

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491343 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.08

(22) Дата подачи заявки  
2022.12.01

(51) Int. Cl. *C07K 14/605* (2006.01)  
*A61K 38/26* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)

---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДВОЙНОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ  
GLP-1 И GIP И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 202111454626.6

(32) 2021.12.01

(33) CN

(86) PCT/CN2022/135769

(87) WO 2023/098777 2023.06.08

(71) Заявитель:

ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ

ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Хэ Хуа, Чэнь Хао, Чжан Фэйжань,  
Сюй Цзяцзя, Чжан Цян, Цао Сяоли  
(CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

---

(57) Предложены фармацевтическая композиция двойного агониста рецепторов GLP-1 и GIP и ее применение. Фармацевтическая композиция обладает хорошими характеристиками растворения и стабильностью.

A1

202491343

202491343

A1

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДВОЙНОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ GLP-1 И GIP И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

Настоящее раскрытие заявляет приоритет по китайской патентной заявке  
5 (заявка № 202111454626.6), поданной 01 декабря 2021 года.

### **ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее раскрытие относится к области фармацевтических композиций, в  
частности, к фармацевтической композиции, содержащей двойной агонист  
10 рецепторов GLP-1 и GIP, и ее фармацевтическому применению.

### **ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

В настоящее время много лекарственных средств на основе  
глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1 – от англ. glucagon-like peptide-1) имеются в  
15 продаже и, главным образом, используются для лечения сахарного диабета 2 типа  
(T2DM), как например, лираглутид, семаглутид и дулаглутид, где лираглутид также  
допущен к продаже FDA (от англ. Food and Drug Administration - Управление по  
контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) в качестве  
лекарственного средства для снижения массы тела. В физиологических условиях  
20 активный GLP-1 состоит из 30 аминокислот и секретируется в результате  
расщепления проглюкагона под действием фермента PC1/3 L-клетках кишечного  
тракта после еды. У пациента с T2DM секреция GLP-1 после еды значительно  
ингибируется, но ответ GLP-1R пациента на GLP-1 при фармакологической  
концентрации не значительно отличается от ответа GLP-1R здорового индивида,  
25 что дополнительно доказывает, что данная мишень обладает большим  
потенциалом в лечении. Несмотря на то, что агонисты GLP1R демонстрируют  
большие преимущества с точки зрения терапевтических эффектов, таких как  
снижение уровня глюкозы в крови и потеря массы тела, их действия на центральную  
нервную систему и желудок будут вызывать тошноту и рвоту, то есть, будут иметься  
30 дозозависимые неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-  
кишечного тракта. Если терапевтическая доза лекарственных средств GLP-1  
ограничена, и невозможно продолжать повышение дозы для достижения более  
значимых эффектов лечения, заключающихся в снижении уровня глюкозы,  
снижении массы тела и т.д., существует необходимость в дополнении другими  
35 схемами лечения для усиления эффекта лечения или уменьшения частоты

возникновения неблагоприятных побочных реакций от лекарственных средств на основе GLP-1.

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP) также принадлежит к инкретинам. Активный GIP содержит 42 аминокислоты и продуцируется в результате расщепления предшественника GIP под действием фермента PC1/3 в К-клетках, секретируется в кишечнике. GIP может в полном объеме играть роль одновременно в регуляции нервной системы и эндокринной системы и, таким образом, улучшать метаболизм. GIP может быть эффективен за счет прямого влияния на центральную нервную систему, поджелудочную железу и желудок и опосредованного воздействия на печень, плюс активного ингредиента, оказывающего эффект на жировые и мышечные ткани, всесторонне улучшая, вследствие этого, метаболизм. Исследования показали, что у пациентов с инсулиннезависимым диабетом инкретиновая функция полипептида GIP значительно ослаблена, что приводит к недостатку или потере эффекта инкретина у данных пациентов. Ингибирующие свойства полипептида GIP, продуцируемого у данных пациентов с диабетом, значительно уменьшены, когда уровень глюкозы в крови возвращается к нормальному значению.

Таким образом, существует клиническая потребность в способе лечения инсулиннезависимого диабета с использованием полипептида GIP в комбинации с клинически эффективным лекарственным средством для снижения уровня глюкозы в крови для восстановления переносимости пациентами с инсулиннезависимым диабетом полипептида GIP и, кроме того, в комбинации с инкретиновым эффектом полипептида GIP с получением более сильного клинического эффекта снижения уровня глюкозы.

В PCT/CN2021/096568 предложено производное аналога GLP-1, обладающее агонистической активностью в отношении человеческого рецептора GIP, которое обладает двойным агонистическим действием на человеческий рецептор GLP-1 и человеческий рецептор GIP; по сравнению с агонистами рецептора GLP-1, известными в данной области, данное производное оказывает более сильное лечебное действие, заключающееся в снижении уровня глюкозы в крови и снижении массы тела, обладает крайне высокой стабильностью в плазме и обладает фармакокинетическими характеристиками подкожной инъекции, которая осуществляется один раз в неделю субъектам, являющимся человеком. Однако, лекарственные средства на основе химически модифицированных полипептидов имеют сложную структуру, легко деградируют, полимеризуются или нежелательным образом химически модифицированы и, таким образом, становятся нестабильными;

для того, чтобы сделать их подходящими для введения, сохранения стабильности во время хранения и последующего применения и оказания лучшего терапевтического эффекта, особенно важно разработать стабильные композиции лекарственных средств на основе химически модифицированных полипептидов.

5

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему раскрытию предложена фармацевтическая композиция, которая содержит:

(а) аналог GLP-1 общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир,

$R_1$ -X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X<sub>10</sub>-Ser-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-X<sub>19</sub>-X<sub>20</sub>-Glu-Phe-X<sub>23</sub>-X<sub>24</sub>-Trp-Leu-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub>-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R<sub>2</sub>

(I) (SEQ ID NO: 19),

где

R<sub>1</sub> представляет собой атом водорода (H), алкил, ацетил, формил, бензоил, трифторацетил, pGlu или отсутствует;

R<sub>2</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -OH или отсутствует;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>12</sub>, X<sub>13</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>20</sub>, X<sub>23</sub>, X<sub>24</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub>, X<sub>29</sub> и X<sub>30</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из любых природных аминокислотных остатков, любых неприродных аминокислотных остатков и фрагментов пептида, состоящих из природных аминокислотных остатков и/или неприродных аминокислотных остатков; и

(b) усилитель всасывания.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания выбран из одного или более из следующих соединений: *N*-(8-(2-гидроксibenzoил)амино)каприлат, каприлат натрия, капрат натрия, тауродезоксихолат натрия, лауроилкарнитин, додецилфосфатидилхолин, аминокислота, циклодекстрин и его производное, поверхностно-активное вещество, лаурокапрам и его гомолог, спиртовой органический растворитель, органическая кислота и жирный спирт.

В некоторых воплощениях аминокислота включает, но не ограничивается одной или более из изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина, аргинина, гистидина, аланина, глицина, пролина, серина и их солей, как например, одной или более из аргинина, гистидина, лейцина и лизина и их солей.

В некоторых воплощениях циклодекстрин и его производное включают, но не ограничиваются одним или более из α-циклодекстрина, β-циклодекстрина, γ-

циклодекстрина, сульфобутил- $\beta$ -циклодекстрина (SBE- $\beta$ -CD), 2,6-диметил- $\beta$ -циклодекстрина, гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, гидроксиэтил- $\beta$ -циклодекстрина, метилированного  $\beta$ -циклодекстрина, глюкозил- $\beta$ -циклодекстрина, диглюкозил- $\beta$ -циклодекстрина, мальтозил- $\beta$ -циклодекстрина, димальтози- $\beta$ -циклодекстрина и карбоксиметил- $\beta$ -циклодекстрина, как например,  $\beta$ -циклодекстрина.

В некоторых воплощениях поверхностно-активное вещество включает додецилсульфат натрия, полисорбат, бетаин, четвертичную аммониевую соль, сложный эфир сорбитана, полоксамер и их любые смеси, но не ограничивается ими.

В некоторых воплощениях спиртовой органический растворитель включает этанол, глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и их любые смеси, но не ограничивается ими.

В некоторых воплощениях органическая кислота включает стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту или их любые смеси, но не ограничивается ими; и/или

В некоторых воплощениях жирный спирт включает лауриловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт или их любые смеси, но не ограничивается ими.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания выбран из любого из нижеследующего:

- (1) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат;
- (2) каприлат натрия;
- (3) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат и каприлат натрия;
- (4) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат и аминокислота или ее соль;
- (5) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат и  $\beta$ -циклодекстрин;
- (6) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аминокислота или ее соль, и каприлат натрия; и
- (7) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аминокислота или ее соль, и каприлат натрия.

В некоторых воплощениях *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат содержит один одновалентный катион, два одновалентных катиона или один двухвалентный катион. В некоторых воплощениях *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат выбран из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли и кальциевой соли *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты. *N*-(8-(2-

гидроксибензоил)амино)каприлат может быть кристаллическим и/или аморфным. В некоторых воплощениях средство доставки включает ангидрат, моногидрат,

дигидрат, тригидрат, сольват или одну треть гидрата *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и их комбинации.

В некоторых воплощениях *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат представляет собой *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (также называемый в данном документе «SNAC»), также называемый 8-(салициламидо)каприлатом натрия.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания выбран из любого из нижеследующего:

- (1) SNAC;
- 10 (2) капрат натрия;
- (3) SNAC и каприлат натрия;
- (4) SNAC и аргинин или его соль;
- (5) SNAC и  $\beta$ -циклодекстрин;
- (6) SNAC, аргинин или его соль и капрат натрия;
- 15 (7) SNAC, аргинин или его соль и лейцин или его соль;
- (8) SNAC, аргинин или его соль и лизин или его соль;
- (9) SNAC, аргинин или его соль и каприлат натрия.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания составляет по меньшей мере 20% от общей массы композиции.

20 В некоторых воплощениях усилитель всасывания составляет по меньшей мере 50% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания составляет по меньшей мере 70% от общей массы композиции.

25 В некоторых воплощениях усилитель всасывания составляет по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, и SNAC составляет по меньшей мере 20%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от общей массы композиции.

30 В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой капрат натрия, и капрат натрия составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или по меньшей мере 80% от общей массы композиции.

35 В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и каприлат натрия, и общая масса SNAC и каприлата натрия составляет по

меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и каприлат натрия; SNAC составляет 70%-90% от общей массы композиции, и каприлат натрия составляет 5%-10% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и каприлат натрия; SNAC составляет 50%-70% или 50%-85% от общей массы композиции, и каприлат натрия составляет 10%-45% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и каприлат натрия; SNAC составляет 20%-50% от общей массы композиции, и каприлат натрия составляет 10%-75% или 40%-75% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и аргинин или его соль, и общая масса SNAC и аргинина или его соли составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и аргинин или его соль; SNAC составляет 70%-90% от общей массы композиции, и аргинин или его соль составляет 5%-10% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и аргинин или его соль; SNAC составляет 70%-90% от общей массы композиции, и аргинин или его соль составляет 1-20% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и аргинин или его соль; SNAC составляет 70%-90% от общей массы композиции, и аргинин или его соль составляет 5%-25% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и аргинин или его соль; SNAC составляет 50%-70% или 50%-85% от общей массы композиции, и аргинин или его соль составляет 10%-45% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и аргинин или его соль; SNAC составляет 20%-50% от общей массы композиции, и аргинин или его соль составляет 10%-75% или 40%-75% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и  $\beta$ -циклодекстрин, и общая масса SNAC и  $\beta$ -циклодекстрина составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей

мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по  
меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от общей  
массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет  
собой SNAC и  $\beta$ -циклодекстрин; SNAC составляет 70%-90% от общей массы  
5 композиции, и  $\beta$ -циклодекстрин составляет 5%-10% или 1%-20% от общей массы  
композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой  
SNAC и  $\beta$ -циклодекстрин; SNAC составляет 50%-70% или 50%-85% от общей массы  
композиции, и  $\beta$ -циклодекстрин составляет 10%-45% от общей массы композиции. В  
некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC и  $\beta$ -  
10 циклодекстрин. SNAC составляет 20%-50% от общей массы композиции, и  $\beta$ -  
циклодекстрин составляет 10%-75% или 40%-75% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC,  
аргинин или его соль и капрат натрия, и общая масса SNAC, аргинина или его соли  
и капрата натрия составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по  
15 меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей  
мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или  
по меньшей мере 95% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях  
усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и капрат  
натрия; SNAC составляет 50%-90% от общей массы композиции, аргинин или его  
20 соль составляет 1%-30% от общей массы композиции и капрат натрия составляет  
1%-30% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель  
всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и капрат натрия; SNAC  
составляет 20%-50% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет  
10%-35% от общей массы композиции, и капрат натрия составляет 15%-40% от  
25 общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания  
представляет собой SNAC, аргинин или его соль и капрат натрия; SNAC составляет  
50%-70% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 10%-35% от  
общей массы композиции, и капрат натрия составляет 10%-35% от общей массы  
композиции.

30 В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC,  
аргинин или его соль и лейцин или его соль, и общая масса SNAC, аргинина или его  
соли и лейцина или его соли составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере  
55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по  
меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей  
35 мере 90% или по меньшей мере 95% от общей массы композиции. В некоторых

воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и лейцин или его соль; SNAC составляет 50%-90% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 1%-30% от общей массы композиции, и лейцин или его соль составляет 1%-30% от общей массы композиции. В  
5 некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и лейцин или его соль; SNAC составляет 20%-50% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 10%-35% от общей массы композиции и лейцин или его соль составляет 15%-40% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин  
10 или его соль и лейцин или его соль; SNAC составляет 50%-70% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 10%-35% от общей массы композиции, и лейцин или его соль составляет 10%-35% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и лизин или его соль, и общая масса SNAC, аргинина или его соли и лизина или его соли составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от общей массы композиции. В некоторых  
15 воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и лизин или его соль; SNAC составляет 50%-90% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 1%-30% от общей массы композиции, и лизин или его соль составляет 1%-30% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его  
20 соль и лизин или его соль; SNAC составляет 20%-50% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 10%-35% от общей массы композиции, и лизин или его соль составляет 15%-40% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и лизин или его соль; SNAC составляет 50%-70% от общей массы композиции,  
25 аргинин или его соль составляет 10%-35% от общей массы композиции и лизин или его соль составляет 10%-35% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и каприлат натрия; общая масса SNAC, аргинина или его соли и каприлата натрия составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по  
35 меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или

по меньшей мере 95% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и каприлат натрия; SNAC составляет 50%-90% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 1%-30% от общей массы композиции и каприлат натрия составляет 1%-30% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и каприлат натрия; SNAC составляет 20%-50% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 15%-40% от общей массы композиции и каприлат натрия составляет 10%-35% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и каприлат натрия; SNAC составляет 50%-70% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 10%-35% от общей массы композиции и каприлат натрия составляет 10%-35% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях аналог GLP-1 или его фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир составляет 0,1%-30%, 1%-20%, 1%-10% или 1%-5% от общей массы композиции.

В некоторых воплощениях в случае аналога GLP-1 общей формулы (I)  $X_1$  представляет собой Tyr или His;  $X_2$  представляет собой Aib или D-Ala;  $X_{10}$  представляет собой Val или Tyr;  $X_{12}$  представляет собой Ser или Ile;  $X_{13}$  представляет собой Tyr или Ala;  $X_{14}$  представляет собой Leu или Nle;  $X_{15}$  представляет собой Asp или Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg, Glu, Gly, Lys или Aib;  $X_{17}$  представляет собой Glu, Ile или Gln;  $X_{18}$  представляет собой Ala, Aib или His;  $X_{19}$  представляет собой Ala, Aib или Gln;  $X_{20}$  представляет собой Gln, Glu или Lys;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Ala, Asn или Gln;  $X_{27}$  представляет собой Val или Leu;  $X_{28}$  представляет собой Arg или Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly или Gln;  $X_{30}$  представляет собой Gly или Lys.

В некоторых воплощениях  $X_1$  представляет собой Tyr или His;  $X_2$  представляет собой Aib или D-Ala;  $X_{10}$  представляет собой Val, Tyr или  $Y_1$ ;  $X_{12}$  представляет собой Ser, Ile или  $Y_1$ ;  $X_{13}$  представляет собой Tyr, Ala, или  $Y_1$ ;  $X_{14}$  представляет собой Leu, Nle или  $Y_1$ ;  $X_{15}$  представляет собой Asp или Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg, Glu, Gly, Lys, Aib или  $Y_1$ ;  $X_{17}$  представляет собой Glu, Ile, Gln или  $Y_1$ ;  $X_{18}$  представляет собой Ala, Aib или His;  $X_{19}$  представляет собой Ala, Aib или Gln;  $X_{20}$  представляет собой Gln, Glu или Lys;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Ala, Asn или Gln;  $X_{27}$  представляет собой Val или Leu;  $X_{28}$  представляет собой Arg или Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly или Gln;  $X_{30}$  представляет собой Gly или Lys;  $Y_1$  представляет собой замещенный остаток Lys,

Orn, Dap, Dab или Cys, например, модифицированная группа находится на боковой цепи остатка Lys, Orn, Dap, Dab или Cys.

В некоторых воплощениях  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab, или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;  
 5 где: a представляет собой целое число 1-3 (может представлять собой 1, 2 или 3); b равно 1 или 2; c представляет собой целое число 10-30 (может представлять собой 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30).

В некоторых воплощениях  $X_1$  представляет собой Tyr;  $X_2$  представляет собой Aib;  $X_{10}$  представляет собой Tyr;  $X_{12}$  представляет собой Ile;  $X_{13}$  представляет собой Tyr;  $X_{14}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $X_{15}$  представляет собой Asp или Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg или Lys;  $X_{17}$  представляет собой Ile;  $X_{18}$  представляет собой Ala;  $X_{19}$  представляет собой Ala;  $X_{20}$  представляет собой Gln;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Asn;  $X_{27}$  представляет собой Ile или Leu;  
 10  $X_{28}$  представляет собой Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly;  $X_{30}$  представляет собой Gly;  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab или Cys с боковой цепью, соединенной с заместителем формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ; a представляет собой целое число 1-3; b равно 1 или 2; c представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях  $X_1$  представляет собой Tyr;  $X_2$  представляет собой Aib;  $X_{10}$  представляет собой Tyr;  $X_{12}$  представляет собой Ile;  $X_{13}$  представляет собой Tyr;  $X_{14}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $X_{15}$  представляет собой Asp или Glu;  $X_{16}$  представляет собой Lys;  $X_{17}$  представляет собой Ile;  $X_{18}$  представляет собой Ala;  $X_{19}$  представляет собой Ala;  $X_{20}$  представляет собой Gln;  $X_{23}$  представляет собой Val;  
 25  $X_{24}$  представляет собой Asn;  $X_{27}$  представляет собой Leu;  $X_{28}$  представляет собой Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly;  $X_{30}$  представляет собой Gly;  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ; a представляет собой целое число 1-3; b равно 1 или 2; c представляет собой 10-30.

В некоторых воплощениях  $X_1$  представляет собой Tyr;  $X_2$  представляет собой Aib или D-Ala;  $X_{10}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $X_{12}$  представляет собой Ile;  $X_{13}$  представляет собой Tyr;  $X_{14}$  представляет собой Leu или Nle;  $X_{15}$  представляет собой Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg или Lys;  $X_{17}$  представляет собой Ile;  $X_{18}$  представляет собой Ala;  $X_{19}$  представляет собой Ala;  $X_{20}$  представляет собой Gln или Lys;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Asn или Gln;  $X_{27}$

представляет собой Ile или Leu;  $X_{28}$  представляет собой Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly;  $X_{30}$  представляет собой Gly;  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab, или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ , где a представляет собой целое число 1-3, b равно 1 или 2, и c представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях  $X_1$  представляет собой Тур;  $X_2$  представляет собой Aib или D-Ala;  $X_{10}$  представляет собой Тур;  $X_{12}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $X_{13}$  представляет собой Тур;  $X_{14}$  представляет собой Leu или Nle;  $X_{15}$  представляет собой Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg или Lys;  $X_{17}$  представляет собой Ile;  $X_{18}$  представляет собой Ala;  $X_{19}$  представляет собой Ala;  $X_{20}$  представляет собой Gln или Lys;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Asn или Gln;  $X_{27}$  представляет собой Ile или Leu;  $X_{28}$  представляет собой Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly;  $X_{30}$  представляет собой Gly;  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab или Cys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ , где a представляет собой целое число 1-3, b равно 1 или 2, и c представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях  $X_1$  представляет собой Тур;  $X_2$  представляет собой Aib или D-Ala;  $X_{10}$  представляет собой Тур;  $X_{12}$  представляет собой Ile;  $X_{13}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $X_{14}$  представляет собой Leu или Nle;  $X_{15}$  представляет собой Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg или Lys;  $X_{17}$  представляет собой Ile;  $X_{18}$  представляет собой Ala;  $X_{19}$  представляет собой Ala;  $X_{20}$  представляет собой Gln или Lys;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Asn или Gln;  $X_{27}$  представляет собой Ile или Leu;  $X_{28}$  представляет собой Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly;  $X_{30}$  представляет собой Gly;  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab, или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ , где a представляет собой целое число 1-3, b равно 1 или 2, и c представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях  $X_1$  представляет собой Тур;  $X_2$  представляет собой Aib или D-Ala;  $X_{10}$  представляет собой Тур;  $X_{12}$  представляет собой Ile;  $X_{13}$  представляет собой Тур;  $X_{14}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $X_{15}$  представляет собой Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg или Lys;  $X_{17}$  представляет собой Ile;  $X_{18}$  представляет собой Ala;  $X_{19}$  представляет собой Ala;  $X_{20}$  представляет собой Gln или Lys;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Asn или Gln;  $X_{27}$

представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly; Y<sub>1</sub> представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab, или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ , где a представляет собой целое число 1-3, b равно 1 или 2, и c представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Y<sub>1</sub>; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly; Y<sub>1</sub> представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ ; a представляет собой целое число 1-3; b равно 1 или 2; c представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Leu или Nle; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Y<sub>1</sub>; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly; Y<sub>1</sub> представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab, или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ , где a представляет собой целое число 1-3, b равно 1 или 2, и c представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Leu или Nle; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Y<sub>1</sub>; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой

Gly;  $X_{30}$  представляет собой Gly;  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab, или Cys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ , где  $a$  представляет собой целое число 1-3,  $b$  равно 1 или 2, и  $c$  представляет собой целое  
5 число 10-30.

В некоторых воплощениях  $X_{10}$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$ ,  $X_{14}$ ,  $X_{16}$  и  $X_{17}$  каждый независимо выбран из  $Y_1$ , где  $Y_1$  представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab или Cys с заместителем на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;  $a$   
10 представляет собой целое число 1-3;  $b$  равно 1 или 2;  $c$  представляет собой целое число 10-30.

В некоторых воплощениях  $a$  равно 2,  $b$  равно 1 или 2, и  $c$  представляет собой целое число 16-20 (например,  $c$  представляет собой 16, 17, 18, 19 или 20).

В некоторых воплощениях  $a$  равно 2,  $b$  равно 1 или 2, и  $c$  представляет собой  
15 16, 18 или 20.

В некоторых воплощениях  $X_{10}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $Y_1$  представляет собой Lys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;  $a$  равно 2;  $b$  равно 1 или 2;  $c$  представляет собой 16 или 18.

В некоторых воплощениях  $X_{12}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $Y_1$  представляет собой Lys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;  $a$  равно 2;  $b$  равно 1 или 2;  $c$  представляет собой 16 или 18.

В некоторых воплощениях  $X_{13}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $Y_1$  представляет собой Lys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;  $a$  равно 2;  $b$  равно 1 или 2;  $c$  представляет собой 16 или 18.

В некоторых воплощениях  $X_{14}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $Y_1$  представляет собой Lys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;  $a$  равно 2;  $b$  равно 1 или 2;  $c$  представляет собой 16 или 18.

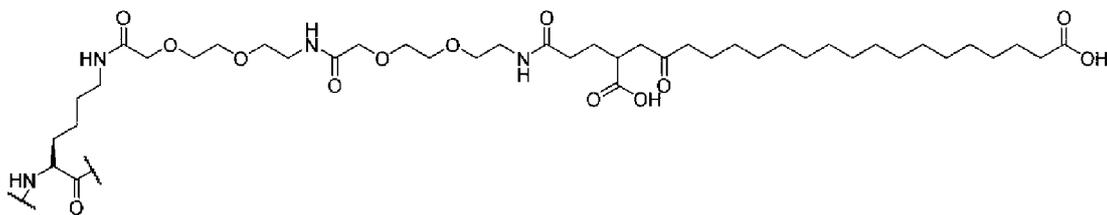
В некоторых воплощениях  $X_{16}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $Y_1$  представляет собой Lys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;  $a$  равно 2;  $b$  равно 1  
35 или 2;  $c$  представляет собой 16 или 18.

В некоторых воплощениях  $X_{17}$  представляет собой  $Y_1$ ;  $Y_1$  представляет собой Lys с заместителем на боковой цепи, причем заместитель имеет структуру формулы  $\{[2-(2\text{-амино-этокси-этокси-ацетил})_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}]\}$ ; а равно 2; b равно 1 или 2; c представляет собой 16 или 18.

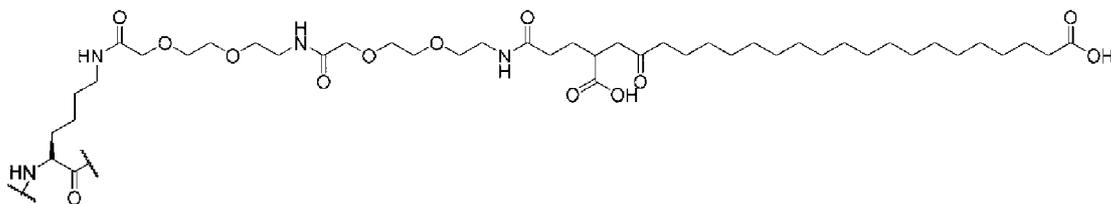
5 В некоторых воплощениях аминогруппа боковой цепи остатка Lys в  $Y_1$  ковалентно связана с заместителем в результате образования амидной связи.

В некоторых воплощениях  $Y_1$  представляет собой  $K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{18}\text{-OH})$  или  $K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{20}\text{-OH})$ , где  $K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{18}\text{-OH})$  имеет структуру, показанную ниже:

10

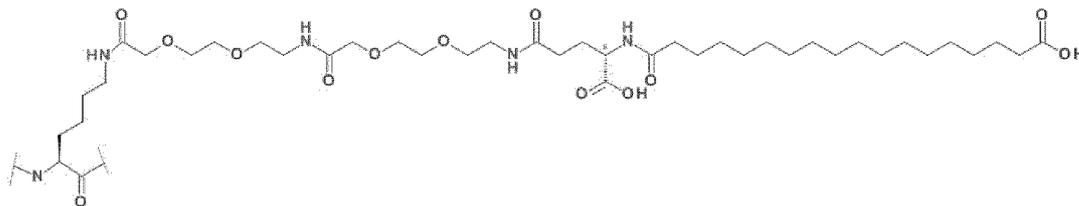


и  $K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{20}\text{-OH})$  имеет структуру, показанную ниже:



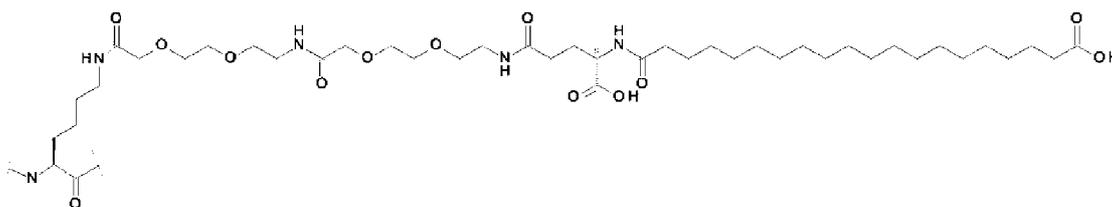
15 В некоторых воплощениях  $Y_1$  представляет собой  $K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{18}\text{-OH})$  или  $K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{20}\text{-OH})$ , где:

$K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{18}\text{-OH})$  имеет структуру, показанную ниже:



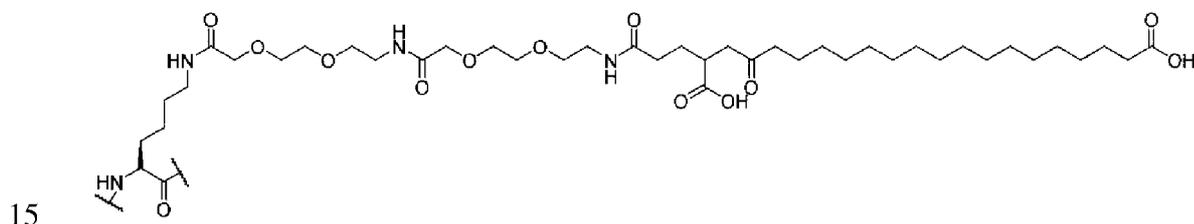
и

20  $K(-\text{OEG-OEG-}\gamma\text{Glu-C}_{20}\text{-OH})$  имеет структуру, показанную ниже:

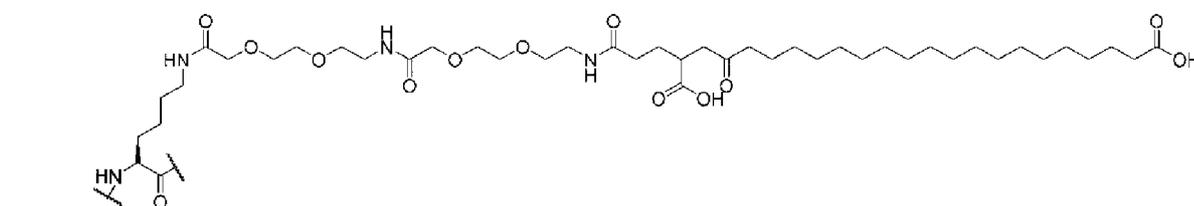


В некоторых воплощениях в  $Y_1$   $\epsilon$ -аминогруппа остатка Lys ковалентно соединена с заместителем амидной связью, и  $\alpha$ -аминогруппа остатка Lys соединена с пептидной цепью.

В некоторых воплощениях  $X_1$  выбран из Tyr;  $X_2$  выбран из Aib;  $X_{10}$  выбран из Tyr;  $X_{12}$  выбран из Ile;  $X_{13}$  выбран из Tyr;  $X_{14}$  выбран из  $Y_1$ ;  $X_{15}$  выбран из группы, состоящей из Asp и Glu;  $X_{16}$  выбран из группы, состоящей из Arg и Lys;  $X_{17}$  выбран из Ile;  $X_{18}$  выбран из группы Ala;  $X_{19}$  выбран из Ala;  $X_{20}$  выбран из Gln;  $X_{23}$  выбран из Ile или Val;  $X_{24}$  выбран из Asp;  $X_{27}$  выбран из группы, состоящей из Ile и Leu;  $X_{28}$  выбран из Ala;  $X_{29}$  выбран из Gly;  $X_{30}$  выбран из Gly;  $Y_1$  представляет собой K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>18</sub>-OH) или K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH), где K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>18</sub>-OH) имеет структуру, показанную ниже:



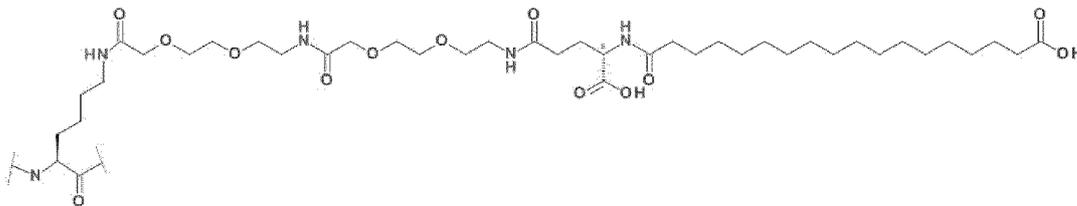
и K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH) имеет структуру, показанную ниже:



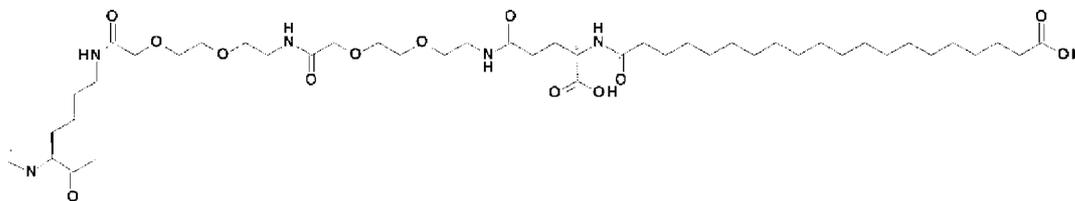
В некоторых воплощениях  $X_1$  выбран из Tyr;  $X_2$  выбран из Aib;  $X_{10}$  выбран из Tyr;  $X_{12}$  выбран из Ile;  $X_{13}$  выбран из Tyr;  $X_{14}$  выбран из  $Y_1$ ;  $X_{15}$  выбран из группы, состоящей из Asp и Glu;  $X_{16}$  выбран из группы, состоящей из Arg и Lys;  $X_{17}$  выбран из Ile;  $X_{18}$  выбран из Ala;  $X_{19}$  выбран из Ala;  $X_{20}$  выбран из Gln;  $X_{23}$  выбран из Ile или Val;

X<sub>24</sub> выбран из Asp; X<sub>27</sub> выбран из группы, состоящей из Ile и Leu; X<sub>28</sub> выбран из Ala; X<sub>29</sub> выбран из Gly; X<sub>30</sub> выбран из Gly; Y<sub>1</sub> представляет собой K(-OEG-OEG-γGlu-C<sub>18</sub>-OH) или K(-OEG-OEG-γGlu-C<sub>20</sub>-OH), где K(-OEG-OEG-γGlu-C<sub>18</sub>-OH) имеет структуру, показанную ниже:

5



и K(-OEG-OEG-γGlu-C<sub>20</sub>-OH) имеет структуру, показанную ниже:



10

В некоторых воплощениях настоящего раскрытия аналог GLP-1 представлен общей формулой (II) (SEQ ID NO: 20):

H-YAibEGTFTSDYSIYX<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>IAAQEFX<sub>23</sub>NWLX<sub>27</sub>AGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (II),  
 где X<sub>14</sub> представляет собой K или L, X<sub>15</sub> представляет собой D или E, X<sub>16</sub>  
 15 представляет собой K или R, X<sub>23</sub> представляет собой V или I, и X<sub>27</sub> представляет собой I или L.

В некоторых воплощениях настоящего раскрытия аналог GLP-1 выбран из группы, состоящей из следующих соединений под номером 1 - 18:

	SEQ ID NO	Последовательность
20	1	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	2	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	3	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	4	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	5	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
25	6	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	7	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	8	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	9	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>

	10	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	11	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	12	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	13	H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
5	14	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	15	H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	16	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	17	H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	18	H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub> .

10 В некоторых воплощениях настоящего раскрытия аналог GLP-1 выбран из группы, состоящей из следующих соединений, пронумерованных 1# - 18#:

	№	Последовательности
	1#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
15	2#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	3#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	4#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
20	5#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	6#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
25	7#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	8#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	9#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
30	10#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
	11#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C <sub>20</sub> -OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>

12# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

13# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

5 14# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

15# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

10 16# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

17# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

18# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C<sub>20</sub>-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>.

15 В некоторых воплощениях аналог GLP-1 по настоящему раскрытию выбран из группы, состоящей из соединений, показанных как 7#, 12#, 13#, 14#, 15#, 16#, 17#, и 18 # на Фиг. 3.

20 В некоторых воплощениях аналог GLP-1 по настоящему раскрытию представляет собой амфотерное соединение, и его фармацевтически приемлемые соли включают соли, образованные в результате взаимодействия с ним кислотного или щелочного соединения. В некоторых воплощениях кислотное соединение выбрано из группы, состоящей из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, *p*-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, *p*-бромфенилсульфоновой кислоты, карбоновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты и уксусной кислоты. Щелочное соединение

25 выбрано из группы, состоящей из гидроксидов, карбоната и бикарбоната аммония, щелочного или щелочно-земельного металла, как например, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида аммония, карбоната натрия и карбоната калия.

30 В некоторых воплощениях С-конец аналога GLP-1 имеет карбоксильную защитную группу. В некоторых воплощениях амид или сложный эфир образован на С-конце аналога GLP-1. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (a), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, и *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат;

5 композиция (b), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и каприлат натрия;

композиция (c), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, и аминокислоту или ее соль (такую как одна или  
10 более из гистидина, аргинина, лейцина и лизина или их солей);

композиция (d), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и  $\beta$ -циклодекстрин;

композиция (e), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или  
15 его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, и каприлат натрия;

композиция (f), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль и каприлат натрия;

композиция (g), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или  
20 его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и гистидин или его соль;

композиция (h), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и аргинин или его соль;

композиция (i), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или  
25 его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, и лейцин или его соль;

композиция (j), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, и лизин или его соль; и  
30

композиция (k), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, и каприлат натрия.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему  
35 раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (a1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и по меньшей мере 50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата;

5 композиция (b1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75% каприлата натрия;

10 композиция (c1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75% аминокислоты (например, одной или более из гистидина, аргинина, лейцина и лизина или их солей);

15 композиция (d1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75%  $\beta$ -циклодекстрина;

20 композиция (e1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и по меньшей мере 50% капрата натрия;

25 композиция (f1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-60% аргинина или его соли и 1%-50% капрата натрия;

30 композиция (g1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-75% аргинина или его соли;

35 композиция (h1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% лейцина или его соли;

композиция (i1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% лизина или его соли; и

5

композиция (j1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% каприлата натрия.

10

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (a2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и по меньшей мере 70%, например, по меньшей мере 90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата;

15

композиция (b2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и по меньшей мере 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-10% каприлата натрия;

20

композиция (b3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-45% каприлата натрия;

25

композиция (b4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-75% или 40%-75% каприлата натрия;

композиция (c2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-10% или 1%-20% аргинина или его соли;

30

композиция (c3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-45% аргинина или его соли;

35

композиция (с4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-75% или 40-75% аргинина или его соли;

5 композиция (с5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-25% аргинина или его соли;

10 композиция (d2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-10% или 1%-20%  $\beta$ -циклодекстрина;

15 композиция (d3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-45%  $\beta$ -циклодекстрина;

20 композиция (d4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-75% или 40%-75%  $\beta$ -циклодекстрина; и

композиция (e2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и 70%-80% капрата натрия;

25 композиция (f1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли и 1%-30% капрата натрия;

30 композиция (f2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли и 15%-40% капрата натрия;

35 композиция (f3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли и 10%-35% капрата натрия;

композиция (g1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли и 1%-30% лейцина или его соли.

композиция (g2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли и 15%-40% лейцина или его соли.

композиция (g3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли и 10%-35% лейцина или его соли;

композиция (h1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли и 1%-30% лизина или его соли;

композиция (h2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли и 15%-40% лизина или его соли;

композиция (h3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли и 10%-35% лизина или его соли;

композиция (i1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% N-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли и 1%-30% каприлата натрия;

5 композиция (i2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 15%-40% аргинина или его соли и 10%-35% каприлата натрия; и

10 композиция (i3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли и 10%-35% каприлата натрия.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию дополнительно содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из наполнителя, связующего, разрыхлителя, смазывающего вещества, глиданта, покрывающего агента и ингибитора протеазы.

В некоторых воплощениях наполнитель необязательно функционирует как наполнитель в композиции по настоящему изобретению; связующее не обязательно функционирует как связующее в композиции по настоящему раскрытию; разрыхлитель не обязательно функционирует как разрыхлитель в композиции по настоящему раскрытию; смазывающее вещество не обязательно функционирует как смазывающее вещество в композиции по настоящему раскрытию; глидант не обязательно функционирует как глидант в композиции по настоящему раскрытию; покрывающий агент не обязательно функционирует как покрывающий агент в композиции по настоящему раскрытию; ингибитор протеазы не обязательно действует как ингибитор протеазы в композиции.

В некоторых воплощениях наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу, маннит, лактозу, прежелатинизированный крахмал, гидрофосфат кальция, сорбит или любые их смеси, но не ограничивается ими.

30 В некоторых воплощениях связующее включает повидон и его гомолог, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и ее гомолог или любые их смеси, но не ограничивается ими.

35 В некоторых воплощениях разрыхлитель включает микрокристаллическую целлюлозу, альгиновую кислоту, альгинат, калия полакрилин, гидрофосфат кальция, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмалгликолят натрия, кросповидон, порошковую

целлюлозу и производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и кроскармеллоза натрия, но не ограничивается ими.

5 В некоторых воплощениях смазывающее вещество включает стеарат магния, глицерилбегенат, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеарат кальция, тальк, карнаубский воск и их любые смеси, но не ограничивается ими.

10 В некоторых воплощениях глидант выбран из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния и талька.

В некоторых воплощениях покрывающий агент включает водорастворимые полимеры, не растворимые в воде полимеры, растворимые в желудке полимеры и кишечнорастворимые полимеры, но не ограничивается ими. Водорастворимые полимеры включают природные полимеры или полисахариды и их производные, такие как порошок аравийской камеди, желатин, пуллулан, декстрин, карбоксиметилкрахмал натрия и альгинат натрия; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; и водорастворимые винилпроизводные, такие как поливинилпирролидон и поливиниловый спирт. Нерастворимые в воде полимеры включают, например, этилцеллюлозу (водная дисперсия этилцеллюлозы (например, торговое наименование: AQUACOAT, изготовлен FMC), полимер винилацетата (например, торговое наименование: Kollicoat SR30D изготовлен BASF), сополимер

15

20

25

30

35

аминоалкилметакрилата (в частности, его водная дисперсия (дисперсия сополимера аммония метакрилата) (например, торговые наименования: EUDRAGITRL30D и EUDRAGITRS30D, изготовлены EVONIC)), и дисперсию сополимера этилакрилат-метилметакрилата (например, торговое наименование: EUDRAGITNE30D, изготовлен EVONIC). Растворимые в желудке полимеры включают

аминоацетальные соединения, такие как диэтиламиноацетат поливинилацетата (например, торговое наименование: AEA, изготовлен корпорацией Mitsubishi-KagakuFoods), сополимер аминоалкилметакрилата E (например, торговое наименование: EUDRAGITE, изготовлен EVONIC) и их смесь. Растворимые в кишечнике полимеры включают растворимые в кишечнике сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетат пропионат целлюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (фталат

гипромеллозы), фталат гидроксиметилэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлоза, ацетат целлюлозы и фталат; и кишечнорастворимые сополимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты LD (например, торговое наименование: EUDRAGITL30D-55, изготовлен EVONIC; торговое наименование: POLYQUIDPA30, изготовлен Sanyo Chemical Industries, Ltd.; торговое наименование: KollicoatMAE30DP, изготовлен BASF; торговое наименование: Acryl-Eze, № партии: 93O18508, изготовлен Colorcon), сополимер метакриловой кислоты L (например, торговое наименование: EUDRAGITL, изготовлен EVONIC) и сополимер метакриловой кислоты S (например, торговые наименования: EUDRAGITS100 и EUDRAGITFS30D, изготовлены EVONIC).

В некоторых воплощениях покрывающий агент выбран из одного или более следующих соединений: карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, сополимер метакриловой кислоты и смолы и этилцеллюлоза.

В некоторых воплощениях ингибитор протеазы включает фенолметилсульфонилфторид (PSMF – от англ. phenylmethylsulfonyl fluoride), ингибитор соевого трипсина, ингибитор соевого трипсина-химотрипсина, колицин, ингибитор трипсина подсолнечника, лейпептин, лимонную кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту, гликохолат натрия и 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонилфторид гидрохлорид, но не ограничивается ими.

В некоторых воплощениях композиция, в расчете на общую массу композиции, содержит 10%-30% или 15%-45% наполнителя, 1%-5% связующего, 0,5%-5% глиданта, 0,5%-5% смазывающего вещества и/или 10%-30% ингибитора протеаз.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (i), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и один или более из наполнителя, связующего и смазывающего вещества;

композиция (ii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, каприлат натрия, глидант и смазывающее вещество;

композиция (iii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аминокислоту (например, одну или более из гистидина, лейцина и лизина или их солей, как например, аргинин или его соль), глидант и смазывающее вещество;

композиция (iv), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат,  $\beta$ -циклодекстрин, глидант и смазывающее вещество;

композиция (v), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, капрат натрия и ингибитор протеазы;

композиция (vi), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, капрат натрия, глидант и смазывающее вещество;

композиция (vii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лейцин или его соль, глидант и смазывающее вещество;

композиция (viii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лизин или его соль, глидант и смазывающее вещество;

композиция (ix), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, глидант, смазывающее вещество, наполнитель и/или связующее;

композиция (x), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, каприлат натрия, глидант и смазывающее вещество;

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (i-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприлат, и одно или более из следующих соединений: микрокристаллическая целлюлоза, повидон и стеарат магния;

5 композиция (ii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, каприлат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

10 композиция (iii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аминокислоту (например, одну или более из гистидина, аргинина, лейцина и лизина или их солей, как например, аргинин или его соль), коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

15 композиция (iv-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат β-циклодекстрин, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

композиция (v-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, каприлат натрия и PMSF (от англ. phenilmethylsulfonyl fluoride – фенилметилсульфонилфторид);

20 композиция (vi-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, каприлат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

25 композиция (vii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лейцин или его соль, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

30 композиция (viii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лизин или его соль, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

композиция (ix-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, сорбит, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

35 композиция (ix-2), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, сорбит, повидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

композиция (ix-3), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, сорбит, гидроксипропилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния; и

композиция (x-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, каприлат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (i-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-80% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% наполнителя, примерно 2% связующего и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (i-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, по меньшей мере 90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (ii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (ii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (ii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (iii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% или 1%-20% аргинина, 1%-1,5% глицерина, и 0,5%-5% смазывающего вещества;

5

композиция (iii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45% аргинина, 1%-1,5% глицерина, и 0,5%-5% смазывающего вещества;

10

композиция (iii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% аргинина, 1%-1,5% глицерина и 0,5%-5% смазывающего вещества;

15

композиция (iii-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-25% аргинина, 1%-1,5% глицерина и 0,5%-5% смазывающего вещества;

20

композиция (iv-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% или 1%-20%  $\beta$ -циклодекстрина, 1%-1,5% глицерина и 0,5%-5% смазывающего вещества;

25

композиция (iv-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45%  $\beta$ -циклодекстрина, 1%-1,5% глицерина и 0,5%-5% смазывающего вещества;

30

композиция (iv-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75%  $\beta$ -циклодекстрина, 1%-1,5% глицерина и 0,5%-5% смазывающего вещества;

35

композиция (v-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-2% или 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-80% капрата натрия и 15%-25% ингибитора протеазы;

5 композиция (v-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 65%-80% капрата натрия и 15%-30% ингибитора протеазы;

10 композиция (vi-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% капрата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

15 композиция (vi-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 15%-40% аргинина или его соли, 10%-35% капрата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

20 композиция (vi-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% капрата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

25 композиция (vii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% лейцина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

30 композиция (vii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 15%-40% лейцина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

35 композиция (vii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% лейцина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

5 композиция (viii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% лизина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

10 композиция (viii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 15%-40% лизина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

15 композиция (viii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% лизина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

20 композиция (ix-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-25% аргинина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества, 1%-20% наполнителя и/или 0,5%-5% связующего;

25 композиция (ix-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-40% аргинина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества, 5%-35% наполнителя и/или 0,5%-5% связующего;

30 композиция (ix-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% аргинина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества, 1%-40% наполнителя и/или 0,5%-5% связующего;

35

композиция (x-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% каприлата натрия и 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (x-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 15%-40% аргинина или его соли, 5%-30% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (x-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (i-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-80% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% микрокристаллической целлюлозы, 2% повидона и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (i-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, по меньшей мере 90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (ii-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% каприлата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (ii-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45% каприлата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (ii-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% каприлата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (iii-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% или 1%-20% аргинина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (iii-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45% аргинина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (iii-8), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% аргинина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (iii-9), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-25% аргинина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (iv-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% или 1%-20% β-циклодекстрина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (iv-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45% или 50%-85% β-циклодекстрина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (iv-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% β-циклодекстрина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния; и

композиция (v-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-2% соединения, например, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-80% капрата натрия и 15%-25% PMSF.

композиция (v-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, например, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 65%-80% капрата натрия и 15%-30% PMSF;

композиция (vi-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% капрата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния.

композиция (vi-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 15%-40% аргинина или его соли, 10%-35% капрата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния.

композиция (vi-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% капрата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (vii-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% лейцина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (vii-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 15%-40% лейцина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (vii-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% лейцина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (viii-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 1%-30% лизина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (viii-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 15%-40% лизина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (viii-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% лизина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (ix-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-25% аргинина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния и 1%-20% сорбита;

композиция (ix-8), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его

фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-40% аргинина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния и 5%-35% сорбита;

5 композиция (ix-9), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% аргинина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния и 1%-40% сорбита;

10 композиция (ix-10), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-25% аргинина или его соли, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния, 1%-20% сорбита и 0,5%-5% повидона или гидроксипропилцеллюлозы.

15 композиция (ix-11), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-40% аргинина, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния, 0,5%-5% стеарата магния, 5%-35% сорбита и 0,5%-5% повидона  
20 или гидроксипропилцеллюлозы.

композиция (ix-12), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% аргинина, 1%-1,5% коллоидного  
25 диоксида кремния, 0,5%-5% стеарата магния, 1%-40% сорбита и 0,5%-5% повидона или гидроксипропилцеллюлозы; и

композиция (x-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-30% аргинина или его соли, 1%-30%  
30 каприлата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

композиция (x-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 15%-40% аргинина или его соли, 10%-35%

каприлата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

5 композиция (х-7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% каприлата натрия, 1%-1,5% коллоидного диоксида кремния и 0,5%-5% стеарата магния;

10 В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-2% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 75% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% микрокристаллической  
15 целлюлозы, примерно 2% повидона и примерно 0,5% или примерно 2,5% стеарата магния;

композиция (2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 3%-3,5%, соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 94%-95% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и примерно 2,5% стеарата магния;

композиция (3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 8% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 80% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 9% каприлата натрия, примерно 1%  
25 коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

композиция (4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1%  
30 коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

композиция (5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 1,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно  
35 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

композиция (6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

5

композиция (7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

10

композиция (8), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 5,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 80%-85% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

15

композиция (9), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 15% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 70%-75% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 8%-10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

20

композиция (10), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 10% аргинина или его соли, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% стеарата магния;

25

композиция (11), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 60% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 35% аргинина или его соли, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1% стеарата магния;

30

композиция (12), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 45% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 50% аргинина или его соли, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1% стеарата магния;

35

композиция (13), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 75% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 18% аргинина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (14), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 2%-5% или 5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 58% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 35% аргинина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (15), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% гистидина или его соли, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% стеарата магния;

композиция (16), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10%  $\beta$ -циклодекстрина, примерно 0,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

композиция (17), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 1,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 80% капрата натрия и примерно 20% PMSF;

композиция (18), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 28% аргинина или его соли, примерно 20% капрата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (19), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 19% аргинина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (20), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 58% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 23% аргинина или его соли, примерно 12% капрата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (21), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 19% аргинина или его соли, примерно 28% лейцина, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (22), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 19% аргинина или его соли, примерно 28% лизина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (23), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2%-4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 28% аргинина или его соли, примерно 20% сорбита, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (24), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 45% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% аргинина или его соли, примерно 28% сорбита, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (25), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% аргинина или его соли, примерно 25% сорбита, примерно 1,5% повидона или гидроксипропилцеллюлозы, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния; и

композиция (26), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 28% аргинина или его соли, примерно 20% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию по настоящему раскрытию вводят перорально.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию представляет собой порошок, гранулу, таблетку, капсулу или лиофилизированный состав.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию представляет собой таблетку или капсулу.

В некоторых воплощениях капсула представляет собой состав с немедленным высвобождением или состав с кишечнорастворимой оболочкой.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию находится в форме таблетки.

В некоторых воплощениях масса таблетки составляет от 100 мг до 1000 мг, как например, от 100 мг до 800 мг, от 100 мг до 600 мг или от 100 мг до 300 мг. В некоторых воплощениях масса таблетки составляет 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг или 600 мг.

В некоторых воплощениях упомянутая выше фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию имеет хорошие характеристики растворения.

В некоторых воплощениях тестирование растворения проводят при 50 об./мин. с использованием фосфатного буфера (pH 6,8), содержащего 0,1% Tween 80, в качестве среды для растворения, и растворение агониста GLP-1 и/или усилителя всасывания в фармацевтической композиции по настоящему раскрытию за 15 мин составляет 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, 98% или больше или 99% или больше.

В некоторых воплощениях тестирование растворения проводят при 50 об./мин. с использованием фосфатного буфера (pH 6,8), содержащего 0,1% Tween 80, в качестве среды для растворения, и растворение агониста GLP-1 и/или усилителя всасывания в фармацевтической композиции по настоящему раскрытию за 30 мин составляет 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше, 98% или больше или 99% или больше.

В некоторых воплощениях в упомянутой выше фармацевтической композиции по настоящему раскрытию растворение активного ингредиента по существу соответствует растворению усилителя всасывания SNAC.

5 В некоторых воплощениях упомянутая выше фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию оказывает хорошее воздействие *in vivo* и/или обладает пероральной биодоступностью. Например, воздействие *in vivo* и/или пероральная биодоступность лучше, чем или эквивалента воздействию *in vivo* и пероральной биодоступности LY3298176.

10 В некоторых воплощениях упомянутая выше фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию обладает хорошей стабильностью.

В некоторых воплощениях в фармацевтической композиции по настоящему раскрытию общее содержание примесей составляет не более чем 10,0%, например, не больше чем 9,0%, 8,0%, 7,0%, 6,0%, 5,0%, 4,0%, 3,0% или 2,0%, после того, как фармацевтическую композицию хранят при 40°C/RH75% на протяжении 2 месяцев.

15 В некоторых воплощениях в фармацевтической композиции по настоящему раскрытию общее содержание примесей составляет не более чем 6,0%, например, не более чем 5,5%, 5,0%, 4,5%, 4,0%, 3,5%, 3,0%, 2,5%, 2,0%, 1,5% или 1,0%, после того, как фармацевтическую композицию хранят при 25°C/RH60% на протяжении 2 месяцев.

20 В некоторых воплощениях в фармацевтической композиции по настоящему раскрытию общее содержание примесей составляет не более чем 6,0%, например, не более чем 5,5%, 5,0%, 4,5%, 4,0%, 3,5%, 3,0%, 2,5%, 2,0%, 1,5% или 1,0%, после того, как фармацевтическая композиция хранится при 5±3°C на протяжении 1 месяца.

25 Согласно настоящему раскрытию дополнительно предложен способ получения любой из упомянутых выше фармацевтических композиций, который включает стадию смешивания аналога GLP-1 или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира с усилителем всасывания.

30 В некоторых воплощениях способ включает стадию таблетирования, гранулирования или заполнения капсул.

В некоторых воплощениях способ включает стадию прямого прессования порошков, влажную грануляцию, сухую грануляцию или заполнение кишечнорастворимых оболочек капсул.

35 Согласно настоящему раскрытию предложено применение любой из упомянутых выше фармацевтических композиций для получения лекарственного средства для лечения инсулиннезависимого диабета, инсулинзависимого диабета,

ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, стеатоза печени, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, инсулинорезистентности, дислипидемии, ассоциированной с инсулинорезистентностью, и/или дислипидемии, ассоциированной с диабетом.

5           Аналог GLP-1, предложенный согласно настоящему раскрытию, синтезирован способом твердофазного синтеза. В качестве примера синтетический вектор представляет собой амидную смолу Ринка MBHA (Xi'an sunresin Tech Ltd.). Во время синтеза  $\alpha$ -аминогруппа используемого производного аминокислоты защищена (флуоренилметоксикарбонильной) группой Fmoc. В качестве примера, для боковой цепи аминокислоты следующие защитные группы выбраны в соответствии с различием функциональных групп: сульфгидрильная группа боковой цепи цистеина, аминогруппа боковых цепей аспарагина и глутамина и имидазолил боковой цепи гистидина защищены Trt (тритилом); гуанидильная группа боковой цепи аргинина защищена Pbf (2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил); индолил боковой цепи триптофана и аминогруппа боковой цепи лизина защищены Boc (*tert*-бутоксикарбонил); и карбоксильная группа боковых цепей аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты, гидроксильная группа боковой цепи треонина, фенольная группа боковой цепи тирозина и гидроксильная группа боковой цепи серина защищены *t*-Bu (*tert*-бутилом). В качестве примера во время синтеза карбоксильную группу C-концевого аминокислотного остатка полипептида сначала конденсируют с нерастворимой амидной полимерной смолой Ринка MBHA в форме амидной связи; затем, защитную группу Fmoc на  $\alpha$ -аминогруппе удаляют с использованием раствора *N,N*-диметилформамида (DMF - от англ. dimethylformamide), содержащего 20% 4-метилпиперидина; и затем твердофазную подложку конденсируют в избытке со следующим производным аминокислоты в полипептидной последовательности с образованием амидной связи с удлинением пептидной цепи. Процедуры «конденсация → промывка → снятие защиты → промывка → следующий раунд конденсации аминокислот» повторяли для обеспечения синтеза желательной длины полипептидной цепи; наконец, смешанный раствор трифторуксусной кислоты: воды: триизопропилсилана (в качестве примера, 90:5:5, об.:об.:об.) подвергают взаимодействию со смолой с отщеплением полипептида от твердофазной подложки, и полипептид осаждают с использованием замороженного метил-*tert*-бутилового эфира (5 объемов) с получением неочищенного твердого продукта аналога GLP-1. Неочищенный твердый продукт полипептида растворяют в растворе смеси ацетонитрил/вода, содержащем 0,1% трифторуксусную кислоту, и очищают и разделяют с

использованием колонки для обращенно-фазовой препаративной хроматографии C-18 с получением чистого продукта аналога GLP-1.

В соответствии с некоторыми воплощениями согласно настоящему раскрытию дополнительно предложен набор, в котором содержится:

- 5           - аналог GLP-1 или его фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир согласно настоящему раскрытию; и
- дополнительный терапевтический агент, выбранный из любого из или комбинации: средства против ожирения, противодиабетического средства, антигипертензивного средства и гиполипидемического средства; где каждый из
- 10           аналога GLP-1 или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира и дополнительного терапевтического средства помещают в отдельный контейнер. В некоторых воплощениях аналог GLP-1 или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир и дополнительное терапевтическое средство вводят субъекту отдельно или в комбинации (например, одновременно
- 15           или последовательно).

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На Фиг. 1 показан эффект соединения по настоящему раскрытию, оказываемый на степень изменения массы тела мышей с алиментарным

20           ожирением.

На Фиг. 2 показан эффект соединения по настоящему раскрытию, оказываемый на ежесуточное поглощение пищи у мышей с алиментарным ожирением.

На Фиг. 3 показаны структуры иллюстративных соединений по настоящему

25           раскрытию.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Для облегчения понимания настоящего раскрытия некоторые технические и научные термины конкретным образом определены ниже. Если конкретно не

30           определено иное в данном документе, все другие технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, которые обычно подразумеваются обычными специалистами в области, к которой принадлежит настоящее раскрытие.

Аминокислотные последовательности по настоящему раскрытию содержат

35           стандартные однобуквенные или трехбуквенные коды для двадцати аминокислот, и все аминокислотные остатки в настоящем раскрытии предпочтительно находятся в

L-конфигурации, если конкретно не указано иное. Кроме того, Aib относится к  $\alpha$ -аминоизомасляной кислоте, D-Ala относится к D-аланину, Orn относится к орнитину, Dap относится к 2,3-диаминопропионовой кислоте и Dab относится к 2,4-диаминомасляной кислоте.

5 Термин «агонист» определен как вещество, оказывающее активирующее действие на рецептор GLP-1 или на рецептор GIP.

Термин «двойной агонист GLP-1/GIP» относится к веществу или лиганду, который может активировать рецептор GLP-1 и рецептор GIP.

10 Термин «лечить», «осуществлять лечение» или «лечение» включает ингибирование, облегчение, остановку или обращение прогрессирования или тяжести существующего симптома или состояния.

15 Термин «природные аминокислоты» относится к 20 общепринятым аминокислотам, а именно, аланину (A), цистеину (C), аспарагиновой кислоте (D), глутаминовой кислоте (E), фенилаланину (F), глицину (G), гистидину (H), изолейцину (I), лизину (K), лейцину (L), метионину (M), аспарагину (N), пролину (P), глутамину (Q), аргинину (R), серину (S), треонину (T), валину (V), триптофану (W) и тирозину (Y).

20 Термин «неприродные аминокислоты» относится к аминокислотам, которые в природе не кодируются или не обнаружены в генетическом коде какого-либо организма. Например, неприродные аминокислоты могут быть полностью синтетическими соединениями. Примеры неприродных аминокислот включают гидроксипролин,  $\gamma$ -карбоксихлутаминовую кислоту, O-фосфосерин, азетидинкарбоновую кислоту, 2-аминоадипиновую кислоту, 3-аминоадипиновую кислоту,  $\beta$ -аланин, аминопропионовую кислоту, 2-аминомасляную кислоту, 4-аминомасляную кислоту, 6-аминогексановую кислоту, 2-аминогептановую кислоту, 2-аминоизомасляную кислоту, 3-аминоизомасляную кислоту, 2-аминопимелиновую кислоту, *трет*-бутилглицин, 2,4-диаминоизомасляную кислоту (Dap), десмозин, 2,2'-диаминопимелиновую кислоту, 2,3-диаминопропионовую кислоту (Dab), *N*-этилглицин, *N*-метилглицин, *N*-этиласпарагин, гомопролин, гидроксизин, алло-гидроксизин, 3-гидроксипролин, 4-гидроксипролин, изодесмозин, алло-изолейцин, *N*-метилаланин, *N*-метилглицин, *N*-метилизолейцин, *N*-метилпентилглицин, *N*-метилвалин, нафталанин, норвалин, норлейцин, орнитин (Orn), D-орнитин, D-аргинин, *p*-аминофенилаланин, пептилглицин, пипеколиновую кислоту и тиопролин. Кроме того, термин также включает производные, полученные в результате химической модификации C-концевой карбоксильной группы (или N-концевой

35

аминогруппы и/или функциональной группы боковой цепи) природной аминокислоты (или неприродной аминокислоты), но не ограничиваются ими.

Термин «алкил» относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая является линейной или разветвленной группой, содержащей 1 - 20 атомов углерода, например, алкил, содержащий 1 - 8 атомов углерода, например, алкил, содержащий 1 - 6 атомов углерода, например, алкил, содержащий 1 - 3 атома углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, *n*-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, *n*-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, *n*-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, *n*-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их разные разветвленные изомеры и т.п. Алкил может представлять собой, например, низший алкил, содержащий 1 - 6 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метоксипропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и т.п. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Когда он является замещенным, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель может представлять собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из группы алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила и карбоксилата. Замещенный алкил по настоящему раскрытию может представлять собой метил, этил, изопропил, *трет*-бутил, галоалкил, дейтерированный алкил, алкокси-замещенный алкил или гидроксид-замещенный алкил.

Все выражения «X выбран из группы, состоящей из А, В или С», «X выбран из группы, состоящей из А, В и С», «X представляет собой А, В или С», «X представляет собой А, В и С» и тому подобное, имеют одно и то же значение, а именно, X может представлять собой любой один или более из А, В и С.

5 Термин «модификация» аминокислоты, как описано в настоящем раскрытии, относится к замене, добавлению или делеции аминокислоты, включая замену или добавление любой одной или более из 20 природных аминокислот.

Термин «природный GLP-1» относится к встречающейся в природе молекуле глюкагона или семейству пептидов эксендинов, где семейство пептидов глюкагонов кодируется геном препроглюкагона и включает три небольших пептида с высоким уровнем гомологии, а именно глюкагон (1-29), GLP-1 (1-37) и GLP-2 (1-33); и экседины представляют собой пептиды, экспрессируемые у ящериц, и, подобно GLP-1, являются инсулинотропными. В некоторых воплощениях термин «природный GLP-1» также относится к человеческому GLP-1 (7-37) и человеческому GLP-1 (7-36).

Термин «аналог GLP-1» относится к веществу, имеющему вплоть до 25, вплоть до 24, вплоть до 23, вплоть до 22, вплоть до 21, вплоть до 20, вплоть до 19, вплоть до 18, вплоть до 17, вплоть до 16, вплоть до 15, вплоть до 14, вплоть до 13, вплоть до 12, вплоть до 11, вплоть до 10, вплоть до 9, вплоть до 8, вплоть до 7, вплоть до 6, вплоть до 5, вплоть до 4, вплоть до 3, вплоть до 2 или 1 модификации аминокислоты или химическую модификацию, по сравнению с природным GLP-1 (в частности, с человеческим GLP-1 (7-37) и человеческим GLP-1 (7-36)), где модификация аминокислоты может представлять собой замену, добавление и/или делецию аминокислоты, и химическая модификация может представлять собой химическую модификацию с помощью группы, выбранной из группы, состоящей из следующих групп: амидная, карбогидратная, алкильная, ацильная, сложноэфирная группа, группа полиэтиленгликоля (PEG - от англ. polyethyleneglycol), группа сиапирования, группа гликозилирования и т.п.

Термин «замена» аминокислоты, как описано в настоящем раскрытии, относится к замене одного аминокислотного остатка отличным аминокислотным остатком.

Термин «полиэтиленгликоль» или «PEG» относится к смеси поликонденсатов оксида этилена и воды и присутствует в линейной или разветвленной форме и представлен общей формулой  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , где n равен по меньшей мере 9. Если дополнительно не указано, данный термин включает полимеры

полиэтиленгликоля, имеющие среднюю общую молекулярную массу, выбранную из группы, состоящей из 5000 – 40000 дальтон.

5 Термин «жирная кислота» относится к карбоновой кислоте с алифатическим длинным хвостом (цепью) и может быть насыщенной или ненасыщенной. Жирные кислоты в настоящем раскрытии представляют собой карбоновые кислоты, имеющие линейную или разветвленную алифатическую группу C4-C30.

10 Термин «пептид» охватывает пептиды, имеющие модифицированные аминокислотные и карбоксильные концы. Например, аминокислотная цепь, содержащая концевую карбоновую кислоту, замещенную амидной группой, также включена в аминокислотную последовательность, обозначенную как природная аминокислота.

Все из атомов водорода, описанных в настоящем раскрытии, могут быть замещены их изотопами (протий, дейтерий и тритий), и любой атом водорода в соединении по настоящему раскрытию, к которому относится настоящее раскрытие, может быть также замещен атомом изотопа.

15 Термин «возможный» или «возможно» означает, что событие или ситуация, описанная впоследствии, может происходить, но не обязательно происходит, и что описание включает примеры, в которых событие или ситуация происходит или не происходит. Например, фраза «гетероциклическая группа, возможно замещенная алкилом», означает, что алкил может существовать, но не обязательно существует, и что описание включает примеры, в которых гетероциклическая группа замещена или не замещена алкилом.

20 Термин «замещенный» означает, что один или более, предпочтительно, вплоть до 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены заместителем. Заместитель находится только в своем возможном химическом положении, и специалисты в данной области будут способны определить (экспериментально или теоретически) возможную или невозможную замену без чрезмерных усилий. Например, ситуация может быть нестабильной, когда аминокислотная или гидроксигруппа, имеющая свободный водород, связана с атомом углерода, имеющим ненасыщенную связь (например, олефиновую).

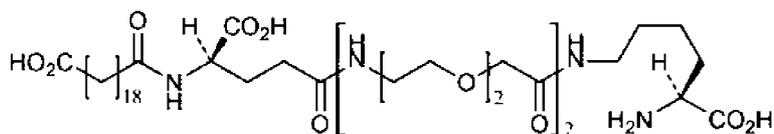
30 Термин «агонистическая активность» относится к способности соединения согласно настоящему раскрытию активировать человеческий рецептор GIP и человеческий рецептор GLP-1. В некоторых воплощениях «агонистическая активность» воплощена в относительно активной форме и конкретно относится к отношению активирующей способности соединения по настоящему раскрытию в отношении GLP-1R к активирующей способности соединения по настоящему раскрытию в отношении рецептора GIP.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям соединения по настоящему раскрытию, которые безопасны и эффективны для применения в организме млекопитающего и обладают необходимыми биологическими активностями. Кислоты, обычно используемые для образования солей присоединения кислоты, представляют собой следующие: соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, *p*-бромфенилсульфоновая кислота, карбоновая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота; соли включают сульфат, пиросульфат, трифторацетат, сульфит, бисульфит, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пиррофосфат, гидрохлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, гексаноат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат,  $\gamma$ -гидроксibuтират, гликолат, тартрат, мезилат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и т.п., как например, трифторацетат. Щелочные вещества могут также образовывать соли с аналогами GLP-1, и данные щелочные вещества включают гидроксиды, карбонат и бикарбонат аммония, щелочных или щелочноземельных металлов, как например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, карбонат натрия, карбонат калия и т.п.

Семаглутид относится к еженедельно вводимому лекарственному средству на основе полипептида - одиночного агониста рецептора GLP-1, разработанному Novo Nordisk в Дании, которое в настоящее время одобрено и имеется в продаже в Соединенных Штатах Америки, Японии и Европейском союзе.

LY3298176 относится к еженедельно вводимому лекарственному средству на основе полипептида - двойного агониста рецептора GIP/рецептора GLP-1, разработанному Eli Lilly, которое в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний в нескольких странах. Структура выглядит следующим образом:

YAibEGTFTSDYSIAibLDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>, где K в положении 20 модифицирован жирной кислотой, показанной ниже как:



«Фармацевтическая композиция» относится к смеси, содержащей одно или более соединений, описанных в данном документе, или их физиологически/фармацевтически приемлемых солей или пролекарств, и другие химические компоненты, где данные другие компоненты представляют собой, например, физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция предназначена для активации введения в организм и облегчения всасывания активного ингредиента таким образом, чтобы он мог проявлять свою биологическую активность. В контексте данного документа термины «фармацевтическая композиция» и «композиция» можно использовать взаимозаменяемо.

Термин «вспомогательное вещество» в контексте данного документа обычно относится к любому компоненту, отличному от активного терапевтического ингредиента. Вспомогательные вещества могут представлять собой инертные вещества, неактивные вещества и/или вещества без фармацевтической активности. Вспомогательные вещества можно использовать в разных целях, например, в качестве носителей, наполнителей, связующих, смазывающих веществ, глидантов, разрыхлителей, средств для регулирования расхода, замедлителей кристаллизации, растворителей, стабилизаторов, красителей, корригентов, поверхностно-активных веществ и эмульгаторов, и/или для улучшения введения и/или всасывания активных веществ. Специалисты в данной области могут отбирать одно или более из вышеуказанных вспомогательных веществ в соответствии с конкретными желательными свойствами твердой пероральной лекарственной формы в результате повседневного проведения экспериментов и без какой-либо чрезмерной нагрузки. Используемое количество каждого вспомогательного вещества может варьировать в диапазонах, являющихся традиционными в данной области. Методики и вспомогательные вещества, которые можно использовать для изготовления пероральных лекарственных форм, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publishing department of Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); и Remington: the Science and Practice of Pharmacy, the 21st edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Термин «примерно» или «приблизительно» в контексте данного документа означает, что численное значение находится в пределах диапазона допустимой погрешности для конкретного значения, определяемого обычным специалистом в данной области, и данное числовое значение зависит, частично, от того, как данное значение измеряется или определяется (а именно, пределы системы измерения).

Например, «примерно» может означать стандартное отклонение в пределах 1 или более чем 1 в каждой практике в данной области. Или «примерно» или «по существу содержит» может означать диапазон вплоть до  $\pm 20\%$ ; например, pH примерно 5,5 означает pH  $5,5 \pm 1,1$ . Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, термин может означать вплоть до порядка величины или вплоть до 5-кратности числового значения. Если не указано иное, когда предложено конкретное значение в настоящей заявке и формуле изобретения, значение термина «примерно» или «по существу содержит», как предполагается, должно находиться в пределах допустимой погрешности для данного конкретного значения.

10 Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем раскрытии, может достигать эффекта стабильности: аналог GLP-1 в фармацевтической композиции по существу сохраняет свою физическую и/или химическую стабильность и/или биологическую активность после хранения; например, фармацевтическая композиция по существу сохраняет свою физическую и химическую стабильность, а также свою биологическую активность после хранения. Период хранения обычно выбран на основе предварительно определенного срока хранения данной фармацевтической композиции. Существует множество аналитических методик, доступных в настоящее время для измерения стабильности белков, и стабильность после хранения для выбранного периода времени при выбранной температуре может быть измерена.

Стабильная фармацевтическая композиция представляет собой композицию, в которой не наблюдается значительного изменения в следующих условиях: хранение при температуре охлаждения в холодильнике ( $2-8^{\circ}\text{C}$ ) на протяжении по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года или максимум 2 лет. Кроме того, стабильные фармацевтические композиции включают композиции, которые демонстрируют желательные признаки после хранения при  $25^{\circ}\text{C}$  на протяжении периодов, включая 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев, или хранения при  $40^{\circ}\text{C}$  на протяжении периодов, включая 1 месяц. Типичные приемлемые критерии стабильности выглядят следующим образом: обычно, не более чем примерно 10%, например, не более чем примерно 5% мономера аналога GLP-1, деградирует, как измерено посредством эксклюзионной ВЭЖХ (Высокоэффективная жидкостная хроматография). Обычно, наблюдают не более чем примерно 10%, например, не более чем примерно 5% отсеченных частей. Обычно, происходит агрегирование не более чем примерно 10%, например, не более чем примерно 5%.

Аналог GLP-1 «сохраняет свою физическую стабильность» в фармацевтической композиции, если он не демонстрирует значительного увеличения в агрегировании, осаждении и/или денатурации при визуальном осмотре окраски и/или прозрачности, или как определено посредством рассеяния 5 УФ-света, эксклюзионной хроматографии (SEC – от англ. size exclusion chromatography) и динамического рассеяния света (DLS – от англ. dynamic light scattering). Изменения в конформации белка можно оценивать посредством флуоресцентной спектроскопии (которая определяет третичную структуру белка) и посредством спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) 10 (которая определяет вторичную структуру белка).

Аналог GLP-1 «сохраняет свою химическую структуру» в фармацевтической композиции, если он не демонстрирует значительного химического изменения. Химическую стабильность можно оценивать посредством выявления и 15 количественной оценки химически измененного белка. Процессы деградации, которые часто меняют химическую структуру белков, включают гидролиз или расщепление (оценивается методами, такими как эксклюзионная хроматография и SDS-PAGE (от англ. sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis - электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия)), окисление (оценивается методами, такими как пептидное картирование в 20 комбинации с масс-спектрометрией или MALDI/TOF/MS (от англ. matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry - Времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией)), деамидирование (оценивается методами, такими как ионообменная хроматография, капиллярное изоэлектрическое фокусирование, пептидное картирование и 25 определение изоаспарагиновой кислоты) и изомеризацию (оценивается посредством определения содержания изоаспарагиновой кислоты, пептидного картирования и т.д.).

Аналог GLP-1 «сохраняет свою биологическую активность» в фармацевтической композиции, если его биологическая активность в данный 30 момент времени находится в пределах предварительно определенного диапазона биологической активности, демонстрируемого во время получения фармацевтической композиции. Биологическую активность аналога GLP-1 можно определять, например, посредством анализа связывания антигена.

Трехбуквенные и однобуквенные коды аминокислот, используемые в 35 настоящем раскрытии, представляют собой такие, как описано в *J. biol. chem*, 243, p3558 (1968).

### Примеры

Следующие конкретные воплощения предложены в данном документе исключительно для более подробной иллюстрации настоящего раскрытия, а не для ограничения настоящего раскрытия. Процедуры экспериментов без конкретных условий, указанных в разделе Примеры настоящего раскрытия, обычно проводят в соответствии с общепринятыми условиями или в соответствии с условиями, рекомендуемыми производителями сырья или коммерческих продуктов. Реагенты без указанных конкретных источников представляют собой имеющиеся в продаже стандартные реагенты.

Таблица 1. Часть реагентов эксперимента и источники

Реагент	Источник
Амидная смола Ринка МВНА	Xi'an sunresin Tech Ltd.
HCTU (О-(6-хлор-1-бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N,N</i> -тетраметилурония гексафторфосфат)	Highfine Tech Ltd., Sunzhou
Fmoc-Aib-OH	GL Biochem
Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH	GL Biochem
<i>N,N</i> -диметилформаид	SinoPharm
Дихлорметан	SinoPharm
Трифторуксусная кислота	SinoPharm
Триизопропилсилан	Sigma-Aldrich
Гексафторизопропанол	Sigma-Aldrich
Ацетонитрил	Merck-Millipore
Диизопропилэтиламин	Sigma-Aldrich
4-метилпиперидин	TCI Chemicals
Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир	TCI Chemicals
Woc-L-Tyr(tBu)-OH	GL Biochem
Fmoc-NH-PEG <sub>2</sub> -COOH	GL Biochem

Fmoc-L-Glu-OtBu	GL Biochem
HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> -COOtBu	ChinaPeptides Co., Ltd, Suzhou
4-метилморфолин	TCI Chemicals
DMEM/F12	Gibco 11330032
Казеин	Sigma C3400-500G
3-Изобутил-1-метилксантин	Sigma I7018-250 MG
Набор cAMP - Gs Dynamic kit - 20000 тестов	Cisbio 62AM4PEC
384-луночный микропланшет, малообъемный, Corning®	Sigma CLS4514-50EA
96-луночный планшет с V-образным дном (PS)	Axygen WIPP02280
Предметные стекла для подсчета клеток Countess®	Invitrogen C10228
пурамицин	ThermoFisher A1113803
Гигромицин В	Sigma A1720
PBS (от англ. phosphate buffered saline - фосфатно-солевой буферный раствор)	Gibco 10010023
0,25%Трипсин-ЭДТА (Этилендиаминтетрауксусная кислота) (1X), Феноловый красный	ThermoFisher 25200-114
Фетальная телячья сыворотка Gibco™, отвечающая требованиям, Австралия	ThermoFisher 10099-141
Глюкоза	Sigma G8270-100G

Таблица 2. Часть приборов для эксперимента и источники

Прибор	Источник
Аналитический ультра высокоэффективный жидкостный хроматограф H-CLASS	WATERS
Комбинация ультра высокоэффективный жидкостный хроматограф /масс-спектрометр Agilent 1290-6530	Agilent
Многофункциональная лиофильная сушилка Labconco	Thermo-Fisher Scientific

Препаративный высокоэффективный жидкостный хроматограф Prep150	WATERS
Автоматический синтезатор полипептидов Prelude-X	Protein Technology Inc
Многоканальная высокоскоростная центрифуга	Sigma
Центрифуга с охлаждением 5810R	Eppendorf 5810R
Глюкометр Active	Roche
Микропланшет-ридер	BioTek H1MFD

### Пример 1: Химический синтез Соединения 18#

#### 1. Синтез полипептидного каркаса

Амидную смолу Ринка MBHA (степень замещения: 0,48 мМоль/г, 0,1 мМоль) брали и помещали в реакционную пробирку из полипропилена для твердофазного синтеза полипептида; *N,N*-диметилформамид (DMF, 10 мл) добавляли для увеличения объема смолы на 10 мин в условиях продувки азотом; DMF удаляли в вакууме, и свежий DMF (10 мл) добавляли для промывки смолы; после двухкратной повторной промывки смолы твердофазный синтез полипептида проводили на автоматическом синтезаторе полипептидов Prelude-X с использованием стратегии Fmoc/tBu, при которой 10 эквивалентов аминокислотных остатков, активированных с помощью HCTU и 4-метилморфолина (молярное соотношение HCTU, 4-метилморфолина и аминокислотного остатка составляло 1:2:1), подвергали взаимодействию в DMF при комнатной температуре в течение 25 мин для конденсации амидных связей, таким образом, чтобы достичь связывания. Снятие защиты *N*-концевой защитной группы Fmoc проводили за 2 реакции (каждая по 10 мин) при комнатной температуре с использованием раствора DMF, содержащего 20% 4-метилпиперидина. В синтезе полипептидного каркаса, *N*-концевой аминокислотный остаток конструировали с использованием Boc-L-Tyr (tBu)-OH и подвергали вторичной конденсации, которая была необходима для улучшения качества необработанного пептида.

2. Селективное снятие защиты защитной группы Mtt смолы-пептида и модификация жирной кислоты боковой цепи

После завершения удлинения полипептидного каркаса (или называемого «смола-пептид»), добавляли смешанный раствор (10 мл) дихлорметана, содержащего 30% гексафторизопропанола, и данную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 45 мин, и затем смешанный раствор удаляли в вакууме; добавляли смешанный раствор (10 мл) дихлорметана, содержащий 30% гексафторизопропанола, и данную смесь встряхивали при комнатной температуре в

течение 45 мин, и затем смешанный раствор удаляли в вакууме. После завершения реакции смолу промывали 6 раз DMF. Боковая цепь лизина в положении 14 удлинялась с использованием автоматического синтезатора полипептидов Prelude-X, при этом дополнительный цикл связывания/снятия защиты включал

5 аминокислотные компоненты Fmoc-NH-PEG<sub>2</sub>-COOH и Fmoc-L-Glu-OtBu. Все связывания проводили в DMF при комнатной температуре в течение 25 мин с использованием 10 эквивалентов аминокислотных остатков, активированных HCTU и 4-метилморфолином (молярное соотношение HCTU, 4-метилморфолина и аминокислотных остатков составляло 1:2:1). Снятие защиты N-концевой защитной

10 группы Fmoc проводили за 2 реакции (каждая по 10 мин) при комнатной температуре с использованием раствора DMF, содержащего 20%-ный 4-метилпиперидин. После трехкратной промывки полученной в конечном итоге смолы DCM и DMF по отдельности, добавляли смешанный раствор (8 мл) DMF, содержащий 10 эквивалентов HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-COOtBu, 10 эквивалентов HCTU и 20

15 эквивалентов диизопропилэтиламина (DIEA – от англ. diisopropylethylamine), и в данной смеси протекала реакция при комнатной температуре в течение 4 ч до завершения модификации жирной кислоты боковой цепи.

### 3. Расщепление продукта

Полученную на предыдущей стадии смолу-пептид 3 раза последовательно

20 промывали DMF и DCM и сушили в вакууме с последующим добавлением свежеприготовленного буфера для расщепления (соотношение трифторуксусная кислота:триизопропилсилан:вода составляет 90:5:5, об.:об.:об.), и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 3-4 ч. После завершения реакции смесь фильтровали, и смолу дважды промывали трифторуксусной

25 кислотой. Фильтраты объединяли перед добавлением большого количества замороженного метил-*трет*-бутилового эфира для осаждения твердого вещества. Смесь центрифугировали, и супернатант отбрасывали с получением неочищенного полипептида **соединения 18#**.

### 4. Очищение посредством обращенно-фазовой жидкостной хроматографии

30 Неочищенный полипептид **соединения 18#** растворяли в смешанном растворителе, содержащем 0,1% трифторуксусную кислоту, 20% ацетонитрил и 20% уксусную кислоту/воду, и раствор фильтровали через мембрану 0,22 мкм; фильтрат отделяли, используя систему обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии WATERS Prep150 LC с буферами А (0,1% трифторуксусная кислота,

35 10% ацетонитрил и вода) и В (0,1% трифторуксусная кислота, 90% ацетонитрил и вода). Хроматографическая колонка представляла собой обращенно-фазовую

- хроматографическую колонку X-SELECT OBD C-18, и в процессе очистки длину волны детектирования хроматографа устанавливали на уровне 220 нм, и скорость потока составляла 15 мл/мин. Связанные фракции продукта собирали и лиофилизировали с получением чистого полипептидного продукта соединения 1#, с выходом 18%. Чистоту чистого полипептидного продукта определяли посредством комбинации аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, с чистотой 92,81%. Молекулярная структура соединения 18# представляет собой следующую:
- 10 H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>, со структурной формулой, показанной как структура 18# на Фиг.3.

### Пример 2. Химический синтез других соединений

- Соединения в Таблице 3 синтезировали, используя протокол эксперимента
- 15 Примера 1.

Таблица 3. Соединения по настоящему раскрытию

№ соединения и его молекулярная структура	
1#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
2#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
3#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
4#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
5#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
6#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
7#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
8#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
9#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
10#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>

11#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
12#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
13#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
14#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
15#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
16#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
17#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>

Чистоту соединений определяли посредством комбинации аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, с чистотой некоторых из соединений, показанных ниже в Таблице 4:

Таблица 4. Чистота и молекулярная масса соединений 8# - 11#, определенные посредством комбинации аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии и жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии

№ Соединения	Чистота
8#	96,30%
9#	93,28%
10#	94,56%
11#	92,18%

### **Биологическая оценка**

Настоящее раскрытие дополнительно описано и объяснено ниже со ссылкой на примеры тестирования, но данные примеры не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

**Пример 3. Оценка агонистической активности соединений по настоящему раскрытию в отношении рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R)**

1. Цель эксперимента:

Данный пример тестирования был предназначен для определения агонистической активности соединений по настоящему раскрытию в отношении рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R).

## 2. Процедуры эксперимента:

5 Криоконсервированные стабильные клеточные линии CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc (которые могут быть получены традиционными способами в данной области) вынимали из резервуара с жидким азотом, быстро размораживали на водяной бане при 37°C, ресуспендировали в среде DMEM/F12 и центрифугировали, и данные клетки один раз промывали, ресуспендировали в аналитическом буфере, а именно, 10 среде DMEM/F12, содержащей 0,1% казеин, подвергали регуляции плотности клеток посредством аналитического буфера и высевали в 384-луночном планшете (Sigma кат. № CLS4514) при плотности 2500 клеток/5 мкл/лунка. Затем, 2,5 мкл рабочего раствора IBMX (Sigma кат. № I7018), полученного в буфере (конечная концентрация IBMX составляла 0,5 мМ), и 2,5 мкл образцов полипептида, разведенных в 15 градиенте, добавляли в каждую лунку, и планшет центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 1 мин, встряхивали в течение 30 с для хорошего перемешивания и оставляли постоять для инкубации при комнатной температуре в течение 30 мин. Выявление проводили, используя набор Cisbio cAMP-Gs Dynamic kit (Cisbio кат. № 62AM4PEC), и каждый из цАМФ (циклический аденозинмонофосфат)-d2 и антитела 20 против цАМФ, меченного криптатом  $\text{Eu}^{3+}$ , подвергали 20-кратному разведению, используя буфер для лизиса и выявления цАМФ, и каждый хорошо перемешивали. 5 мкл разведенного раствора цАМФ-d2 добавляли в каждую лунку с последующим добавлением 5 мкл разведенного раствора антитела против цАМФ, меченного 25 криптатом  $\text{Eu}^{3+}$ , и смесь встряхивали в течение 30 с для хорошего перемешивания и затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч в темноте.

## 3. Обработка данных:

Считывание сигнала HTRF проводили, используя микропланшет-ридер Biotek Synergy H1 при длине волны возбуждения 320 нм и длинах волн излучения 620 нм и 665 нм. Соотношения сигналов (665 нм/620 нм\*10000) рассчитывали и нелинейно 30 аппроксимировали до концентраций образца в GraphPad Prism 6, используя четырех-параметрическое уравнение, с получением значений  $\text{EC}_{50}$ , причем конкретные данные приведены ниже в Таблице 5.

**Пример 4. Оценка агонистической активности соединений по 35 настоящему раскрытию в отношении рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIPR)**

### 1. Цель эксперимента:

Данный пример был предназначен для определения агонистической активности соединений по настоящему раскрытию в отношении рецептора глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIPR).

### 5 2. Процедуры эксперимента:

Клетки дикого типа CHO-K1 собирали, и у клеточной суспензии регулировали соответствующую плотность, ее высевали в 6-луночный планшет в количестве 2 мл/лунка и помещали в термостат при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> для адгезии культуры в течение ночи. Смесь для трансфекции (плазмида с рецептором hGIP, Fugene HD 10 (Promega кат. № E2311) и OptiMEM (Gibco кат. № 31985070)) хорошо перемешивали, оставляли постоять при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли в соответствующие лунки с клетками в объеме 100 мкл с последующей трансфекцией на протяжении 24 ч для обеспечения сверхэкспрессии рецептора hGIP на поверхности клеток CHO-K1. После завершения временной трансфекции клетки в 15 6-луночном планшете собирали, промывали один раз аналитическим буфером, а именно, средой DMEM/F12 (Gibco кат. № 11330032), содержащей 0,1% казеин (Sigma кат. № C3400), подвергали регуляции плотности клеток посредством аналитического буфера и высевали в 384-луночный планшет (Sigma кат. № CLS4514) при плотности 5000 клеток/5 мкл/лунка. Затем, 2,5 мкл рабочего раствора 20 IBMX (Sigma кат. № I7018), приготовленного в буфере (конечная концентрация IBMX составляла 0,5 мМ), и 2,5 мкл образцов полипептида, разведенных в градиенте, добавляли в каждую лунку, и планшет центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 1 мин, встряхивали в течение 30 с для хорошего перемешивания и оставляли стоять для инкубации при комнатной температуре в течение 30 мин. 25 Выявление проводили, используя набор Cisbio cAMP-Gs Dynamic kit (Cisbio кат. № 62 AM4PEC), и каждый из цАМФ-d2 и антитела против цАМФ, меченного Eu3+-криплатом, подвергали 20-кратному разведению, используя буфер для лизиса и выявления цАМФ, и каждый хорошо перемешивали. 5 мкл разведенного раствора цАМФ-d2, добавляли в каждую лунку с последующим добавлением 5 мкл 30 разведенного раствора антитела против цАМФ, меченного Eu3+-криплатом, и смесь встряхивали в течение 30 с для хорошего перемешивания и затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч в темноте.

### 3. Обработка данных:

Считывание сигнала HTRF проводили, используя микропланшет-ридер Biotek 35 Synergy H1 при длине волны возбуждения 320 нм и длинах волн излучения 620 нм и 665 нм. Соотношения сигналов (665 нм/620 нм\*10000) рассчитывали и нелинейно

аппроксимировали к концентрациям образца в GraphPad Prism 6, используя четырех-параметрическое уравнение, с получением значений  $EC_{50}$ , причем конкретные данные, показанные ниже в Таблице 5 и 6.

5                    Таблица 5. Результаты определения агонистической активности в отношении человеческого GLP-1R и человеческого GIPR

Соединение	Активность в отношении человеческого GLP-1R ( $EC_{50}$ нМ)	Активность в отношении человеческого GIPR ( $EC_{50}$ нМ)
Природный GLP-1	0,010	н.о.
Природный GIP	н.о.	0,011
Семаглутид	0,024	>10
LY3298176	0,13	0,056
7#	0,021	0,11

н.о. – не определено

10                    Таблица 6. Результаты определения агонистической активности в отношении человеческого GLP-1R и человеческого GIPR

Соединение	Активность в отношении человеческого GLP-1R ( $EC_{50}$ нМ)	Активность в отношении человеческого GIPR ( $EC_{50}$ нМ)
Природный GLP-1	0,006	н.о.
Природный GIP	н.о.	0,006
Семаглутид	0,014	>10,0
LY3298176	0,078	0,031
9#	0,049	0,040
10#	0,065	0,056
12#	0,030	0,170
13#	0,017	0,130
14#	0,013	0,130
15#	0,015	0,230
16#	0,029	0,095
17#	0,022	0,110
18#	0,013	0,060

#### 4. Заключение по результатам эксперимента:

15                    При конструировании полипептидного каркаса и последующей сайт-направленной модификации жирной кислоты, соединения по настоящему раскрытию обладают более сильной агонистической активностью в отношении GLP-

1/GIPR, чем многие полипептиды-двойные агонисты GLP-1/GIPR в данной области и, таким образом, обладают большим потенциалом в отношении лечения метаболических заболеваний. Кроме того, LY3298176 демонстрирует предпочтительную активность в отношении GIPR, в то время как соединения 12#-18# по настоящему раскрытию демонстрируют предпочтительную активность в отношении GLP-1R.

**Пример 5. Тестирование стабильности некоторых соединений по настоящему раскрытию**

Стабильность в плазме важна для терапевтических лекарственных средств на основе полипептидов, поскольку данные лекарственные средства на основе полипептидов, вероятно, будут чувствительны к гидролазам полипептидов и гидролазам белков в плазме. Будет оказываться влияние на период полувыведения и эффективность полипептидов, которые нестабильны в плазме.

1. Цель эксперимента:

Данный эксперимент был предназначен для тестирования стабильности некоторых соединений по настоящему раскрытию в плазме человека.

2. Процедуры эксперимента:

5 мкл каждого из образцов в концентрациях 20 нг/мл, 50 нг/мл, 100 нг/мл, 200 нг/мл, 500 нг/мл, 1000 нг/мл, 2000 нг/мл, 5000 нг/мл и 10000 нг/мл добавляли к 45 мкл плазмы человека. Содержание соединений в образцах определяли методом ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия), и строили стандартную кривую. 5 мкл 1 мг/мл раствора полипептида добавляли к 45 мкл плазмы человека. Пять образцов получали для каждого тестируемого соединения, и образцы отбирали в моменты времени 0 мин, 30 мин, 60 мин, 120 мин и 240 мин, соответственно, и в них определяли содержание удерживаемого соединения методом ЖХ-МС. С содержанием на уровне 0 мин в качестве стандарта (100%), рассчитывали относительное содержание удерживаемых соединений в образцах в другие моменты времени. Способ ЖХ-МС для выявления соединений выглядел следующим образом: 5%-ный раствор ацетонитрила получали в качестве раствора А, 95%-ный раствор ацетонитрила получали в качестве раствора В, градиенты раствора получали при скорости потока 0,6 мл/мин в соответствии с моментами времени и составом раствора, показанным в Таблице 9, и 15 мкл образца инъектировали, и содержание соединений определяли, используя колонку для детектирования Raptor Biphenyl 2,7 мкм; см. Таблица 7.

Таблица 7. Моменты времени тестирования и состав раствора

Время (мин)	A (%)	B (%)
0,20	95,0	5,00
1,70	5,00	95,0
2,00	5,00	95,0
2,01	95,0	5,00
2,50	95,0	5,00

### 3. Результаты эксперимента:

Данные по стабильности некоторых соединений по настоящему раскрытию в плазме показаны ниже в Таблице 8.

5

Таблица 8. Результаты эксперимента по стабильности соединений в плазме

Соединение	Относительное содержание соединений, удерживаемых в плазме (%)				
	0 мин	30 мин	60 мин	120 мин	240 мин
LY3298176	100,00	102,89	114,76	117,59	113,35
7#	100,00	101,45	101,66	103,28	102,15

Заключение:

В исследовании обнаружили, что соединение 7# по настоящему раскрытию обладает похожей стабильностью (относительное содержание больше 90%) в плазме человека, по сравнению с соединением LY3298176 в момент времени 4 ч.

10

### Пример 6. Фармакокинетические свойства некоторых соединений по настоящему раскрытию у мышей

Стабильность в плазме является одним из факторов, которые влияют на фармакокинетику лекарственных средств на основе полипептида. На фармакокинетику лекарственных средств на основе полипептида *in vivo* также влияют факторы, такие как всасывание и клиренс лекарственных средств на основе полипептида *in vivo*.

15

#### 1. Цель эксперимента:

20

Данный эксперимент был предназначен для исследования фармакокинетического поведения соединений по настоящему раскрытию у мышей Balb/c (плазма) после одной внутривенной инъекции, отбирая мышей в качестве тестируемых животных.

#### 2. Процедуры эксперимента:

25

Самцов мышей Balb/c с массой 18-30 г и в возрасте 7-9 недель приобретали у Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd. После получения соединения 7# в

буфере, содержащем 20 мМ лимонную кислоту (рН равен 7,0), соединение 7# внутривенно инъецировали мышам в дозе 30 нмоль/кг массы тела через хвостовую вену, и 0,2 мл крови отдельно собирали в моменты времени 0 ч, 0,083 ч, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч и 32 ч. Собранную кровь мышей центрифугировали при 6000 об./мин. в течение 6 мин при 4°С для отделения плазмы. Содержание соединения 7# в плазме мышей оценивали способами эксперимента Примера 3.3.

### 3. Результаты эксперимента:

Полученные посредством указанных выше процедур экспериментов, конкретные данные показаны ниже в Таблице 9.

Таблица 9. Фармакокинетическое поведение одной внутривенной инъекции у мышей (плазма)

PK-параметры	Единица	Соединение 7#
$T_{1/2}$	ч	13,0
$AUC_{Inf}$	ч*нг/мл	16133

### 4. Заключение по данным эксперимента:

В исследовании обнаружили, что соединение 7# по настоящему раскрытию обладает хорошими фармакокинетическими свойствами после внутривенной инъекции мышам, указывая на то, что данное соединение является преимущественным в лечении заболеваний, например, за счет того, что оно позволяет проводить подкожную инъекцию человеку один раз в неделю.

## Пример 7. Фармакокинетические свойства некоторых соединений по настоящему раскрытию у мышей

### 1. Цель эксперимента:

Данный эксперимент был предназначен для исследования фармакокинетического поведения соединений по настоящему раскрытию у мышей Balb/c (плазма) после одной единственной подкожной инъекции, отбирая мышей в качестве тестируемых животных.

### 2. Процедуры эксперимента:

Самцов мышей Balb/c с массой 18-30 г и в возрасте 7-9 недель приобретали у Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd. После получения соединения 7# в буфере, содержащем 20 мМ лимонной кислоты (рН равен 7,0), соединение 7# подкожно инъецировали мышам в дозе 30 нмоль/кг массы тела через левую сторону

брюха, и 0,2 мл крови отдельно собирали в моменты времени 0 ч, 0,083 h, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч и 32 ч. Собранную кровь мышей центрифугировали при 6000 об./мин. в течение 6 мин при 4°C для отделения плазмы. Содержание соединения 7# в плазме мышей анализировали посредством процедур эксперимента Примера 5.2.

### 3. Результаты эксперимента:

Полученные посредством указанных выше процедур эксперимента конкретные данные показаны ниже в Таблице 10:

Таблица 10. Фармакокинетические результаты по соединению 7# у мышей

Параметры PK	Единица	Соединение 7#
$T_{1/2}$	ч	10,1
$AUC_{Inf}$	ч*нг/мл	14488

### 4. Заключение по данным эксперимента:

Посредством исследования обнаружили, что соединение по настоящему раскрытию обладает хорошими фармакокинетическими свойствами после подкожной инъекции мышам, что указывает на то, что данное соединение является преимущественным в лечении заболеваний, например, за счет того, что оно позволяет проводить подкожную инъекцию человеку один раз в неделю.

## Пример 8: Эффективность *in vivo* некоторых соединений по настоящему раскрытию

### 1. Цель эксперимента:

Данный эксперимент был предназначен для тестирования эффекта регулирования некоторых соединений по настоящему раскрытию и соединения LY329817, оказываемого на уровень глюкозы в крови у нормальных мышей после одного единственного подкожного введения.

### 2. Процедуры эксперимента:

Самцов мышей C57BL/6 в возрасте 10-12 недель приобретали у Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd. Мышам C57BL/6 подкожно инъецировали соединение 7# или соединение LY3298176 (доза: 10 нмоль/кг массы тела) и контрольный буфер, и затем их выдерживали без пищи без лишения воды. Спустя 18 ч, раствор глюкозы в концентрации 0,2 г/мл инъецировали внутривенно. Значения уровня глюкозы в крови измеряли посредством забора крови из хвоста мышей в моменты времени 0 мин, 15 мин, 30 мин, 60 мин и 120 мин в соответствии

со схемой эксперимента. Конкретные процедуры выглядели следующим образом: мышь физически фиксировали, выставляя хвост, с кончика хвоста отрезали маленькую часть, затем на хвост надавливали для выделения крови, и уровень глюкозы в крови определяли, используя глюкометр Roche active после отбрасывания 1-ой капли крови. Площадь под кривой уровня глюкозы в крови (AUC – от англ. area under curve) рассчитывали по результатам по всем моментам времени.

### 3. Результаты эксперимента:

По указанным выше процедурам эксперимента конкретные данные показаны ниже в Таблице 11.

Таблица 11. Изменение значений уровня глюкозы в крови мышей после одного подкожного введения

Тестируемое соединение	Доза	Уровень глюкозы в крови (ммоль/л, среднее±SD)					AUC (ммоль/л.ч)
		0 мин	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин	
Плацебо	-	5,3±0,6	20,5±2,0	24,0±1,4	19±1,3	10,9±1,2	34,5±2,4
7#	10 нмоль/кг	4,4±0,8	6,7±0,8	6,2±1,3	5,7±1,2	3,8±1,1	10,7±1,8
LY3298176	10 нмоль/кг	3,2±0,2	9,1±1,3	8±1,4	6,4±1,0	4,5±0,7	12,7±1,6

### 4. Заключение по данным эксперимента:

В данном эксперименте соединение 7# по настоящему раскрытию демонстрирует эффект значительного снижения уровня глюкозы в крови у нормальных мышей в дозе 10 нмоль/кг массы тела, причем площадь под кривой уровня глюкозы в крови группы соединения 7# уменьшалась на более чем 60%, по сравнению с площадью под кривой уровня глюкозы в крови группы плацебо (то есть, холостой носитель).

### Пример 9. Эффективность некоторых соединений по настоящему раскрытию по снижению массы тела

#### 1. Цель эксперимента:

Данный эксперимент был предназначен для тестирования регуляторного эффекта перечисленных соединений, оказываемого на массу тела мышей с алиментарным ожирением после подкожного введения.

#### 2. Процедуры эксперимента:

Тестировали самцов мышей C57BL/6 с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (с массой 35-55 г, в возрасте 10-12 недель, приобретенных у Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd.). Мышам C57BL/6 с алиментарным ожирением подкожно инъецировали соединение LY3298176 (10 нмоль/кг массы тела), соединение 7# (10 нмоль/кг массы тела) и соединение 18# (три дозы 3 нмоль/кг, 10 нмоль/кг и 100 нмоль/кг массы тела, вводимые один раз в 3 суток). В соответствии со схемой эксперимента, массу тела каждой мыши измеряли и записывали в сутки 0, сутки 3, сутки 6 и т.д. до суток 27, рассчитывали среднюю массу тела каждой группы мышей, и кривые изменения массы тела откладывали на графике, принимая массу тела в первые сутки за стандарт. В конечном итоге, жир и другие висцеральные органы каждой части мышей вынимали и взвешивали, и рассчитывали отношение внутренние органы/головной мозг в отношении жира в каждой части каждой мыши. Влияние лекарственного средства на жир определяли посредством сравнения изменения в отношении внутренние органы/головной мозг в отношении жира разных частей каждой группы мышей.

### 3. Результаты эксперимента:

По указанным выше процедурам эксперимента конкретные данные показаны ниже в Таблицах 12-14 и на Фиг. 1.

Таблица 12. Влияние соединений на снижение массы тела у мышей с алиментарным ожирением

	Сутки	Тестируемое соединение (доза)	
		Плацебо (-)	7# (10 нмоль/кг)
Изменение массы тела (% , среднее $\pm$ SD)	Сутки 1	0	0
	Сутки 4	-0,9 $\pm$ 1,6	-11,0 $\pm$ 1,0
	Сутки 7	-2,6 $\pm$ 1,5	-17,6 $\pm$ 2,6
	Сутки 10	-3,0 $\pm$ 2,4	-22,6 $\pm$ 5,9
	Сутки 13	-3,5 $\pm$ 3,7	-22,3 $\pm$ 6,3
	Сутки 16	-2,7 $\pm$ 4,8	-22,7 $\pm$ 6,9
	Сутки 19	-2,8 $\pm$ 6,7	-25,9 $\pm$ 6,2
	Сутки 22	-2,5 $\pm$ 8,4	-23,9 $\pm$ 5,6
	Сутки 25	-1,4 $\pm$ 8,9	-23,9 $\pm$ 5,6
	Сутки 28	-2,1 $\pm$ 9,6	-25,5 $\pm$ 5,3

### 4. Заключение по экспериментальным данным:

В данном эксперименте в дозах 3 нмоль/кг, 10 нмоль/кг и 100 нмоль/кг соединения 7# и 18# по настоящему раскрытию демонстрируют эффект значительного снижения массы тела, оказываемый на мышей с ожирением,

вызванным диетой с высоким содержанием жиров, и демонстрируют значительную дозозависимость. Масса тела мышей в опытной группе дозы 10 нмоль/кг соединения 18# уменьшалась на более чем 20,0% в сутки 27, в то время как масса тела мышей в опытной группе той же дозы контрольного соединения LY3298176 уменьшалась на примерно 13,4%. Кроме того, содержание жира каждой части (за исключением плечевого жира) мышей во всех опытных группах доз соединения 18# значительно снижалось относительно содержания жира каждой части мышей группы плацебо (а именно, холостого носителя).

10

15

20

25

Таблица 13. Эффект соединений, оказываемый на степень изменения массы тела у мышей с алиментарным ожирением (% , X±s, n = 7/8)

Группа	Перед введением	Сутки после введения													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Нормальный контроль	0	0.7±3.1	1.6±2.5	1.9±1.9	0.7±2	-0.3±1.8	1.2±2.3	1.1±1.5	1.2±2.5	-0.1±2.4	-0.3±2.7	0±2	-0.2±1.8	0.5±1.9	2.2±1.6
Контроль модели	0	0.7±0.4	0.3±0.9	1±0.4	0.9±0.9	1.4±1	1.6±0.9	2.5±1.8	1.8±1.3	1.7±0.7	2.3±1	3.2±1.8	2.7±1.8	3.1±1.2	3.3±1
LY3298176 (10 нмоль/кг)	0	-4.2±1	-5.4±0.8	-4.4±1.2	-7.8±1.6**	-8.7±2.1**	-7.6±2.8**	-10.4±2.6***	-10.7±3.2***	-9.6±3.4**	-12.3±3.6***	-12.4±3.9***	-11.1±4.1***	-13.5±4.7***	-13.1±5.3***
18# (3 нмоль/кг)	0	-5±0.6	-6.3±1.9	-5.8±1.9	-9.1±2.1**	-10.3±3.2***	-10±4.4***	-13±5.3***	-13.9±6.1***	-13.9±7.4***	-16.6±7.8***	-16.4±8.2***	-15.7±8.6***	-18.2±8.2***	-17.1±7.2***
18# (10 нмоль/кг)	0	-6.2±1.1	-8.6±0.9**	-9.4±1.6***	-12.7±2.4***	-14.5±3.3***	-15±5.3***	-18.3±6.3***	-20.1±8.3***	-20.3±9.3***	-23.4±9.8***	-23.9±10.7***	-23.5±11.4***	-26.4±11.8***	-25.1±11.1***
18# (100 нмоль/кг)	0	-6.3±0.5	-10.9±0.8***	-13.2±1.1***	-15.7±0.9***	-19.2±1.3***	-21.8±2.3***	-24.7±3.3***	-27.6±3.7***	-29.6±4.7***	-31.6±5.3***	-33.7±6.3***	-34.4±7.1***	-35.6±6.2***	-36.7±5.7***

\*\* , P < 0,01; \*\*\* , P < 0,001, по сравнению с контрольной группой модели

Таблица 13  
(продолжение)

Группа	Сутки после введения													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Нормальный контроль	2.6±2	1.7±1.6	1.2±1.7	1.8±1.1	1.1±0.9	2±2.1	2.9±1.2	2.3±1.7	2.9±1.9	2.8±1.3	3.2±2.1	3.7±1.6	4.3±2.1	5.1±1.9
Контроль модели	3.6±1	3.5±1.4	4.1±1.4	2.8±1.6	3.2±2	3.2±2.6	3.7±2.6	4±2.5	4.3±2.7	5±2.9	5.2±2.7	5.2±2.9	5.9±3.7	6.6±3.3
LY329 8176 (10 нмоль/кг)	-11.3±5. 5***	-14.3±6 ***	-14.2±6. 6***	-12.8±6. 6***	-16.3±6. 2***	-15.7±6. 6***	-13.8±6. 6***	-16.1±6. 8***	-15.6±7. 1***	-14.1±7. 1***	-16.9±7. 2***	-16±7.7 ***	-13.4±7. 8***	-15.8±7. 6***
18# (3 нмоль/кг)	-15.7±7. 4***	-18.6±7 ***	-18.3±7 ***	-17.9±7. 1***	-20.5±7. 5***	-19.8±7. 4***	-17.8±7. 3***	-19.3±8. 2***	-19.1±7. 6***	-17.3±7. 4***	-19.9±7. 6***	-18.8±8 ***	-16.1±7. 6***	-19.2±8 ***
18# (10 нмоль/кг)	-23.4±9 ***	-26.6±9. 7***	-25.7±8. 7***	-24.6±8. 2***	-27.5±7. 6***	-27.3±7. 2***	-24.8±6. 7***	-28.1±7. 4***	-27.1±7 ***	-26±7.1 ***	-28.5±8. 8***	-27.8±8. 3***	-24.8±8. 4***	-28.2±8. 3***
18# (100 нмоль/кг)	-35.7±5. 6***	***	-38.2±6. 2***	-37.8±6. 5***	-38.5±6. 5***	-39±6.5 ***	-37.4±6. 6***	-38.3±6. 2***	-38±5.9 ***	-36.8±5. 8***	-38.6±5. 7***	-38.9±6 ***	-36.8±5. 3***	-37.9±5. 7***

\*\* , P < 0,01; \*\*\*, P < 0,001, по сравнению с контрольной группой модели

Таблица 14. Эффект соединений на изменении отношения внутренние органы/головной мозг в отношении массы жира в разных частях мышей с алиментарным ожирением (% , X±s, n = 7-8)

Группа	Плечевой жир	Подкожный жир	Паховый жир	Брыжеечный жир	Околопочечный жир	Эпидидимальный жир
Контроль модели	51.6±31.8	320.2±54.2	510.2±104.3	220.3±68.6	306.2±67.7	384.1±61.1
<b>LY3298176</b> (10 нмоль/кг)	<b>52±26</b>	<b>144.6±75.8***</b>	<b>289.1±169.2**</b>	<b>105.3±93**</b>	<b>163.2±57.9***</b>	<b>316.9±75.6</b>
<b>18#</b> (3 нмоль/кг)	<b>48±15.3</b>	<b>129±62***</b>	<b>281.5±140.1**</b>	<b>84.8±41.3***</b>	<b>159.2±87.6***</b>	<b>254.6±113.4*</b>
<b>18#</b> (10 нмоль/кг)	<b>42.5±17</b>	<b>122±73.2***</b>	<b>194.4±86.2***</b>	<b>53.3±14.6***</b>	<b>109.4±57.1***</b>	<b>211.7±80.7**</b>
<b>18#</b> (100 нмоль/кг)	<b>32.3±7</b>	<b>57.1±21.2***</b>	<b>92±34.5***</b>	<b>27.4±11.1***</b>	<b>46.6±18.2***</b>	<b>102.9±32.2***</b>

\*, P < 0,05; \*\*, P < 0,01; \*\*\*, P < 0,001, в сравнении с контрольной группой модели

**Пример 10. Влияние соединений по настоящему раскрытию на поглощение пищи мышами**

Поглощение пищи мышами в каждой группе измеряли ежесуточно во время эксперимента. Результаты показаны в Таблице 1 и на Фиг.2.

5 Среднее ежесуточное поглощение пищи мышами с DIO (от англ. diet-induced obesity – алиментарное ожирение) в контрольной группе модели составляло 2,5 г на протяжении эксперимента. После подкожной инъекции соединения 18# или соединения LY3298176 при разных дозах поглощение пищи мышами во всех группах уменьшалось в разной степени.

10 В первые сутки после введения, поглощение пищи мышами в каждой группе введения значительно уменьшалось, причем поглощение пищи мышами в группах доз 3 нмоль/кг, 10 нмоль/кг и 100 нмоль/кг соединения 18# составляло 0,6 г, 0,3 г и 0,2 г, соответственно, которое значительно отличалось от поглощения пищи контрольной группы модели (2,5 г) и демонстрировало лучшую зависимость доза-  
15 эффект.

Суммарное поглощение пищи мышами в контрольной группе модели за 5 суток после введения составляло 12,8 г, в то время как суммарное поглощение пищи мышами в группах доз 3 нмоль/кг, 10 нмоль/кг и 100 нмоль/кг соединения 18# за 5 суток после введения составляло 7,2 г, 3,9 г и 1,8 г, соответственно, что было  
20 значительно меньше, чем поглощение пищи мышами в контрольной группе модели, и демонстрировало лучшую взаимосвязь доза-эффект.

Ежесуточное поглощение пищи мышами в каждой группе введения начинало уменьшаться в сутки 1 и начинало восстанавливаться в сутки 2 и 3 после каждого введения. Ежесуточное поглощение пищи демонстрировало общий положительный  
25 тренд на протяжении введения. Через 28 суток после введения суммарное поглощение пищи тремя группами доз соединения 18# составляло 58,2 г, 46,8 г и 36,7 г, соответственно, что было значительно меньше, чем поглощение пищи контрольной группой модели (70,8 г), и демонстрировало лучшую дозозависимость. Таким образом, соединение 18# может значительно уменьшать поглощение пищи  
30 мышами с DIO.

Таблица 15. Эффект длительного введения соединения 8# на ежедневное поглощение пищи мышами с DIO (г, X±s, n = 7-8)

Группа	Сутки после введения													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Нормальный контроль	1±1.4 5	4±0.5 5	4.1±0.5 5	3.6±0.8 8	3.2±1 5	3.3±0.5 5	3.4±0.4 4	3.3±0.4 4	3.3±0.7 7	2.8±0.4 4	2.9±1.1 1	2.2±1.1 1.1	2.8±0.3 3	3.4±0.5 0.5
Контроль модели	2.5±0.4 4	2.4±0.4 4	2.6±0.3 3	2.3±0.3 3	2.8±0.3 3	2.4±0.5 5	2.4±0.3 3	2.3±0.3 3	2.5±0.4 4	2.5±0.4 4	2.8±0.4 4	2.4±0.3 0.3	2.6±0.5 5	2.5±0.3 0.3
LY3298176 (10 нмоль/кг)	0.8±0.2*** 2***	1.2±0.2*** 2***	2.3±0.3 3	0.9±0.3*** 3***	1.8±0.3*** 3***	2.3±0.3 3	1.2±0.3*** 3***	1.7±0.4 4	2.7±0.3 3	1.2±0.4*** 4***	2±0.3* 0.4	2.8±0.4 0.4	1.4±0.6*** 6***	2±0.5 5
Соединение 18# (3 нмоль/кг)	0.6±0.1*** 1***	1.3±0.5*** 5***	2±0.5 3	1.1±0.4*** 4***	2.2±1.3 3	2.1±1.1 1	1.1±0.6*** 6***	1.6±0.6* 6*	2.5±0.9 9	1.3±0.6*** 6***	2±0.3* 3±1	3±1 3±1	1.8±1* 1.8±1*	2.3±1 1
Соединение 18# (10 нмоль/кг)	0.3±0.2*** 2***	0.6±0.6*** 6***	1.1±0.7*** 7***	0.7±0.5*** 5***	1.1±0.5*** 5***	1.5±0.8** 8**	0.8±0.4*** 4***	1.1±0.7*** 7***	2±0.6 2±0.6	0.9±0.4*** 4***	1.8±0.8** 8**	2.4±0.6 0.6	0.9±0.4*** 4***	1.7±0.7* 0.7*
Соединение 18# (100 нмоль/кг)	0.2±0.1*** 1***	0.1±0.1*** 1***	0.4±0.1*** 1***	0.4±0.2*** 2***	0.6±0.2*** 2***	0.7±0.3*** 3***	0.5±0.2*** 2***	0.7±0.5*** 5***	0.9±0.6*** 6***	0.9±0.6*** 6***	1.1±0.5*** 5***	2±1 2±1	1.3±0.7*** 7***	1.7±0.5* 0.5*

\*, P < 0,05; \*\*, P < 0,01; \*\*\*, P < 0,001, в сравнении с контрольной группой модели

Таблица 15.  
(Продолжение)

Группа	Сутки после введения													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Нормальный контроль	3.7±0.7	3±0.4	2.6±0.2	3.3±0.3	3.1±0.3	3.3±0.5	3.3±0.2	2.7±0.4	3.3±0.3	3.1±0.3	3.3±0.8	2.8±0.8	4.1±0.3	2.5±0.3
Контроль модели	2.7±0.3	2.1±0.2	2.7±0.2	2.3±0.4	2.5±0.5	2.4±0.3	2.9±0.3	2.3±0.2	2.9±0.4	2.6±0.5	2.6±0.3	2.4±0.4	3±0.5	2.1±0.3
LY3298176 (10 нмоль/кг)	3±0.6	1.2±0.4**	2.1±0.4	2.9±1.1	1.2±0.8***	2±0.4	3.3±0.3	1.4±0.4**	2.5±0.5	2.8±0.4	1.8±0.6	2.4±0.4	3.9±0.5	1.4±0.3
Соединение 18# (3 нмоль/кг)	2.9±0.7	1.5±0.7	2.2±0.5	2.7±0.3	1.7±0.5*	2.2±0.5	3.4±0.4	1.8±0.5	2.6±0.4	2.9±0.5	1.8±0.8*	2.5±0.9	3.9±0.5**	1.3±0.6*
Соединение 18# (10 нмоль/кг)	3±0.9	1.2±1* *	2.1±0.9	2.9±0.8	1.3±0.5***	2±0.5	3.2±0.6	1±0.4* **	2.3±0.5	2.5±0.6	1.6±1.2**	2.2±0.8	3.6±1	1±0.5***
Соединение 18# (100 нмоль/кг)	2±0.4	1±0.3* *	1.6±0.3**	2±0.4	1.4±0.2**	1.8±0.3	2.4±0.3	1.4±0.5**	2.1±0.5*	2.3±0.4	1.5±0.3***	1.6±0.4*	2.8±0.3	1.2±0.4*

\*, P < 0,05; \*\*, P < 0,01; \*\*\*, P < 0,001, в сравнении с контрольной группой модели

**Пример 11. Эффект улучшения от некоторых соединений по настоящему раскрытию, оказываемый на уровень метаболизма глюкозы у мышей db/db**

1. Цель эксперимента:

5 Данный эксперимент был предназначен для тестирования эффекта улучшения пронумерованного соединения, оказываемого на уровень метаболизма глюкозы у мышей db/db после подкожного введения.

2. Процедуры эксперимента:

10 Мышам C57BL/KsJ-db/db подкожно инъецировали холостой носитель (20 мМ цитрата натрия + 0,05% Tween-80, pH 7.5), соединение LY3298176 (100 нмоль/кг массы тела) и соединение 18# (три дозы 10 нмоль/кг массы тела, 30 нмоль/кг массы тела и 100 нмоль/кг массы тела) в сутки 0, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24 и 27. В каждой группе введения было 10 мышей db/db. В соответствии со схемой эксперимента, кровь из хвостовой вены собирали посредством колющей иглы в сутки 0, 7, 14, 21 и 15 28, и в ней определяли уровни глюкозы в крови натоцк посредством глюкометра и тест-полосок для определения уровня глюкозы, и мышей выдерживали без еды 6 ч перед забором крови в каждый момент времени. Кровь из хвостовой вены собирали посредством колющей иглы в сутки 3, 10, 17, 24 и 27, и в ней случайным образом определяли уровни глюкозы в крови посредством глюкометра. Наконец, в конце 20 эксперимента в сутки 28, все животные в группах введения подвергали действию ингаляционного наркоза с 2-5% изофлурана, и 100 мкл цельной крови отбирали через глазницу каждой мыши с использованием пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-EDTA-K2 и использовали для определения гликированного гемоглобина.

3. Результаты эксперимента:

25 Полученные в результате указанных выше процедур эксперимента конкретные данные показаны ниже в Таблицах 16 - 18.

Таблица 16. Эффект продолжительного введения соединения 18#, оказываемый на уровень глюкозы в крови натоцк у мышей db/db

Группа введения	Концентрация глюкозы в крови натоцк (ммоль/л, среднее ±SD)				
	Сутки 0	Сутки 7	Сутки 14	Сутки 21	Сутки 28
Холостой контроль	14,25±1,27	17,92±1,33	22,89±1,88	24,95±1,52	25,94±1,32
LY3298176 (100 нмоль/кг)	14,35±1,41	7,44±0,76	7,56±0,88	9,42±1,67	9,89±1,28***
#18 (10 нмоль/кг)	14,77±1,30	6,05±0,42	6,30±0,46	7,89±0,81	9,41±0,97***

#18 (30 нмоль/кг)	14,13±1,32	6,21±0,26	6,40±0,57	7,03±0,52	9,68±1,03***
#18 (100 нмоль/кг)	14,67±1,46	5,85±0,33	6,25±0,32	6,13±0,19	7,89±0,41***

\*\*\*:  $p < 0,001$  в сравнении с холостой контрольной группой.

Таблица 17. Эффект длительного введения соединения 18#, оказываемый на уровень глюкозы в крови не натощак у мышей db/db

Группа введения	Концентрация глюкозы в крови не натощак (ммоль/л, среднее±SD)			
	Сутки 0	Сутки 10	Сутки 17	Сутки 24
Холостой контроль	23,06±0,97	26,40±0,90	27,64±1,15	30,22±0,74
LY3298176 (100 нмоль/кг)	18,60±1,52	17,10±1,96	17,98±1,37	20,70±1,27***
#18 (10 нмоль/кг)	20,42±1,56	20,66±1,48	18,91±1,33	21,17±2,07**
#18 (30 нмоль/кг)	16,73±1,59	15,88±1,86	17,30±1,17	17,43±1,92***
#18 (100 нмоль/кг)	9,11±1,25	12,34±1,12	11,89±1,15	11,51±0,95***

5 \*\* :  $p < 0,01$  в сравнении с холостой контрольной группой; \*\*\*:  $p < 0,001$  в сравнении с холостой контрольной группой.

Таблица 18. Эффект длительного введения соединения 18#, оказываемый на уровень гликированного гемоглобина у мышей db/db

Группа введения	Гликированный гемоглобин (% , среднее ±SD)
Холостой контроль	6,54±0,17
LY3298176 (100 нмоль/кг)	4,58±0,23**
#18 (10 нмоль/кг)	4,71±0,23***
#18 (30 нмоль/кг)	4,53±0,17***
#18 (100 нмоль/кг)	3,78±0,13***

10 \*\* :  $p < 0,01$  в сравнении с холостой контрольной группой; \*\*\*:  $p < 0,001$  в сравнении с холостой контрольной группой.

#### 4. Заключение по экспериментальным данным:

15 В данном эксперименте в дозах 10 нмоль/кг, 30 нмоль/кг и 100 нмоль/кг соединения 18# по настоящему раскрытию демонстрирует превосходный улучшающий эффект, оказываемый на уровень метаболизма глюкозы мышей db/db, и демонстрирует значительную дозозависимость. Уровень гликированного гемоглобина группы дозы 100 нмоль/кг соединения 18# составлял 3,78% в конце

эксперимента, в то время как уровень гликированного гемоглобина группы той же дозы контрольного соединения LY3298176 составлял 4,58%. Таким образом, эффективность соединения 18# в улучшении уровня метаболизма глюкозы мышей db/db значительно лучше, чем эффективность контрольного соединения LY3298176 в той же дозе.

Все аналоги GLP-1 или АФИ (активный фармацевтический ингредиент), используемые в следующих примерах, представляют собой соединение 18#.

### Примеры 12. Получение и тестирование фармацевтических композиций

Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию получали посредством сухой грануляции в соответствии со следующим способом: АФИ (соединение 18#, показанное на Фиг. 3) и другие ингредиенты, каждый в количестве, определенном в данной композиции, хорошо перемешивали, подвергали совместной сухой грануляции и прессовали в таблетки.

Тестирование растворения: на основе способа тестирования растворения, беря 500 мл раствора фосфатного буфера (pH 6,8), содержащего 0,1% Tween 80 в качестве среды растворения, и устанавливая скорость вращения на уровне 50 об./мин., операции проводили в соответствии с требованиями. В каждый из моментов времени 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин и 45 мин, 5 мл раствора собирали, и 5 мл свежего раствора добавляли для дополнения. Каждую жидкость после растворения фильтровали через 10 мкм полиэтиленовую головную часть фильтра и затем фильтровали через 0,22 мкм фильтрующую мембрану Millipore PVDF, и очередным фильтратом наполняли флакон с жидкой фазой и посылали его для ВЭЖХ-выявления растворенного количества АФИ и SANC каждой таблетки в разные моменты времени.

12.1 SNAC, АФИ, микрокристаллическую целлюлозу, повидон и стеарат магния (внутригранулярный), каждый в количестве, определенном в данной композиции, хорошо перемешивали и подвергали сухой грануляции, и затем добавляли стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь хорошо перемешивали и прессовали в таблетки. Таблетки подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере (pH 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 19.

Таблица 19. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 1	Композиция 2
--------	--------------	--------------

Компонент	Количество, мг/таблетка			
	АФИ	5		5
SNAC	300		150	
Микрокристаллическая целлюлоза 101	80		/	
Повидон К90	8		/	
Стеарат магния (внутригранулярный)	7,7		3,858	
Стеарат магния (внегранулярный)	2		/	
Время/мин	Растворение/%			
	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC
5	9	26	59	57
10	/	/	91	88
15	43	60	104	100
30	70	83	108	102
45	82	89	107	103
60	89	93	108	103

В композициях «/» означает «не добавлен».

12.2 Каждый из SNAC, АФИ, каприлата натрия, коллоидного диоксида кремния (внутригранулярного) и стеарата магния (внутригранулярного) в количестве, указанном в композиции, хорошо перемешивали и подвергали сухой грануляции, и затем добавляли коллоидный диоксид кремния и стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь хорошо перемешивали и прессовали в таблетки. Таблетки подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 20.



грануляции, и затем добавляли стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь прессовали в таблетки. Таблетки подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 21.

5

Таблица 21. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 11	Композиция 12	Композиция 13			
Компонент	Количество, мг/таблетка					
АФИ	5	5	5			
SNAC	133,856	100	133,856			
Аргинин	15,35	60	/			
Гистидин	/	/	15,35			
Коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный)	0,794	0,845	0,794			
Стеарат магния (внутригранулярный)	2,268	1,6	2,268			
Стеарат магния (внегранулярный)	1,59	1,6	1,59			
Время/мин	Растворение, %					
	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC
5	39	43	38	43	43	52
10	72	74	73	75	80	85
15	89	89	94	94	95	97
30	99	97	101	101	99	99

В композициях, «/» означает «не добавлен».

10 **12.4** SNAC, АФИ,  $\beta$ -циклодекстрин, коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный) и стеарат магния (внутригранулярный), каждый в количестве, указанном в данной композиции, хорошо перемешивали и подвергали сухой грануляции, и затем добавляли стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь прессовали в таблетки. Таблетки подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 22.

15

Таблица 22. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 14
Компонент	Количество мг/таблетка
АФИ	5

SNAC	133,856	
β-циклодекстрин	15,35	
Коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный)	0,794	
Стеарат магния (внутригранулярный)	2,268	
Стеарат магния (внегранулярный)	1,59	
Время/мин	Растворение, %	
	АФИ	SNAC
5	46	55
10	77	82
15	90	93
30	98	98

12.5 Таблетки без покрытия, полученные в соответствии с композицией 6, композицией 11 и композицией 12, покрывали порошками для покрытия, полученными из вещества, образующего гипромеллозную пленку, и затем хранили в условиях ускоренного тестирования (40°C, RH75%), длительного тестирования (25°C, RH60%) и тестирования при низких температурах (5°C) для исследования стабильности, и результаты показаны в Таблице 23.

Таблица 23. Ингредиенты и растворение композиций

Композиция	Условия хранения образцов		Чистота главного пика (%)	Максимальное содержание отдельной примеси (%)	Общее содержание примесей (%)
Композиция 6	Исходные		98,2	0,64	1,80
	40°C/RH75%	2 недели	96,9	0,59	3,10
		1M	96,2	0,95	3,80
		2M	93,5	1,39	6,50
	25°C/RH60%	1M	97,8	0,55	2,20
		2M	96,6	0,54	3,40
	5°C±3°C	2,5M	97,2	0,57	2,8
Композиция 11	Исходные		97,9	0,67	2,10
	40°C/RH75%	2 недели	97,0	0,60	3,00
		1M	96,2	1,03	3,80
		2M	94,0	1,38	5,99
	25°C/RH60%	1M	97,8	0,56	2,20
		2M	96,9	0,55	3,10
	5°C±3°C	2,5M	97,0	0,58	3,0
Композиция	Исходные		98,3	0,57	1,70

ция 12	25°C/RH60%	1M	98,1	0,416	1,90
		2M	97,1	0,59	2,9
	5°C±3°C	2M	97,3	0,59	2,7

12.6 АФИ, капрат натрия и ингибитор протеаз PMSF, каждый в количестве, указанном в данной композиции, хорошо перемешивали и затем ими наполняли соответствующие оболочки капсул. Капсулы помещали в грузило-корзину для 5 капсул для тестирования растворения в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 24.

Таблица 24. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 15	Композиция 16
Компонент	Количество мг/капсула	
АФИ	5	5
Капрат натрия	250	250
Ингибитор протеазы PMSF	62,50	62,50
Оболочка капсулы	Кишечнорастворимая оболочка капсулы	Растворимая в желудке оболочка капсулы
Время/мин	Растворение, %	
15	89	97
30	93	100
45	93	99
60	94	101

10

12.7 SNAC, АФИ, аминокислоты, капрат натрия или каприлат натрия, коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный) и стеарат магния (внутригранулярный), каждый в количестве, указанном в композиции, хорошо перемешивали и подвергали сухой грануляции, и затем добавляли стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь прессовали в таблетки. Таблетки подвергали 15 испытанию на растворение в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 25.

Таблица 25. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 17	Композиция 18	Композиция 19	Композиция 20
Компонент	Количество мг/таблетка			

АФИ	25	25	15	15				
SNAC	300	300	300	300				
Аргинин	120	120	180	180				
Капрат натрия	60	180	130	/				
Каприлат натрия	/	/	/	130				
Коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный)	5	6	6	6				
Стеарат магния (внутригранулярный)	5	6	6	6				
Стеарат магния (внегранулярный)	5	6	6	6				
Время/мин	Растворение, %							
	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC
5	33	37	/	/	/	/	/	/
10	63	66	/	/	/	/	/	/
15	79	82	/	/	/	/	/	/
30	93	95	/	/	/	/	/	/

В композициях, «/» означает «не добавлен».

12.8 SNAC, АФИ, аминокислоты, сорбит, коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный), стеарат магния (внутригранулярный) и/или связующее (повидон или гидроксипропилцеллюлоза), каждый в количестве, указанном в данной композиции, хорошо перемешивали и подвергали сухой грануляции, и затем добавляли стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь прессовали в таблетки. Таблетки подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 26.

Таблица 26. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 21	Композиция 22	Композиция 23	Композиция 24	Композиция 25
АФИ	25	15	25	25	25
SNAC	300	300	300	300	300

Аргинин	120	180	180	120	120					
Сорбит	180	130	130	170	170					
PVP K30	/	/	/	10	/					
HPC-SSL	/	/	/	/	10					
Коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный)	6	6	6,5	5	5					
Стеарат магния (внутригранулярный)	6	6	6	5	5					
Стеарат магния (внегранулярный)	6	6	6,5	5	5					
Время/мин	Растворение/%									
	АФ И	SNAC	АФ И	SNAC	АФ И	SNAC	АФ И	SNAC	АФ И	SNAC
5	32	36	/	/	/	/	31	35	29	35
10	59	63	/	/	/	/	59	63	59	63
15	78	81	/	/	/	/	78	81	77	81
30	91	94	/	/	/	/	93	95	90	94
45	93	96	/	/	/	/	94	95	90	94

В композициях, «/» означает «не добавлен».

12.9 SNAC, АФИ, аминокислоты, коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный), и стеарат магния (внутригранулярный), каждый в количестве, указанном в композиции, хорошо смешивали и подвергали сухой грануляции, и затем добавляли стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь прессовали в таблетки. Таблетки подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, конкретные композиции показаны в Таблице 27, и композиции и результаты растворения показаны в Таблице 28.

10

Таблица 27. Ингредиенты композиций

Партия	Композиция 26	Композиция 27
Компонент	Количество, мг/таблетка	
АФИ	5	5
SNAC	100	100
Аргинин	60	114,25
Коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный)	1,65	2,25
Стеарат магния	1,65	2,25

(внутригранулярный)		
Стеарат магния (внегранулярный)	1,7	2,25

Таблица 28. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 28	Композиция 29	Композиция 30			
Компонент	Количество, мг/таблетка					
АФИ	25,0	25,0	25,0			
SNAC	500,0	500,0	300,0			
Аргинин	120,0	300,0	180,0			
Коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный)	6,0	8,0	5,0			
Стеарат магния (внутригранулярный)	6,0	8,5	5,0			
Стеарат магния (внегранулярный)	6,0	8,5	5,0			
Время/мин	Растворение, %					
	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC
5	30	32	31	33	26	31
10	53	56	57	60	50	55
15	74	76	75	78	66	72
30	94	95	90	93	82	87
45	96	97	91	93	82	88

12.10 SNAC, АФИ, аминокислоты, коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный) и стеарат магния (внутригранулярный), каждый в количестве, указанном в данной композиции, хорошо перемешивали и подвергали сухой грануляции, и затем добавляли стеарат магния (внегранулярный), и полученную смесь прессовали в таблетки. Таблетки подвергали испытанию на растворение в фосфатном буфере (рН 6,8), содержащем 0,1% tween 80, и конкретные композиции и результаты растворения показаны в Таблице 29.

Таблица 29. Ингредиенты и растворение композиций

Партия	Композиция 31	Композиция 32
АФИ	25	25
SNAC	300	300
Аргинин	120	120
Лейцин	180	/
Лизин гидрохлорид	/	180

Коллоидный диоксид кремния (внутригранулярный)	6		6	
Стеарат магния (внутригранулярный)	6		6	
Стеарат магния (внегранулярный)	6		6	
Время/мин	Растворение, %			
	АФИ	SNAC	АФИ	SNAC
5	/	/	32	33
10	/	/	58	59
15	/	/	78	78
30	/	/	94	94
45	/	/	96	95

В композициях, «/» означает «не добавлен»

Несмотря на то, что изложенное выше изобретение подробно описано посредством графических материалов и примеров в целях облегчения понимания, данное описание и примеры не следует считать ограничивающими объем настоящего раскрытия. Раскрытия всех патентов и научных литературных источников, приведенных в данном документе, явным образом включены посредством ссылки во всей полноте.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

5 (a) аналог GLP-1 общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир,

$R_1$ -X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X<sub>10</sub>-Ser-X<sub>12</sub>-X<sub>13</sub>-X<sub>14</sub>-X<sub>15</sub>-X<sub>16</sub>-X<sub>17</sub>-X<sub>18</sub>-X<sub>19</sub>-X<sub>20</sub>-  
Glu-Phe-X<sub>23</sub>-X<sub>24</sub>-Trp-Leu-X<sub>27</sub>-X<sub>28</sub>-X<sub>29</sub>-X<sub>30</sub>-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R<sub>2</sub>

(I),

10 где R<sub>1</sub> представляет собой атом Н, алкил, ацетил, формил, бензоил, трифторацетил, pGlu или отсутствует;

R<sub>2</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -ОН или отсутствует;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>12</sub>, X<sub>13</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>20</sub>, X<sub>23</sub>, X<sub>24</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub>, X<sub>29</sub> и X<sub>30</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из любых природных аминокислотных остатков и любых не природных аминокислотных остатков; и

15 (b) усилитель всасывания, где предпочтительно указанный усилитель всасывания выбран из одного или более из N-(8-(2-гидроксibenzoил)амино)каприлата, каприлата натрия, капрата натрия, тауродезоксихолата натрия, лауроилкарнитина, додецилфосфатидилхолина, аминокислоты, циклодекстрина и его производного, поверхностно-активного  
20 вещества, лаурокапрама и его гомолога, спиртового органического растворителя, органической кислоты и жирного спирта.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой:

25 аминокислота выбрана из одной или более из изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина, аргинина, гистидина, аланина, глицина, пролина, серина и их солей, и предпочтительно выбрана из одной или более из аргинина, гистидина, лейцина и лизина и их солей;

30 циклодекстрин и его производное выбраны из одного или более из α-циклодекстрина, β-циклодекстрина, γ-циклодекстрина, сульфобутил-β-циклодекстрина (SBE-β-CD), 2,6-диметил-β-циклодекстрина, гидроксипропил-β-циклодекстрина, гидроксиэтил-β-циклодекстрина, метилированного β-циклодекстрина, глюкозил-β-циклодекстрина, диглюкозил-β-циклодекстрина, мальтозил-β-циклодекстрина, димальтози-β-циклодекстрина и карбоксиметил-β-циклодекстрина и предпочтительно представляют собой β-циклодекстрин;

поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из додецилсульфата натрия, полисорбата, бетаина, четвертичной аммониевой соли, сложного эфира сорбитана, полноксамера и их любых смесей;

5 спиртовой органический растворитель выбран из группы, состоящей из этанола, глицерина, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля и их любых смесей;

органическая кислота выбрана из группы, состоящей из стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, олеиновой кислоты, лауриновой кислоты и их любых смесей; и/или

10 жирный спирт выбран из группы, состоящей из лаурилового спирта, цетилового спирта, стеарилового спирта и их любых смесей.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, в которой усилитель всасывания выбран из любого из нижеследующего:

- 15 (1) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат;
- (2) каприлат натрия;
- (3) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат и каприлат натрия;
- (4) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат и аминокислота или ее соль;
- (5) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат и  $\beta$ -циклодекстрин;
- 20 (6) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аминокислота или ее соль, и каприлат натрия; и
- (7) *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат, аминокислота или ее соль, и каприлат натрия;

предпочтительно, *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат представляет собой натрия *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат.

25

4. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-3, в которой:

$X_1$  представляет собой Tyr или His;  $X_2$  представляет собой Aib или D-Ala;  $X_{10}$  представляет собой Val, Tyr или Y1;  $X_{12}$  представляет собой Ser, Ile или Y1;  $X_{13}$  представляет собой Tyr, Ala или Y1;  $X_{14}$  представляет собой Leu, Nle или Y1;  $X_{15}$  представляет собой Asp или Glu;  $X_{16}$  представляет собой Arg, Glu, Gly, Lys, Aib или Y1;  $X_{17}$  представляет собой Glu, Ile, Gln или Y1;  $X_{18}$  представляет собой Ala, Aib или His;  $X_{19}$  представляет собой Ala, Aib или Gln;  $X_{20}$  представляет собой Gln, Glu или Lys;  $X_{23}$  представляет собой Ile или Val;  $X_{24}$  представляет собой Ala, Asn, или Gln;  $X_{27}$  представляет собой Val или Leu;  $X_{28}$  представляет собой Arg или Ala;  $X_{29}$  представляет собой Gly или Gln;  $X_{30}$  представляет собой Gly или Lys;

30

35

Y1 представляет собой остаток Lys, Orn, Dap, Dab или Cys, содержащий заместитель на боковой цепи, причем указанный заместитель имеет формулу {[2-(2-амино-этокси)-этокси]-ацетил}<sub>a</sub>-(γ-Glu)<sub>b</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-COOH;

a представляет собой целое число от 1 до 3;

5 b равно 1 или 2;

c представляет собой целое число от 10 до 30.

5. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-4, в которой:

10 X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Y1; X<sub>15</sub> представляет собой Asp или Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub>

15 представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly;

Y1 является таким, как определено в п. 4.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, в которой:

20 X<sub>16</sub> представляет собой Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Val; X<sub>27</sub> представляет собой Leu.

7. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-3, в которой:

25 X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Y1; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Leu или Nle; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly;

30 Y1 является таким, как определено в п. 4.

8. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-3, в которой:

35 X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Y1; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Leu или Nle; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub>

представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly; Y1 является таким, как определено в п. 4.

5

9. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 - 3, в которой:

X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Y1; X<sub>14</sub> представляет собой Leu или Nle; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly; Y1 является таким, как определено в п. 4.

15

10. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 - 3, в которой:

X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Y1; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly; Y1 является таким, как определено в п. 4.

25

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, в которой:

X<sub>2</sub> представляет собой Aib; X<sub>20</sub> представляет собой Gln; X<sub>24</sub> представляет собой Asn.

30

12. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 - 3, в которой:

X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Leu или Nle; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Y1; X<sub>17</sub> представляет собой Ile; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu; X<sub>28</sub>

35

представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly;  
Y1 является таким, как определено в п. 4.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, в которой:

5 X<sub>2</sub> представляет собой Aib; X<sub>14</sub> представляет собой Leu; X<sub>20</sub> представляет собой Gln; X<sub>24</sub> представляет собой Asn.

14. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 - 3, в которой:

10 X<sub>1</sub> представляет собой Tyr; X<sub>2</sub> представляет собой Aib или D-Ala; X<sub>10</sub> представляет собой Tyr; X<sub>12</sub> представляет собой Ile; X<sub>13</sub> представляет собой Tyr; X<sub>14</sub> представляет собой Leu или Ile; X<sub>15</sub> представляет собой Glu; X<sub>16</sub> представляет собой Arg или Lys; X<sub>17</sub> представляет собой Y1; X<sub>18</sub> представляет собой Ala; X<sub>19</sub> представляет собой Ala; X<sub>20</sub> представляет собой Gln или Lys; X<sub>23</sub> представляет собой Ile или Val; X<sub>24</sub> представляет собой Asn или Gln; X<sub>27</sub> представляет собой Ile или Leu;  
15 X<sub>28</sub> представляет собой Ala; X<sub>29</sub> представляет собой Gly; X<sub>30</sub> представляет собой Gly;  
Y1 является таким, как определено в п. 4.

15. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 4 - 14, в которой a равно 2, b равно 1 или 2, и c представляет собой целое число от 16 до 20.

20

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой c равно 16, 18 или 20.

17. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 4 - 14, в которой Y1 представляет собой остаток Lys, содержащий заместитель на боковой цепи, причем  
25 указанный заместитель имеет формулу  $\{[2-(2\text{-амино-этокси})\text{-этокси}]\text{-ацетил}\}_a\text{-}(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ ;

a равно 2;

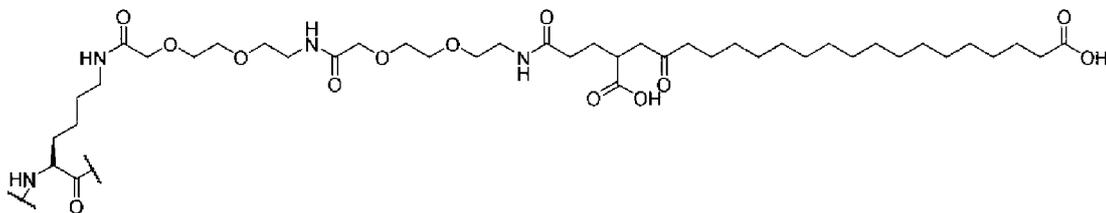
b равно 1 или 2;

c равно 16 или 18.

30

18. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 4 - 17, в которой заместитель ковалентно соединен с аминогруппой на боковой цепи посредством амидной связи.

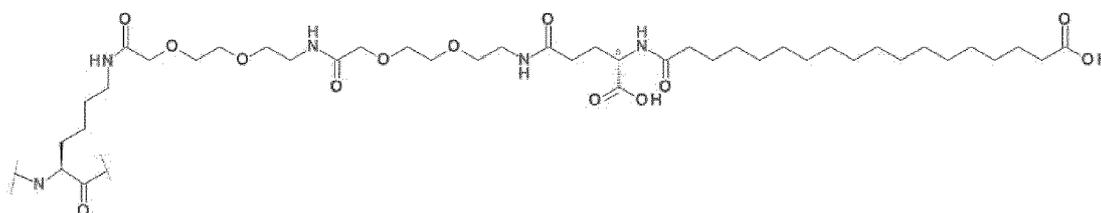
19. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 4 - 18, в которой Y1 представляет собой K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C18-OH) или K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH), где K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C18-OH) имеет структуру, показанную ниже:



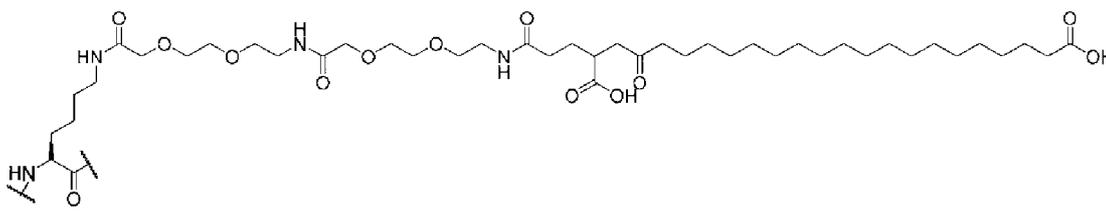
5

и

предпочтительно имеет структуру, показанную ниже:

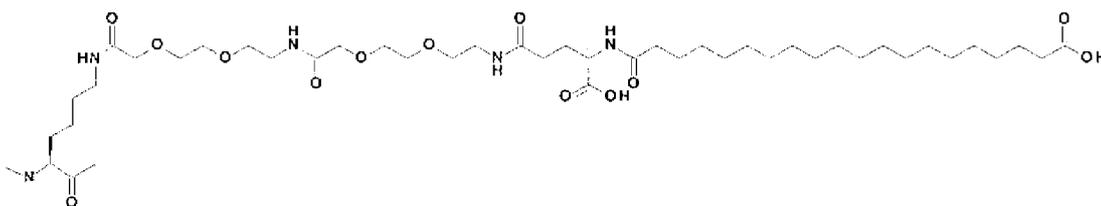


и K(-OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH) имеет структуру, показанную ниже:



10

и предпочтительно имеет структуру, показанную ниже:



20. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 4 - 19, в которой заместитель ковалентно связан с  $\epsilon$ -аминогруппой на боковой цепи посредством амидной связи.

15

21. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 - 20, в которой аналог GLP-1 имеет последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 20;

предпочтительно аналог GLP-1 выбран из группы, состоящей из следующих соединений, пронумерованных от 1 до 18:

20

- 1 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 2 H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 3 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 4 H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 5 5 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 6 H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 7 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 8 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 9 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 10 10 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 11 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 12 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 13 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 14 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 15 15 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 16 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 17 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>  
 18 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>.
- 20 22. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 – 21, в которой аналог  
 GLP-1 выбран из группы, состоящей из следующих соединений под номером 1# -  
 18#:
- 1# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-  
 OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>
- 25 2# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-  
 OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>
- 3# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-  
 OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>
- 4# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-  
 30 OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>
- 5# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-  
 OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>
- 6# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-  
 OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

7# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

8# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

5 9# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

10# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

10 11# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

12# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

13# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

15 14# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

15# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

20 16# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

17# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

18# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG- $\gamma$ Glu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>.

25

23. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 – 22, в которой аналог GLP-1 выбран из группы, состоящей из соединений, обозначенных как 7#, 12#, 13#, 14#, 15#, 16#, 17# и 18# на Фиг. 3.

30

24. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 – 23, в которой аналог GLP-1 или его фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир обладает более высокой агонистической активностью в отношении GLP-1R, чем в отношении рецептора GIP;

35 предпочтительно, аналог GLP-1 характеризуется соотношением агонистической активности в отношении GLP-1R и агонистической активности в

отношении рецептора GIP от 1,1:1 до 10:1, более предпочтительно от 3:1 до 6,5:1 и наиболее предпочтительно от 4,5:1 до 6:1.

25. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-24, дополнительно  
5 содержащая один или более из наполнителя, связующего, разрыхлителя, смазывающего вещества, глиданта, покрывающего агента и ингибитора протеазы.

26. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-25, в которой:  
10 наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, гидрофосфата кальция, сорбита и их любых смесей;

связующее выбрано из группы, состоящей из повидона и его гомолога, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и ее гомолога и их любых смесей;

15 разрыхлитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, альгиновой кислоты, альгината, калия полакрилина, гидрофосфата кальция, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, карбоксиметилкрахмала натрия, крахмалгликолята натрия, кросповидона, порошковой целлюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы,  
20 гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия и их любых смесей;

смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, глицерилбегената, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеарата кальция, талька, карнаубского воска и их любых смесей;

25 глидانت выбран из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния и талька; покрывающий агент выбран из одного или более из следующего: карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза,  
30 карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, сополимер метакриловой кислоты и смолы и этилцеллюлоза; и/или

ингибитор протеазы выбран из группы, состоящей из фенилметилсульфонилфторида (PSMF), ингибитора соевого трипсина, ингибитора соевого трипсина-химотрипсина, колицина, ингибитора трипсина подсолнечника,  
35 лейпептина, лимонной кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, гликохолата натрия и 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонилфторид гидрохлорида.

27. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-26, в которой усилитель всасывания составляет по меньшей мере 50% от общей массы композиции;

5           предпочтительно усилитель всасывания составляет по меньшей мере 70% от общей массы композиции;

          более предпочтительно усилитель всасывания составляет по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% от общей массы композиции.

10           28. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-27, в которой:

          усилитель всасывания представляет собой SNAC, при этом SNAC составляет по меньшей мере 20%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 90% от общей массы композиции;

          усилитель всасывания представляет собой капрат натрия, при этом капрат натрия составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70% от общей массы композиции;

          усилитель всасывания представляет собой SNAC и каприлат натрия; при этом SNAC составляет по меньшей мере 20%-90% от общей массы композиции, и каприлат натрия составляет 5%-75% от общей массы композиции;

20           усилитель всасывания представляет собой SNAC и аргинин или его соль; при этом SNAC составляет 20%-90% от общей массы композиции, и аргинин или его соль составляет 5%-75% от общей массы композиции;

          усилитель всасывания представляет собой SNAC и  $\beta$ -циклодекстрин; при этом SNAC составляет 20%-90% от общей массы композиции, и  $\beta$ -циклодекстрин составляет 5%-75% от общей массы композиции;

          усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и капрат натрия; при этом SNAC составляет 20%-90% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 5%-60% от общей массы композиции; и капрат натрия составляет 1%-50% от общей массы композиции;

30           усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и лейцин или его соль; при этом SNAC составляет 20%-90% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 5%-60% от общей массы композиции, и лейцин или его соль составляет 1%-50% от общей массы композиции;

          усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и лизин или его соль; при этом SNAC составляет 20%-90% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 5%-60% от общей массы композиции;

и лизин или его соль составляет 1%-50% от общей массы композиции; или усилитель всасывания представляет собой SNAC, аргинин или его соль и каприлат натрия; при этом SNAC составляет 20%-90% от общей массы композиции, аргинин или его соль составляет 5%-60% от общей массы композиции и каприлат натрия составляет 1%-50% от общей массы композиции.

29. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-28, в которой аналог GLP-1 или его фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир составляет 0,1%-30% от общей массы композиции;

10 предпочтительно аналог GLP-1 или его фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир составляет 1%-10% от общей массы композиции;

более предпочтительно аналог GLP-1 или его фармацевтически приемлемая соль, амид или сложный эфир составляет 1%-5% от общей массы композиции.

15 30. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-29, выбранная из любой из следующих композиций:

композиция (а), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, и *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат;

20 композиция (b), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и каприлат натрия;

композиция (с), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, и аминокислоту или ее соль, причем указанная аминокислота предпочтительно представляет собой одну или более из гистидина, аргинина, лейцина и лизина или их солей;

25

композиция (d), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и  $\beta$ -циклодекстрин;

30

композиция (е), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, и капрат натрия;

композиция (f), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль и капрат натрия;

35

композиция (g), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и гистидин или его соль;

5 композиция (h), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и аргинин или его соль;

композиция (i), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, и лейцин или его соль;

10 композиция (j), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, и лизин или его соль; и

15 композиция (k), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, и каприлат натрия.

31. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-30, выбранная из любой из следующих композиций:

20 композиция (a1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и по меньшей мере 20% или по меньшей мере 50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата;

25 композиция (b1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75% каприлата натрия;

30 композиция (c1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75% аминокислоты (например, одной или более из гистидина, аргинина, лейцина и лизина или их солей);

35 композиция (d1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75%  $\beta$ -циклодекстрина;

композиция (e1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и по меньшей мере 50% капрата натрия;

5 композиция (f1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-60% аргинина или его соли и 1%-50% капрата натрия;

10 композиция (g1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75% аргинина или его соли;

15 композиция (h1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% лейцина или его соли;

20 композиция (i1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% лизина или его соли; и

25 композиция (j1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% каприлата натрия;

30 где предпочтительно указанная фармацевтическая композиция выбрана из любой из следующих композиций:

композиция (a2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и по меньшей мере 70%, например, по меньшей мере 90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата;

35 композиция (b2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически

приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-10% каприлата натрия;

композиция (b3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-45% каприлата натрия;

композиция (b4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-75% или 40%-75% каприлата натрия;

композиция (c2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-10% или 1%-20% аргинина или его соли;

композиция (c3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-45% аргинина или его соли;

композиция (c4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-75% или 40%-75% аргинина или его соли;

композиция (c5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-25% аргинина или его соли;

композиция (d2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-10% или 1%-20%  $\beta$ -циклодекстрина;

композиция (d3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-45%  $\beta$ -циклодекстрина;

композиция (d4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически

приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 10%-75% или 40%-75% β-циклодекстрина; и

композиция (e2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, и 70%-80% капрата натрия;

композиция (f1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-60% аргинина или его соли и 1%-50% капрата натрия;

композиция (g1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 5%-75% аргинина или его соли.

композиция (h1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% лейцина или его соли;

композиция (i1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 1%-50% аргинина или его соли, и 1%-50% лизина или его соли; и

композиция (j1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-50% аргинина или его соли и 1%-50% каприлата натрия;

32. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25-31, выбранная из любой из следующих композиций:

композиция (i), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат и один или более из наполнителя, связующего и смазывающего вещества;

композиция (ii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, каприлат натрия, глидант и смазывающее вещество;

5 композиция (iii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аминокислоту (например, одну или более из гистидина, лейцина и лизина или их солей, как например, аргинин или его соль), глидант и смазывающее вещество;

10 композиция (iv), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат,  $\beta$ -циклодекстрин, глидант и смазывающее вещество;

15 композиция (v), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, каприлат натрия и ингибитор протеазы;

20 композиция (vi), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, каприлат натрия, глидант и смазывающее вещество;

композиция (vii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лейцин или его соль, глидант и смазывающее вещество;

25 композиция (viii), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лизин или его соль, глидант и смазывающее вещество;

30 композиция (ix), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, глидант, смазывающее вещество, наполнитель и/или связующее; и

35 композиция (x), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, каприлат натрия, глидант и смазывающее вещество;

где предпочтительно фармацевтическая композиция выбрана из любой из следующих композиций:

5 композиция (i-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, и одно или более из следующих соединений: микрокристаллическая целлюлоза, повидон и стеарат магния;

10 композиция (ii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, каприлат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

15 композиция (iii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аминокислоту (например, одну или более из гистидина, аргинина, лейцина и лизина или их солей, как например, аргинин или его соль), коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

20 композиция (iv-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат,  $\beta$ -циклодекстрин, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

25 композиция (v-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, каприлат натрия и PMSF;

30 композиция (vi-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, каприлат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

35 композиция (vii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лейцин или его соль, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

40 композиция (viii-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, лизин или его соль, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

45 композиция (ix-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, сорбит, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

композиция (ix-2), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, сорбит, повидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния;

композиция (ix-3), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, сорбит, гидроксипропилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния; и

композиция (x-1), содержащая соединение, показанное как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат, аргинин или его соль, каприлат натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

33. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25-31, выбранная из любой из следующих композиций:

композиция (i-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-80% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% наполнителя, примерно 2% связующего и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (i-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (ii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% или 5%-25% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (ii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (ii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

5

композиция (iii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% или 1%-20% аргинина, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

10

композиция (iii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45% аргинина, 1%-1,5% глиданта, и 0,5%-5% смазывающего вещества;

15

композиция (iii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% аргинина, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

20

композиция (iii-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-25% аргинина, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

25

композиция (iv-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-10% или 1%-20%  $\beta$ -циклодекстрина, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

30

композиция (iv-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% или 50%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-45%  $\beta$ -циклодекстрина, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

35

композиция (iv-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% или 40%-75% β-циклодекстрина, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (v-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-2% или 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-80% капрата натрия и 15%-25% ингибитора протеазы;

композиция (v-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 65%-80% капрата натрия и 15%-30% ингибитора протеазы;

композиция (vi-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% капрата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (vi-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 15%-40% аргинина или его соли, 10%-35% капрата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (vi-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% капрата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (vii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% лейцина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (vii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-

гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 15%-40% лейцина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (vii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% лейцина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (viii-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% лизина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (viii-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 15%-40% лизина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (viii-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% лизина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

композиция (ix-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 5%-25% аргинина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества, 1%-20% наполнителя и/или 0,5%-5% связующего;

композиция (ix-5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-40% аргинина или его соли, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества, 5%-35% наполнителя и/или 0,5%-5% связующего;

композиция (ix-6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его

фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-75% аргинина, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества, 1%-40% наполнителя и/или 0,5%-5% связующего;

5 композиция (x-2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-90% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 1%-30% аргинина или его соли, 1%-30% каприлата натрия и 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

10 композиция (x-3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 20%-50% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 15%-40% аргинина или его соли, 10%-35% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества;

15 композиция (x-4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-20%, например, 1%-5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 50%-70% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 10%-35% аргинина или его соли, 10%-35% каприлата натрия, 1%-1,5% глиданта и 0,5%-5% смазывающего вещества.

20 34. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 25-33, выбранная из любой из следующих композиций:

композиция (1), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 1%-2%, соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 75% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% микрокристаллической целлюлозы, примерно 2% повидона и примерно 0,5% стеарата магния;

25

композиция (2), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 3%-3,5%, соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 94%-95% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата и примерно 2,5% стеарата магния;

30

композиция (3), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 8% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 80% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 9% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

35

композиция (4), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

5

композиция (5), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 1,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

10

композиция (6), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

15

композиция (7), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

20

композиция (8), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 5,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 80%-85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

25

композиция (9), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 15% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, 70%-75% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, 8%-10% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

30

композиция (10), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% аргинина или его соли, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% стеарата магния;

35

композиция (11), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 60% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 35% аргинина или его соли, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1% стеарата магния;

5

композиция (12), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 45% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 50% аргинина или его соли, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1% стеарата магния;

10

композиция (13), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 75% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 18% аргинина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

15

композиция (14), содержащая, в расчете на общую массу композиции, 2%-5% или 5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 58% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 35% аргинина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

20

композиция (15), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10% гистидина, примерно 1,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% стеарата магния;

25

композиция (16), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 3% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 85% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 10%  $\beta$ -циклодекстрина, примерно 0,5% коллоидного диоксида кремния и примерно 2,5% стеарата магния;

30

композиция (17), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 1,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 80% капрата натрия и примерно 20% PMSF;

35

композиция (18), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его

фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 28% аргинина или его соли, примерно 20% капрата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

5 композиция (19), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 19% аргинина или его соли, примерно 28% капрата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2%  
10 стеарата магния;

композиция (20), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 58% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 23% аргинина или его соли, примерно  
15 12% капрата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (21), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 19% аргинина или его соли, примерно  
20 28% лейцина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (22), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 19% аргинина или его соли, примерно  
25 28% лизина или его соли, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (23), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2%-4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата, примерно 28% аргинина или его соли, примерно 20% сорбита, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно  
30 2% стеарата магния;

35 композиция (24), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически

приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 45% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% аргинина или его соли, примерно 28% сорбита, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

5 композиция (25), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 4% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 20% аргинина или его соли, примерно 25% сорбита, примерно 1,5% повидона или гидроксипропилцеллюлозы, примерно  
10 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

композиция (26), содержащая, в расчете на общую массу композиции, примерно 2,5% соединения, показанного как 18# на Фиг. 3, или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира, примерно 47% *N*-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата, примерно 28% аргинина или его соли,  
15 примерно 20% каприлата натрия, примерно 1% коллоидного диоксида кремния и примерно 2% стеарата магния;

35. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-34, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой порошок, гранулу, таблетку,  
20 капсулу или лиофилизированный состав;

предпочтительно, фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу;

более предпочтительно, фармацевтическая композиция представляет собой состав с немедленным высвобождением или состав с кишечнорастворимой  
25 оболочкой.

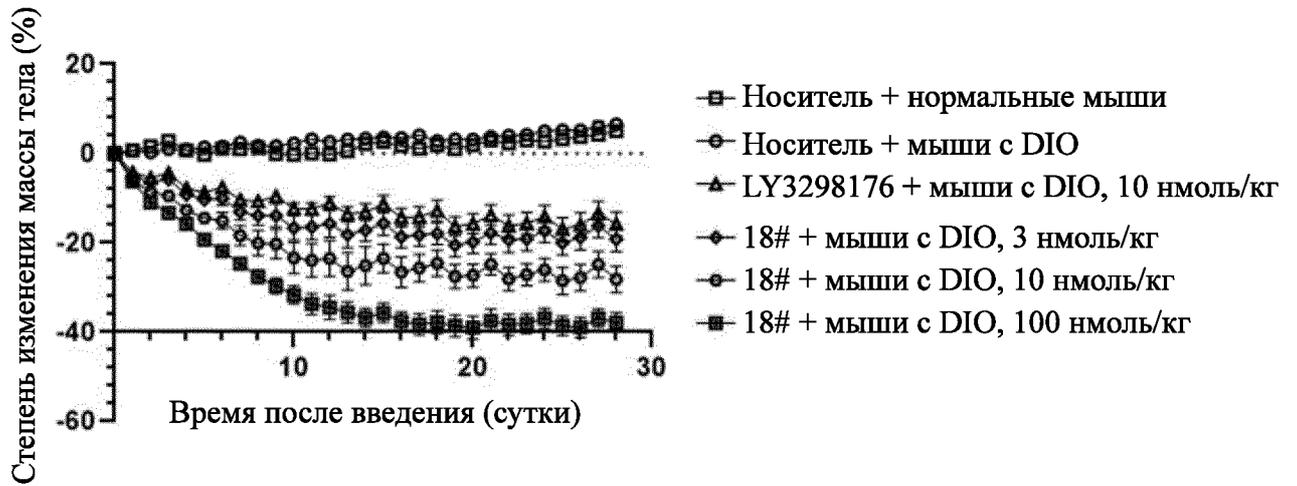
36. Способ получения фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-35, включающий стадию смешивания аналога GLP-1 или его фармацевтически приемлемой соли, амида или сложного эфира с усилителем всасывания, где

30 предпочтительно указанный способ включает стадию гранулирования, таблетирования или заполнения капсул;

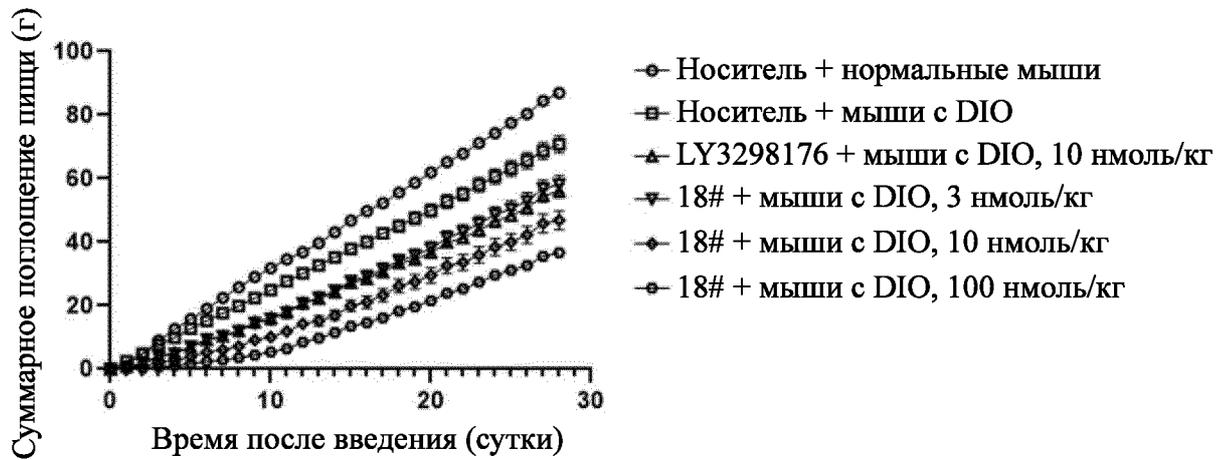
более предпочтительно, указанный способ включает стадию прямого прессования порошков, влажной грануляции, сухой грануляции, таблетирования или заполнения кишечнорастворимых оболочек капсул.

35

37. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-35 для получения лекарственного средства для лечения инсулиннезависимого диабета, инсулинзависимого диабета, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, стеатоза печени, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, 5 диабетической нефропатии, инсулинорезистентности, дислипидемии, ассоциированной с инсулинорезистентностью, и/или дислипидемии, ассоциированной с диабетом.

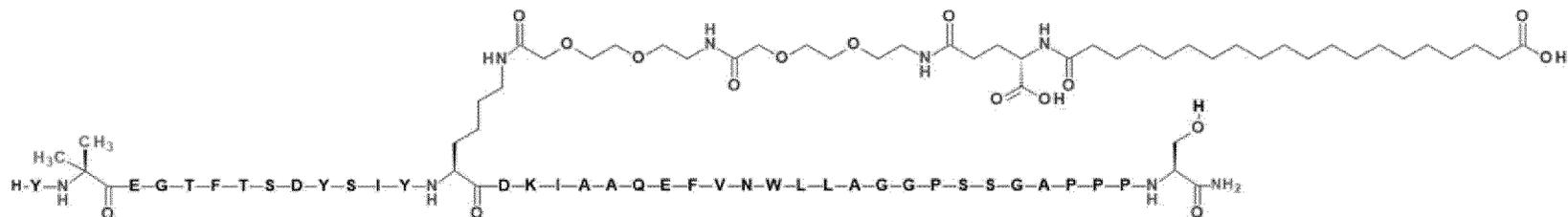


ФИГ. 1

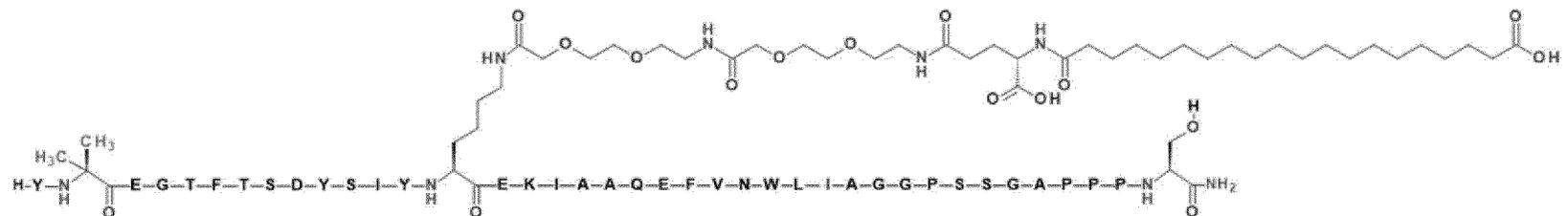


ФИГ. 2

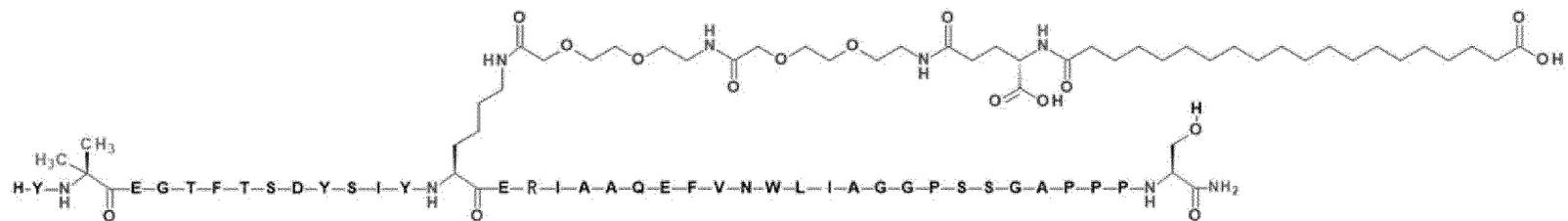
7#:



12#:

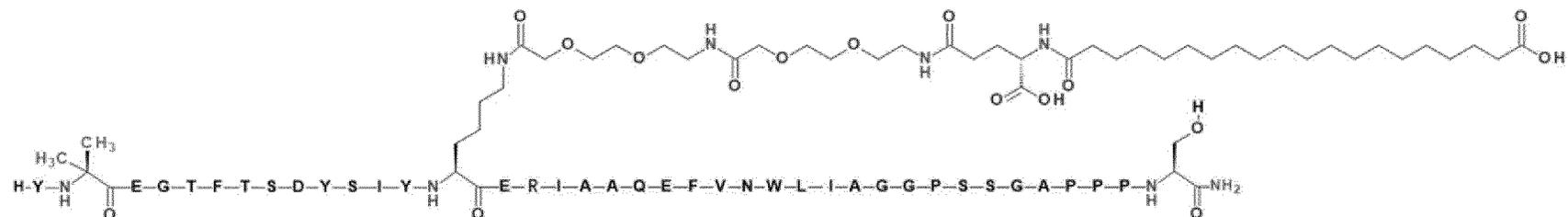


13#:

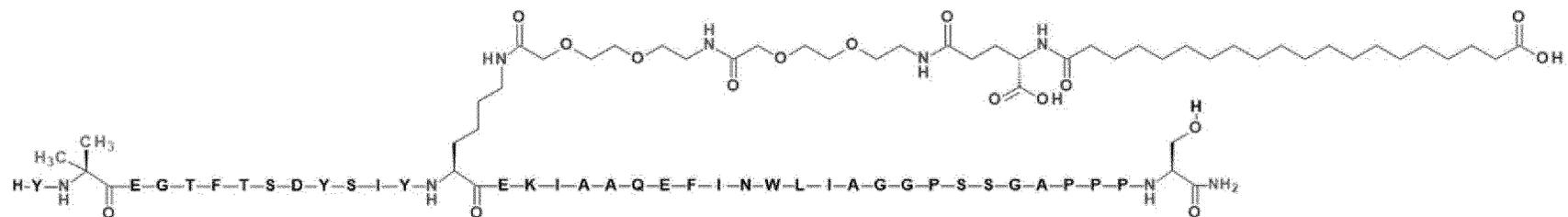


ФИГ. 3

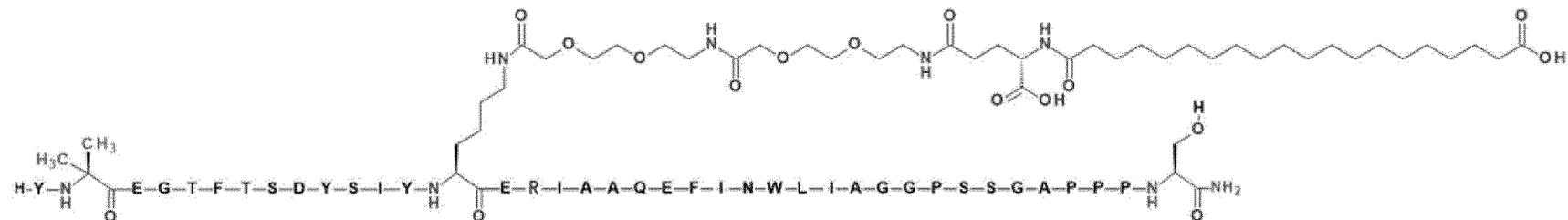
13#:



14#:

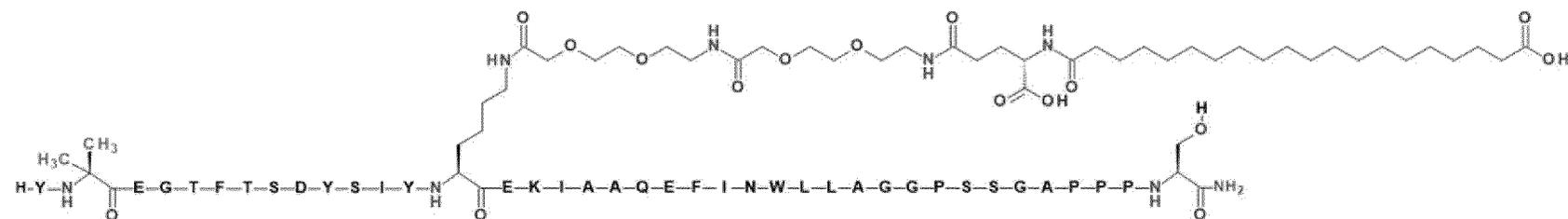


15#:

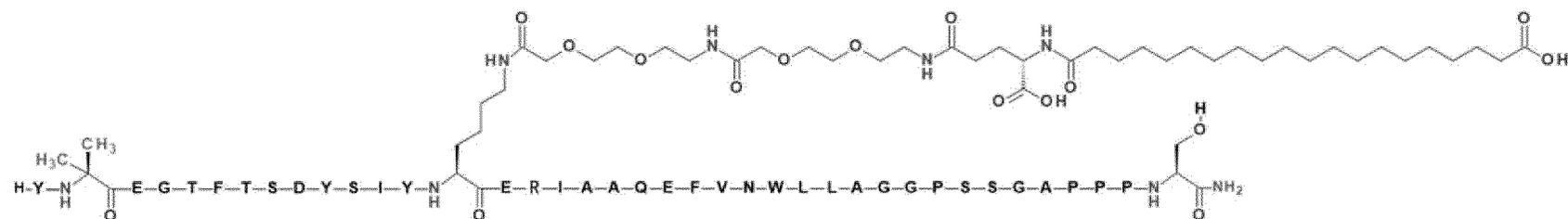


ФИГ. 3 (продолжение)

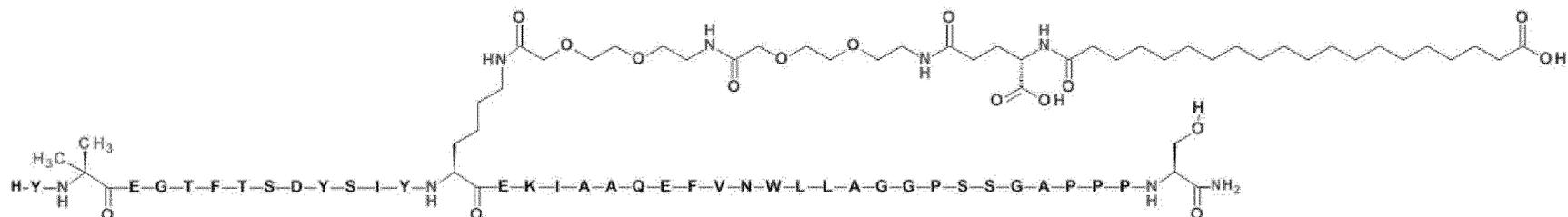
16#:



17#:



18#:



ФИГ. 3 (продолжение)