{макс} (ч)	t _{1/2} (ч)	CL/F (л/ч)
0,5 — 1 р/нед	11 800	86,8	35,99	Н/О	Н/О
1,5 — 1 р/нед	Н/р	Н/р	Н/р	Н/О	Н/О
3,0 — 1 р/нед	66 300	562	24,00	Н/О	Н/О
3,0, 6,0 — 1 р/нед	136 000	1170	24,00	Н/О	Н/О
3,0, 6,0, 9,0, 12,0 — 1 р/нед	262 000	2070	24,02	Н/О	Н/О

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; Н/р — не рассчитывали

[00258] Таблица 18. Краткий обзор параметров ФК агониста трех рецепторов GGG у субъектов с диабетом в день 78

Доза (мг)	ФК-параметр				
	AUC _(0-∞) (нг·ч/мл)	C _{макс} (нг/мл)	t _{макс} (ч)	t _{1/2} (ч)	CL/F (л/ч)
0,5 — 1 р/нед	Н/р	Н/р	Н/р	Н/р	Н/р
1,5 — 1 р/нед	Н/р	Н/р	Н/р	Н/р	Н/р
3,0 — 1 р/нед	70 100	571	12,17	137	0,0428

3,0, 6,0 — 1 р/нед	137 000	1060	24,00	135	0,0437
3,0, 6,0, 9,0, 12,0 — 1 р/нед	293 000	2410	23,92	143	0,0410

ПРИМЕЧАНИЕ. Н/О — не определяли; Н/р — не рассчитывали

[00259] Таблица 19. Изменение среднесуточного уровня глюкозы в плазме после введения агониста трех рецепторов GGG у субъектов с диабетом

Доза (мг)	День исследования и среднесуточный уровень глюкозы в плазме (изменение относительно исходного уровня, %; ммоль/л)				
	Исходный показатель ^a	День 3	День 31	День 59	День 80
Плацебо	10,73	-0,31	-1,57	-1,31	-1,28
1,5 Dula	11,83	-2,60*	-3,89*	-3,21*	-3,73*
0,5 GGG	9,99	-0,07	-1,93	-0,81	Н/О
1,5 GGG	12,45	-1,53*	-1,85	-3,39	-3,15
3 GGG	12,53	-2,17*	-4,21*	-4,49*	-4,07*
3/6 GGG	12,47	-1,60*	-3,81*	-4,54*	-4,35*
3/6/9/12 GGG	11,48	-2,36*	-3,88*	-4,23*	-4,13*

ПРИМЕЧАНИЕ. Dula представляет собой дулаглутид (Trulicity®; Eli Lilly and Company; г. Индианаполис, штат Индиана); GGG представляет собой агонист трех рецепторов GGG; Н/О — не определяли. ^a — исходные значения представляют собой среднесуточные значения на день -1; * — указывает, что разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня LY3437943 по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает 0).

[00260] Таблица 20. Изменение HbA1c после введения агониста трех рецепторов GGG у субъектов с диабетом

Доза (мг)	День исследования и HbA1c (изменение относительно исходного уровня, %; %)					
	Исходный показатель ^a	День 29	День 57	День 78	День 85	День 106
Плацебо	8,82	-0,375	-0,606	-0,485	-0,337	-0,435
1,5 Dula	8,42	-0,646	-0,997	-1,07	-0,960	-0,538
0,5 GGG	8,10	-0,483	-0,715	Н/О	Н/О	Н/О
1,5 GGG	8,71	-0,271	-1,12	-1,19	-1,18	-0,955
3 GGG	8,63	-0,827*	-1,34*	-1,64*	-1,70*	-1,37*
3/6 GGG	8,96	-0,953*	-1,67*	-2,04*	-1,90*	-1,87*
3/6/9/12 GGG	8,45	-0,853*	-1,23*	-1,46*	-1,59*	-1,58*

ПРИМЕЧАНИЕ. Dula представляет собой дулаглутид; GGG представляет собой агонист трех рецепторов GGG; Н/О — не определяли. ^a — исходные значения представляют собой среднесуточные значения на день -1; * — указывает, что разница в изменении среднего значения по методу наименьших квадратов относительно исходного уровня LY3437943 по сравнению с плацебо является статистически значимой (90% ДИ не охватывает 0).

[00261] В ходе исследования MAD снижение средней массы тела наблюдается во всех группах дозы агониста трех рецепторов GGG, за исключением 0,5 мг, в каждый оцененный момент времени. Тенденция к снижению массы тела по-видимому зависит от дозы, причем средние изменения относительно исходного показателя массы тела в конце 12-недельного периода лечения являются следующими: плацебо составляет 0,6 кг в день 85; 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG составляет 0,6 кг на день 43 (рассчитано последнее среднее значение); 1,5 мг агониста трех рецепторов GGG составляет -1,1 кг на день 43 (рассчитано последнее среднее

значение); 3,0 мг агониста трех рецепторов GGG составляет -4,4 кг в день 85; 3/6 мг агониста трех рецепторов GGG составляет -7,5 кг в день 85; 3/6/9/12 мг агониста трех рецепторов GGG составляет -8,4 кг на день 85. Уменьшение средней массы тела относительно исходного показателя также наблюдается после 12-недельного периода лечения 1,5 мг дулаглутида, с максимальным снижением на 1,3 кг. В течение 12-недельного периода дозирования в группе плацебо средняя масса тела остается стабильной вблизи исходных значений.

[00262] Более того, во время исследования MAD снижение средней окружности талии наблюдается во всех группах введения дозы агониста трех рецепторов GGG; тенденция не наблюдается в группе плацебо. Среднее снижение окружности талии в конце 12-недельного периода лечения по сравнению с исходным показателем выглядит следующим образом: 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG: -2,9 см на день 71 (рассчитано последнее среднее значение); 1,5 мг агониста трех рецепторов GGG: -4,6 см на день 43 (рассчитано последнее среднее значение); 3,0 мг агониста трех рецепторов GGG: -5,9 см на день 85; 3/6 мг агониста трех рецепторов GGG: -2,1 см на день 85; и 3/6/9/12 мг агониста трех рецепторов GGG: -7,0 см на день 85. Уменьшение средней окружности талии также наблюдается в течение 12-недельного периода дозирования 1,5 мг дулаглутида с уменьшением относительно исходного показателя 4,9 см на день 85.

[00263] Кроме того, во время исследования MAD общие оценки аппетита, как правило, увеличиваются по сравнению с исходным показателем во всех экспериментальных группах, за исключением 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG и плацебо, в течение 12-недельного периода лечения. Увеличение общего показателя аппетита по сравнению с исходным показателем сопоставимо для экспериментальных групп дозы агониста трех рецепторов GGG 1,5, 3,0, 3/6 и 3/6/9/12 мг. К концу 12-недельного периода лечения (день 78) средний общий показатель аппетита остается повышенным по сравнению с исходным показателем во всех экспериментальных группах, кроме плацебо, и на день 106, через 28 дней после последней дозы, общие показатели аппетита во всех экспериментальных группах возвращались к исходному показателю или находились вблизи этого показателя.

[00264] В течение 12-недельного периода лечения показатели голода снижаются по сравнению с исходным показателем в большинстве временных точек, оцененных во всех экспериментальных группах, за исключением 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG. Показатели голода в группе плацебо и 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG остаются стабильными и близкими к исходному показателю в течение 12-недельного периода лечения. Снижение показателя голода по сравнению с исходным показателем сопоставимо между экспериментальными группами агониста трех рецепторов GGG $\geq 1,5$ мг и дулаглутида.

[00265] В течение 12-недельного периода лечения показатели насыщения увеличивались по сравнению с исходным показателем во всех временных точках, оцененных в экспериментальных группах 1,5 мг дулаглутида и агониста трех рецепторов GGG 3/6 мг. Показатели насыщения у всех других экспериментальных групп лечения агонистом трех рецепторов GGG и плацебо оставались по существу стабильными и близкими к исходному показателю.

[00266] В течение 12-недельного периода лечения потенциальные показатели потребления пищи по существу снижаются от исходного показателя в большинстве моментов времени во всех экспериментальных группах, включая плацебо. Наибольшее снижение показателей потребления пищи по сравнению с исходным показателем наблюдается в группе 1,5 мг дулаглутида. Помимо экспериментальной группы 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG, в которой снижение по сравнению с исходным показателем было минимальным, снижение показателей потребления пищевых продуктов по сравнению с исходным показателем по существу сопоставимо между экспериментальными группами $\geq 1,5$ мг агониста трех рецепторов GGG.

[00267] В течение 12-недельного периода лечения показатели наполненности увеличивались относительно исходного показателя во всех временных точках, оцененных в экспериментальных группах $\geq 3,0$ мг агониста трех рецепторов GGG и 1,5 мг дулаглутида. Показатели наполненности в экспериментальных группах плацебо и 1,5 и 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG остаются стабильными и близкими к исходному показателю на протяжении всего исследования. Увеличение показателей наполненности относительно исходных показателей по существу сопоставимо между экспериментальными группами $\geq 3,0$ мг агониста трех рецепторов GGG и дулаглутида.

[00268] Обзор. Дозы один раз в неделю 0,5, 1,5 и 3,0 мг агониста трех рецепторов GGG в течение 12 недель считаются хорошо переносимыми. Более высокие дозы $\geq 6,0$ мг агониста трех рецепторов GGG связаны с увеличением частоты случаев НЯ. Наиболее часто сообщаемые НЯВЛ представляют собой явления со стороны ЖКТ, которые включают диарею, тошноту, вздутие живота, отрыжку, диспепсию, рвоту и запор. Не существует неожиданных проблем безопасности после нескольких п/к доз от 0,5 до 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG.

[00269] Во время дозирования 1 р/нед агониста трех рецепторов GGG в течение 12 недель статистически значимое снижение среднесуточного уровня глюкозы в плазме и HbA1c относительно исходного показателя наблюдается при дозах $\geq 3,0$ мг по сравнению с плацебо. Кроме того, снижение массы тела относительно исходного показателя наблюдается во время дозирования 1 р/нед агониста трех рецепторов GGG в дозах от 1,5 до 12,0 мг в течение 12 недель, где наибольшее снижение наблюдается после доз $\geq 3,0$ мг.

[00270] Значения геометрического среднего $t_{1/2}$ для агониста трех рецепторов GGG аналогичны при всех уровнях дозы в диапазоне от около 135 до 143 ч (т. е. около 6 дней). Анализ пропорциональности дозы при уровнях дозы 3,0, 6,0 и 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделе 12 показывают, что AUC(0- τ) и C_{\max} увеличиваются дозозависимым образом, и увеличение экспозиции демонстрирует некоторую подпропорциональность при самых низких 3 уровнях доз от 0,5 до 3,0 мг.

[00271] Пример 3. Исследования фазы 2 для T2DM

[00272] Исследования предназначены для дальнейшей оценки эффективности и безопасности агониста трех рецепторов GGG (SEQ ID NO: 1) в большей популяции субъектов с диабетом. Исследование представляет собой рандомизированное слепое для исследователя и участников плацебо-контролируемое исследование, проведенное у субъектов с диабетом (т. е. женщины или мужчины в возрасте 18–75 лет включительно с T2DM в течение по меньшей мере 3 месяцев и HbA1c при включении и скрининге $\geq 7,0\%$ и $\leq 10,5\%$, получавшие лечение только в виде диеты и физической нагрузки или стабильной дозы метформина в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга, со стабильной массой тела в течение 3 месяцев до рандомизации и с ИМТ 25–50 кг/м² при скрининге).

[00273] Повышение дозы агониста трех рецепторов GGG оценивают в течение 36 недель в когортах, которым вводили агонист трех рецепторов GGG дулаглутид или плацебо. Первой когорте из 50 субъектов вводят 2,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, 4,0 мг на неделях 5–8, 8,0 мг на неделях 9–12, а затем 12,0 мг на неделях 13–36. Второй когорте из 20 субъектов вводят 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, а затем 8,0 мг на неделях 5–36. Третьей когорте из 20 субъектов вводят 2,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, 4,0 мг на неделях 5–8, а затем 8,0 мг на неделях 9–36. Четвертой когорте из 30 субъектов вводят 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–36. Пятой когорте из 30 субъектов вводят 2,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, а затем 4,0 мг на неделях 5–36. Шестой когорте из 50 субъектов вводят 0,5 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–36. Седьмой когорте из 50 субъектов

вводят 1,5 мг дулаглутида на неделях 1–36. Восьмой когорте из 50 субъектов вводят плацебо на неделях 1–36.

[00274] Образцы крови собирают до введения дозы и на неделе 24 для определения HbA1c. Образцы также собирают для измерения изменения HbA1c и FBG относительно исходного показателя до недели 24 и до недели 36. Кроме того, изменение массы тела (кг) оценивают относительно исходного показателя до недели 24 и до недели 36.

[00275] Последующее наблюдение безопасности проводят у субъектов на неделях 37–40.

[00276] Данные за 16 недель подтверждают эффективность, безопасность и переносимость агониста трех рецепторов GGG по сравнению с оцениваемым диапазоном доз. Профиль пользы/риска доз агониста трех рецепторов GGG и режимы дозирования, которые инициируют титрование дозы при дозе 1 и 2 мг и увеличение до максимальной дозы 12 мг, с подкожным введением один раз в неделю, с использованием стадий дозы 1, 2, 3 или 4 мг, имеют приемлемые профили переносимости при максимизации преимуществ эффективности с минимальным риском нежелательных явлений.

[00277] Пример 4. Исследования фазы 2 для ожирения и NAFLD

[00278] Исследования предназначены для дальнейшей оценки эффективности и безопасности агониста трех рецепторов GGG (SEQ ID NO: 1) в большей популяции субъектов с ожирением или субъектов с избыточным весом. Исследование представляет собой рандомизированное слепое для исследователя и участников плацебо-контролируемое исследование, проведенное у субъектов с ожирением или субъектов с избыточным весом без диабета (т. е. женщины или мужчины в возрасте 18–75 лет включительно с ожирением перед рандомизацией и с ИМТ ≥ 30 кг/м² при скрининге или с избыточным весом перед рандомизацией и с ИМТ ≥ 27 кг/м² или < 30 кг/м² при скрининге с сопутствующими заболеваниями, связанными с массой тела, но без T2DM).

[00279] Повышение дозы агониста трех рецепторов GGG оценивают в течение 36 недель в когортах, которым вводили агонист трех рецепторов GGG дулаглутид или плацебо. Первой когорте из 60 субъектов вводят 2,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, 4,0 мг на неделях 5–8, 8,0 мг на неделях 9–12, а затем 12,0 мг на неделях 13–48. Второй когорте из 30 субъектов вводят 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, а затем 8,0 мг на неделях 5–48. Третьей когорте из 30 субъектов вводят 2,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, 4,0 мг на неделях 5–8, а затем 8,0 мг на неделях 9–48. Четвертой когорте из 30 субъектов вводят 4,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–48. Пятой когорте из 30 субъектов вводят 2,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–4, а затем 4,0 мг на неделях 5–48. Шестой когорте из 60 субъектов вводят 1,0 мг агониста трех рецепторов GGG на неделях 1–48. Седьмой когорте из 50 субъектов вводят плацебо на неделях 1–48. Еще 125 субъектов оценивают на предмет NAFLD, которая характеризуется $\geq 10\%$ жира печени по протонной плотности жировой фракции при магнитно-резонансной визуализации (MRI-PDFF).

[00280] Массу тела оценивают до введения дозы и на неделе 24 и неделе 48 на предмет изменения (%) массы тела. Среднее изменение окружности талии (см) проводят на неделе 24 или неделе 48.

[00281] Последующее наблюдение безопасности проводят у субъектов на неделях 49–52.

[00282] Данные за 16 недель подтверждают эффективность, безопасность и переносимость агониста трех рецепторов GGG в пределах оцененного диапазона доз 2–12 мг. Профиль пользы/риска доз агониста трех рецепторов GGG и режимы дозирования, которые инициируют титрование дозы при дозе 1 и 2 мг и увеличение до максимальной дозы 12 мг, с подкожным введением один раз в неделю, с использованием

стадий дозы 1, 2, 3 или 4 мг, имеют приемлемые профили переносимости при максимизации преимуществ эффективности с минимальным риском нежелательных явлений.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

[00283] В раскрытие данного изобретения включены ссылки на нижеследующие нуклеиновые и/или аминокислотные последовательности, и они приводятся ниже для справки.

[00284] SEQ ID NO: 1 — аналог инкретина / агонист трех рецепторов GGG

Y-Aib-QGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-амино-этокси)-этокси]-ацетил)-(γ Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH₂

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, включающий:
введение субъекту первой дозы один раз в неделю глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, в течение по меньшей мере 1 недели, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.
2. Способ по п. 1, включающий введение субъекту второй дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
3. Способ по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю меньше, чем первая доза один раз в неделю.
4. Способ по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю равна первой дозе один раз в неделю.
5. Способ по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю больше, чем первая доза один раз в неделю.
6. Способ по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю составляет от около 2,0 мг до около 8,0 мг.
7. Способ по п. 2, включающий введение субъекту третьей дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
8. Способ по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю меньше, чем вторая доза один раз в неделю.
9. Способ по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю равна второй дозе один раз в неделю.
10. Способ по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю больше, чем вторая доза один раз в неделю.
11. Способ по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю составляет от около 4,0 до около 12,0 мг.
12. Способ по п. 7, дополнительно включающий введение субъекту четвертой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
13. Способ по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю меньше, чем третья доза один раз в неделю.
14. Способ по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю равна третьей дозе один раз в неделю.
15. Способ по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю больше, чем третья доза один раз в неделю.
16. Способ по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю составляет от около 6,0 мг до около 12,0 мг.

17. Способ по п. 12, дополнительно включающий введение субъекту пятой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
18. Способ по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю меньше, чем четвертая доза один раз в неделю.
19. Способ по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю равна четвертой дозе один раз в неделю.
20. Способ по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю больше, чем четвертая доза один раз в неделю.
21. Способ по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг.
22. Способ по п. 12, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 2,0 мг до около 4,0 мг, третья доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 4,0 мг до около 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 6,0 до около 12,0 мг.
23. Способ по п. 17, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 2,0 мг до около 4,0 мг, третья доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 4,0 мг до около 8,0 мг, четвертая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 6,0 мг до около 12,0 мг, а пятая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 8,0 мг до около 12,0 мг.
24. Способ по п. 22 или 23, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг.
25. Способ по п. 22 или 23, в котором вторая доза один раз в неделю выбрана из 2,0, 3,0 или 4,0 мг.
26. Способ по п. 22 или 23, в котором третья доза один раз в неделю выбрана из 4,0, 6,0 или 8,0 мг.
27. Способ по п. 22 или 23, в котором четвертая доза один раз в неделю выбрана из 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.
28. Способ по п. 23, в котором пятая доза один раз в неделю выбрана из 8,0, 10,0 или 12,0 мг.
29. Способ по п. 22, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
30. Способ по п. 23, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
31. Способ по любому из пп. 1–30, в котором каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 2 недель.

32. Способ по любому из пп. 1–30, в котором каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 4 недель.
33. Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащий SEQ ID NO: 1, для применения в улучшении гликемического контроля у субъекта, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.
34. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 33, причем вторую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
35. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 34, причем третью дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
36. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 35, причем четвертую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
37. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 36, причем пятую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
38. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 36, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
39. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 37, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
40. Агонист трех рецепторов GGG для применения по любому из пп. 33–39, причем каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 2 недель.
41. Агонист трех рецепторов GGG для применения по любому из пп. 33–39, причем каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 4 недель.
42. Применение глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, в производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

43. Применение по п. 42, причем вторую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
44. Применение по п. 43, причем третью дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
45. Применение по п. 44, причем четвертую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
46. Применение по п. 45, причем пятую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
47. Применение по п. 45, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
48. Применение по п. 46, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
49. Применение по любому из пп. 42–48, причем каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 2 недель.
50. Применение по любому из пп. 42–48, причем каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 4 недель.
51. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, включающий:
введение субъекту первой дозы один раз в неделю глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего структуру SEQ ID NO: 1, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели; и
увеличение первой дозы один раз в неделю инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
52. Способ по п. 51, в котором первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около двух недель.
53. Способ по п. 51, в котором первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.
54. Способ по любому из пп. 51–53, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг.

55. Способ по любому из пп. 51–54, в котором увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.
56. Способ по любому из пп. 51–55, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг, а первая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 2,0, 3,0 или 4,0 мг.
57. Способ по п. 56, в котором вторая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 4,0, 6,0 или 8,0 мг.
58. Способ по п. 57, в котором третья увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.
59. Способ по п. 58, в котором четвертая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 8,0, 10,0 или 12,0 мг.
60. Способ по п. 59, в котором пятая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 10,0 или 12,0 мг.
61. Способ по любому из пп. 51–53, в котором шестая увеличенная доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
62. Способ по любому из пп. 51–53, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0 и 12,0 мг.
63. Способ по любому из пп. 51–53, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг.
64. Способ по любому из пп. 51–53, в котором инкременты выбраны из 1,0, 2,0, 3,0 или 4,0 мг.
65. Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащий SEQ ID NO: 1, для применения в улучшении гликемического контроля у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первую дозу один раз в неделю увеличивают инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, и при этом каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
66. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 65, причем первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около двух недель.
67. Агонист трех рецепторов GGG для применения по п. 65, причем первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.

68. Агонист трех рецепторов GGG для применения по любому из пп. 65–67, причем первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг.
69. Агонист трех рецепторов GGG для применения по любому из пп. 65–68, причем увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.
70. Агонист трех рецепторов GGG для применения по любому из пп. 65–67, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0 и 12,0 мг.
71. Агонист трех рецепторов GGG для применения по любому из пп. 65–67, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг.
72. Применение глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, в производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первую дозу один раз в неделю увеличивают инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, и при этом каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
73. Применение по п. 72, причем первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около двух недель.
74. Применение по п. 72, причем первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.
75. Применение по любому из пп. 72–74, причем первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг.
76. Применение по любому из пп. 72–75, причем увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.
77. Применение по любому из пп. 72–74, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0 и 12,0 мг.
78. Применение по любому из пп. 72–74, причем первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг.
79. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта, включающий стадии:
- (а) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего структуру SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели;

(b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели; и

(c) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG еженедельно в течение по меньшей мере 1 недели.

80. Глюкозозависимый инсулимотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащий SEQ ID NO: 1, подходящий для введения дозы один раз в неделю для применения в улучшении гликемического контроля у субъекта,

причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

81. Применение глюкозозависимого инсулимотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю для применения в производстве лекарственного средства для улучшения гликемического контроля у субъекта,

причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

82. Способ обеспечения длительного контроля веса у субъекта, включающий:

введение субъекту первой дозы глюкозозависимого инсулимотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего структуру SEQ ID NO: 1, один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

83. Глюкозозависимый инсулимотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащий SEQ ID NO: 1, для применения в обеспечении длительного контроля веса у субъекта, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.

84. Применение глюкозозависимого инсулимотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, в производстве лекарственного средства для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до 4,0 мг.

85. Способ обеспечения длительного контроля веса у субъекта, включающий:

введение субъекту первой дозы один раз в неделю глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели,

увеличение первой дозы один раз в неделю инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

86. Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащий SEQ ID NO: 1, для применения в обеспечении длительного контроля веса у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первую дозу один раз в неделю увеличивают инкрементами от около 1,0 до около 4,0 мг до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, и при этом каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

87. Применение глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, в производстве лекарственного средства для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первую дозу один раз в неделю увеличивают инкрементами от около 1,0 до около 4,0 мг до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, и при этом каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

88. Способ обеспечения длительного контроля веса у субъекта, включающий стадии:

(а) введения субъекту от около 0,5 мг до около 4,0 мг глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего структуру SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели;

(b) введения субъекту от около 2,0 мг до около 8,0 мг агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели; и

(с) введения субъекту от около 8,0 мг до около 12,0 мг агониста трех рецепторов GGG еженедельно в течение по меньшей мере 1 недели.

89. Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и агонист трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащий SEQ ID NO: 1, подходящий для введения дозы один раз в неделю для применения в обеспечении хронического контроля веса у субъекта,

причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

90. Применение глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю для применения в производстве лекарственного средства для обеспечения длительного контроля веса у субъекта,

причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

91. Способ или применение по любому из пп. 1–90, причем субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м².

92. Способ по любому из пп. 1–90, причем субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

93. Способ по пп. 1–90, причем субъект имеет диабет 2 типа.

94. Способ по пп. 1–90, причем субъект имеет ожирение.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1 для улучшения гликемического контроля у субъекта в первой дозе один раз в неделю в течение по меньшей мере 1 недели, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.
2. Применение по п. 1, дополнительно включающее введение субъекту второй дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
3. Применение по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю меньше, чем первая доза один раз в неделю.
4. Применение по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю равна первой дозе один раз в неделю.
5. Применение по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю больше, чем первая доза один раз в неделю.
6. Применение по п. 2, в котором вторая доза один раз в неделю составляет от около 2,0 мг до около 8,0 мг.
7. Применение по п. 2, дополнительно включающее введение субъекту третьей дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
8. Применение по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю меньше, чем вторая доза один раз в неделю.
9. Применение по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю равна второй дозе один раз в неделю.
10. Применение по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю больше, чем вторая доза один раз в неделю.
11. Применение по п. 7, в котором третья доза один раз в неделю составляет от около 4,0 до около 12,0 мг.
12. Применение по п. 7, дополнительно включающий введение субъекту четвертой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
13. Применение по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю меньше, чем третья доза один раз в неделю.
14. Применение по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю равна третьей дозе один раз в неделю.

15. Применение по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю больше, чем третья доза один раз в неделю.
16. Применение по п. 12, в котором четвертая доза один раз в неделю составляет от около 6,0 мг до около 12,0 мг.
17. Применение по п. 12, дополнительно включающий введение субъекту пятой дозы один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG в течение по меньшей мере 1 недели.
18. Применение по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю меньше, чем четвертая доза один раз в неделю.
19. Применение по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю равна четвертой дозе один раз в неделю.
20. Применение по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю больше, чем четвертая доза один раз в неделю.
21. Применение по п. 17, в котором пятая доза один раз в неделю составляет от около 8,0 мг до около 12,0 мг.
22. Применение по п. 12, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 2,0 мг до около 4,0 мг, третья доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 4,0 мг до около 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 6,0 до около 12,0 мг.
23. Применение по п. 17, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 1,0 мг до около 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 2,0 мг до около 4,0 мг, третья доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 4,0 мг до около 8,0 мг, четвертая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 6,0 мг до около 12,0 мг, а пятая доза один раз в неделю выбрана из диапазона от около 8,0 мг до около 12,0 мг.
24. Применение по п. 22 или 23, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг.
25. Применение по п. 22 или 23, в котором вторая доза один раз в неделю выбрана из 2,0, 3,0 или 4,0 мг.
26. Применение по п. 22 или 23, в котором третья доза один раз в неделю выбрана из 4,0, 6,0 или 8,0 мг.
27. Применение по п. 22 или 23, в котором четвертая доза один раз в неделю выбрана из 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.
28. Применение по п. 23, в котором пятая доза один раз в неделю выбрана из 8,0, 10,0 или 12,0 мг.

29. Применение по п. 22, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 8,0 мг, а четвертая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
30. Применение по п. 23, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, вторая доза один раз в неделю составляет 4,0 мг, третья доза один раз в неделю составляет 6,0 мг, четвертая доза один раз в неделю составляет 9,0 мг, а пятая доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
31. Применение по любому из пп. 1–30, в котором каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 2 недель.
32. Применение по любому из пп. 1–30, в котором каждую дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около 4 недель.
33. Применение глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего структуру SEQ ID NO: 1 для улучшения гликемического контроля у субъектов первой дозе один раз в неделю, причем первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели; и причем первую дозу один раз в неделю увеличивают инкрементами от около 1,0 мг до около 4,0 мг до дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, причем каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
34. Применение по п. 33, в котором первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около двух недель.
35. Применение по п. 33, в котором первую дозу один раз в неделю и каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере около четырех недель.
36. Применение по любому из пп. 33–35, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг.
37. Применение по любому из пп. 33–36, в котором увеличенные дозы один раз в неделю выбраны из 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.
38. Применение по любому из пп. 33–37, в котором первая доза один раз в неделю выбрана из 1,0 или 2,0 мг, а первая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 2,0, 3,0 или 4,0 мг.
39. Применение по п. 38, в котором вторая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 4,0, 6,0 или 8,0 мг.
40. Применение по п. 39, в котором третья увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 6,0, 8,0, 9,0, 10,0 или 12,0 мг.

41. Применение по п. 40, в котором четвертая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 8,0, 10,0 или 12,0 мг.
42. Применение по п. 41, в котором пятая увеличенная доза один раз в неделю выбрана из 10,0 или 12,0 мг.
43. Применение по любому из пп. 33–35, в котором шестая увеличенная доза один раз в неделю составляет 12,0 мг.
44. Применение по любому из пп. 33–35, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 8,0 и 12,0 мг.
45. Применение по любому из пп. 33–35, в котором первая доза один раз в неделю составляет 2,0 мг, а увеличенные дозы один раз в неделю составляют 4,0, 6,0, 9,0 и 12,0 мг.
46. Применение по любому из пп. 33–35, в котором инкременты выбраны из 1,0, 2,0, 3,0 или 4,0 мг.
47. Применение глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю для улучшения гликемического контроля у субъекта,
причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.
48. Применение глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем первую дозу один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первая доза один раз в неделю составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг.
49. Применение глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, для обеспечения длительного контроля веса у субъекта, причем первая доза один раз в неделю агониста трех рецепторов GGG составляет от около 0,5 мг до около 4,0 мг, и ее вводят в течение по меньшей мере 1 недели, и при этом первую дозу один раз в неделю увеличивают инкрементами от около 1,0 до около 4,0 мг до достижения дозы один раз в неделю $\leq 12,0$ мг, и при этом каждую увеличенную дозу один раз в неделю вводят в течение по меньшей мере 1 недели.
50. Применение глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агониста трех рецепторов (GGG) глюкагона (GCG), содержащего SEQ ID NO: 1, подходящего для введения дозы один раз в неделю для обеспечения хронического контроля веса у субъекта,

причем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 0,5 мг до около 4,0 мг вводят в течение по меньшей мере 1 недели, затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 2,0 мг до около 8,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели, а затем дозу агониста трех рецепторов GGG от около 8,0 мг до около 12,0 мг в течение по меньшей мере 1 недели.

51. Применение по любому из пп. 1–50, причем субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м².

52. Применение по любому из пп. 1–50, причем субъект первоначально имеет индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

53. Применение по пп. 1–50, причем субъект имеет диабет 2 типа.

54. Применение по пп. 1–50, причем субъект имеет ожирение.