

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012128509/04, 07.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.12.2009 US 61/267,316

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.07.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/059294 (07.12.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/071927 (16.06.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АЙРОНВУД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

КАРРИ Марк Дж. (US),
ЗИММЕР Дэниел П. (US),
ФРЕТЦЕН Ангелика (US),
КЕССЛЕР Марко (US),
КАЛИ Брайан М. (US)(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

(57) Формула изобретения

1. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль, где пептид содержит последовательность аминокислот

Хаа₁ Хаа₂ Хаа₃ Хаа₄ Cys₅ Хаа₆ Хаа₇ Хаа₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Хаа₁₄ Gly₁₅
Хаа₁₆ Хаа₁₇, (SEQ ID NO:1) либо его фармацевтически приемлемую соль; при этомХаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-карбоксилированной Asp, Glu, D-Glu, γ-карбоксилированной Glu, α-аминосубериновой кислотой (Asu), α-аминоадипиновой кислотой (Aad) или α-аминопимелиновой кислотой (Arm);Хаа₂ является Asp, β-карбоксилированной Asp, Glu, γ-карбоксилированной Glu, Asu, Aad, Arm или отсутствует;Хаа₃ является Asp, β-карбоксилированной Asp, Glu, γ-карбоксилированной Glu, Asu, Aad, Arm или отсутствует;Хаа₄ является Cys или D-Cys;Хаа₆ является Asp или Glu;Хаа₇ является Tyr, Leu, Phe или Ile;Хаа₈ является Cys или D-Cys;Хаа₁₄ является Thr, Ala или Phe;

Хаа₁₆ является Cys или D-Cys; и

Хаа₁₇ является Tyr, D-Tyr или отсутствует;

при этом

аминогруппа Хаа₁ может быть модифицирована при помощи метила, щавелевой кислоты, пропандиовой кислоты, этандикарбоновой кислоты, глутаровой кислоты, гександиовой кислоты, пимелиновой кислоты либо субериновой кислоты; и

если Хаа₂ и Хаа₃ отсутствуют, Хаа₁ должна быть β-карбоксилированной Asp или γ-карбоксилированной Glu или Хаа₁ должна быть Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad, Apm по ее аминогруппе должна быть модифицирована с помощью щавелевой кислоты, пропандиовой кислоты или этандикарбоновой кислоты, глутаровой кислоты, гександиовой кислоты, пимелиновой кислоты либо субериновой кислоты.

2. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

Хаа₂ является Asp или Glu;

Хаа₂ и Хаа₃ присутствуют обе;

Хаа₃ является Asp или Glu;

Хаа₂ присутствует, а Хаа₃ отсутствует; или

Хаа₂ и Хаа₃ присутствуют обе.

3. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где одна или обе из Хаа₂ и Хаа₃ присутствуют, и Хаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-карбоксилированной Asp, Glu, D-Glu, γ-карбоксилированной Glu, Asu, Aad или Apm.

4. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где

Хаа₆ является Glu;

Хаа₇ является Tyr или Leu;

Хаа₄ является Cys и/или Хаа₈ является Cys;

Хаа₁₄ является Thr;

Хаа₁₆ является Cys;

Хаа₁₇ является Tyr или отсутствует.

5. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанный пептид содержит последовательность аминокислот Хаа₁ Хаа₂ Хаа₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Хаа₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Хаа₁₇ (SEQ ID NO:2); при этом

Хаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu или D-Glu;

Хаа₂ является Asp или Glu;

Хаа₃ является Asp, Glu или отсутствует;

Хаа₇ является Tyr или Leu; и

Хаа₁₇ является Tyr или отсутствует.

6. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанный пептид содержит последовательность аминокислот Хаа₁ Asp₂ Хаа₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Хаа₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Хаа₁₇ (SEQ ID NO:68); при этом

Хаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu или D-Glu;

Хаа₃ является Asp или отсутствует;

Хаа₇ является Tyr или Leu; и

Хаа₁₇ является Туг или отсутствует.

7. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.5 или 6, где указанный пептид содержит:

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:3); Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:4); Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:5); Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:6); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:7); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:8); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:9); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:10); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:11); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:12); β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:13); β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:14); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:15); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:16); β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:17); β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:18); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:19); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:20); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:21); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:22); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:23); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:24); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:25); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:26); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:27); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:28); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:29); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:30); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:31); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:32); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:33); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:34); Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:35); Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:36); Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:37); Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:38); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:39); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:40); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:41); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:42); Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:43); Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:44); Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:45); или Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:46);

при этом С-терминальный аминокислотный остаток может быть L-аминокислотным остатком или D-аминокислотным остатком и, если N-терминальный аминокислотный остаток является Asn, Asp, Ala, Pro, Thr или Glu, N-терминальный остаток может быть L-аминокислотным остатком или D-аминокислотным остатком.

8. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.7, где указанный пептид содержит:

D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 47); D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 48); D-Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 49); D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 50); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr (SEQ ID NO: 51); D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:52); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:53); Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:54); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:55); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:56); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:57); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:58); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:59); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:60); β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:61); Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:62); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:63); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:64); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:65); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:66); или Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:67).

9. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанный пептид содержит не более 50, 40, 30, 25, 20, 19, 18 или 17 аминокислот.

10. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль, где указанный пептид состоит из последовательности аминокислот:

Хаа₁ Хаа₂ Хаа₃ Хаа₄ Cys₅ Хаа₆ Хаа₇ Хаа₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Хаа₁₄ Gly₁₅ Хаа₁₆ Хаа₁₇, (SEQ ID NO:1) либо их фармацевтически приемлемых солей; при этом

Хаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β -карбоксилированной Asp, Glu, D-Glu, γ -карбоксилированной Glu, α -аминосубериновой кислотой (Asu), α -аминоадипиновой кислотой (Aad) или α -аминопимелиновой кислотой (Apm);

Хаа₂ является Asp, β -карбоксилированной Asp, Glu, γ -карбоксилированной Glu, Asu, Aad, Apm или отсутствует;

Хаа₃ является Asp, β -карбоксилированной Asp, Glu, γ -карбоксилированной Glu, Asu, Aad, Apm или отсутствует;

Хаа₄ является Cys или D-Cys;

Хаа₆ является Asp или Glu;

Хаа₇ является Tyr, Leu, Phe или Ile;

Хаа₈ является Cys или D-Cys;

Хаа₁₄ является Thr, Ala или Phe;

Хаа₁₆ является Cys или D-Cys; и

Хаа₁₇ является Tyr, D-Tyr или отсутствует;

при этом

аминогруппа Хаа₁ может быть модифицирована при помощи метила, щавелевой кислоты, пропандиовой кислоты, этандикарбоновой кислоты, глутаровой кислоты, гександиовой кислоты, пимелиновой кислоты либо субериновой кислоты; и

если Хаа₂ и Хаа₃ отсутствуют, Хаа₁ должна быть β -карбоксилированной Asp или γ -

карбоксилированной Glu или Хаа₁ должна быть Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad, Apm и ее аминогруппа должна быть модифицирована с помощью щавелевой кислоты, пропандиовой кислоты или этандикарбоновой кислоты, глутаровой кислоты, гександиовой кислоты, пимелиновой кислоты либо субериновой кислоты.

11. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.10, где

Хаа₂ является Asp или Glu;

Хаа₂ и Хаа₃ присутствуют обе;

Хаа₃ является Asp или Glu;

Хаа₂ присутствует, а Хаа₃ отсутствует; или

Хаа₂ и Хаа₃ присутствуют обе.

12. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.10, где одна или обе из Хаа₂ и Хаа₃ присутствуют, и Хаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-карбоксилированной Asp, Glu, D-Glu, γ-карбоксилированной Glu, Asu, Aad или Apm.

13. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.10-12, где Хаа₆ является Glu;

Хаа₇ является Tug или Leu;

Хаа₄ является Cys и/или Хаа₈ является Cys;

Хаа₁₄ является Thr;

Хаа₁₆ является Cys;

Хаа₁₇ является Tug или отсутствует.

14. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.10, где указанный пептид состоит из последовательности аминокислот Хаа₁ Хаа₂ Хаа₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Хаа₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Хаа₁₇ (SEQ ID NO:2); при этом

Хаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu или D-Glu;

Хаа₂ является Asp или Glu;

Хаа₃ является Asp, Glu или отсутствует;

Хаа₇ является Tug или Leu; и

Хаа₁₇ является Tug или отсутствует.

15. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.10, где указанный пептид состоит из последовательности аминокислот Хаа₁ Asp₂ Хаа₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Хаа₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Хаа₁₇ (SEQ ID NO:68); при этом

Хаа₁ является Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu или D-Glu;

Хаа₃ является Asp или отсутствует;

Хаа₇ является Tug или Leu; и

Хаа₁₇ является Tug или отсутствует.

16. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.14 или 15, где указанный пептид состоит из:

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:3); Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:4); Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:5); Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:6); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys

Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:7); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:8); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:9); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:10); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:11); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:12); β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:13); β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:14); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:15); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:16); β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:17); β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:18); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:19); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:20); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:21); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:22); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:23); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:24); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:25); Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:26); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:27); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:28); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:29); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:30); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:31); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:32); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:33); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:34); Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:35); Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:36); Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:37); Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:38); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:39); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:40); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:41); Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:42); Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:43); Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:44); Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:45); или Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:46);

при этом С-терминальный аминокислотный остаток может быть L-аминокислотным остатком или D-аминокислотным остатком и, если N-терминальный аминокислотный остаток является Asn, Asp, Ala, Pro, Thr или Glu, N-терминальный остаток может быть L-аминокислотным остатком или D-аминокислотным остатком.

17. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.16, где указанный пептид состоит из:

D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 47); D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 48); D-Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 49); D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO: 50); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr (SEQ ID NO: 51); D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:52); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:53); Asp

Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:54); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:55); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:56); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:57); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:58); Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:59); Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:60); β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:61); Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:62); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:63); Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:64); Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:65); Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (SEQ ID NO:66); или Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (SEQ ID NO:67).

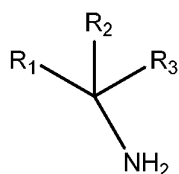
18. Пептид либо его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанный пептид либо его фармацевтически приемлемая соль являются выделенными или очищенными.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, пептид по любому из пп.1-18 и одно или несколько средств, выбранных из: (i) катиона, выбранного из Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ или Al^{3+} , или (ii) стерически затрудненного первичного амина.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что указанный Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ или Al^{3+} представлен как магния ацетат, магния хлорид, магния фосфат, магния сульфат, кальция ацетат, кальция хлорид, кальция фосфат, кальция сульфат, цинка ацетат, цинка хлорид, цинка фосфат, цинка сульфат, марганца ацетат, марганца хлорид, марганца фосфат, марганца сульфат, калия ацетат, калия хлорид, калия фосфат, калия сульфат, натрия ацетат, натрия хлорид, натрия фосфат, натрия сульфат, алюминия ацетат, алюминия хлорид, алюминия фосфат или алюминия сульфат.

21. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что стерически затрудненный первичный амин является аминокислотой, выбранной из встречающейся в природе аминокислоты, не встречающейся в природе аминокислоты или производной аминокислоты, при этом встречающаяся в природе аминокислота является гистидином, фенилаланином, аланином, глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой, глютамином, лейцином, метионином, аспарагином, тирозином, треонином, изолейцином, триптофаном, глицином или валином, или не встречающаяся в природе аминокислота является 1-аминоциклогексан карбоновой кислотой, лантанином или теанином.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, отличающаяся тем, что стерически затрудненный первичный амин имеет формулу:



где R_1 , R_2 и R_3 независимо выбраны из следующих вариантов: H, C(O)OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилэфир, C_1 - C_6 алкилтиоэфир, C_1 - C_6 алкилкарбоновая кислота, C_1 - C_6 алкил карбоксиамид и алкиларил, при этом любая группа может быть единократно либо многократно замещена галогеном или амином, при условии, что не более одного из R_1 , R_2 и R_3 является H.

23. Фармацевтическая композиция по п.21, отличающаяся тем, что стерически затрудненный первичный амин выбирают из циклогексиламина или 2-метилбутиламина,

полимерного амина или хитозана.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп.19-23, отличающаяся тем, что дополнительно содержит антиоксидант, связующее вещество или добавку или наполнитель.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое связующее вещество или добавка выбраны из следующих вариантов: поливиниловый спирт, поливинилпирролидон (повидон), крахмал, мальтодекстрин или эфир целлюлозы.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, отличающаяся тем, что связующее вещество или добавка являются эфиром целлюлозы, выбранным из следующих вариантов: метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтил целлюлоза, гидроксиэтил метилцеллюлоза, гидроксипропил целлюлоза и гидроксипропил метилцеллюлоза.

27. Фармацевтическая композиция по п.24, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый наполнитель является целлюлозой, изомальтом, маннитом, лактозой или двухосновным кальция фосфатом.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый наполнитель является целлюлозой, выбранной из сверхчистой целлюлозы и микрокристаллической целлюлозы.

29. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что дополнительно содержит добавочное терапевтическое средство.

30. Фармацевтическая композиция по п.29, отличающаяся тем, что указанное добавочное терапевтическое средство выбрано из одного или более обезболивающих средств, антидепрессантов, средств, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта, прокинетиков, противорвотных средств, антибиотиков, ингибиторов протонного насоса, кислотных блокираторов, ингибиторов PDE5, антагонистов кислотного насоса, антагонистов GABA-B, средств, способствующих выведению желчных кислот, или средств, защищающих слизистую оболочку.

31. Дозированная единица, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп.19-30.

32. Дозированная единица по п.31, отличающаяся тем, что указанная дозированная единица является капсулой либо таблеткой или содержит от 5 мкг до 1 мг указанного пептида.

33. Способ лечения заболевания желудочно-кишечного тракта, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп.19-30.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что указанное заболевание желудочно-кишечного тракта является гастропарезом, послеоперационной кишечной непроходимостью, функциональным расстройством пищевода, функциональным расстройством двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), глютеновой болезнью, воспалением слизистой оболочки или язвой желудка или двенадцатиперстной кишки.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное заболевание желудочно-кишечного тракта является гастропарезом, выбранным из идиопатического, диабетического или послеоперационного гастропареза.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное заболевание желудочно-кишечного тракта является функциональным расстройством пищевода, выбранным из функциональной изжоги, функциональной боли в груди предположительно эзофагеального происхождения, функциональной дисфагии или истерического комка.

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное заболевание желудочно-кишечного тракта является функциональным расстройством двенадцатиперстной

кишки, выбранным из функциональной диспепсии, отрыжки, тошноты или рвоты, или синдрома руминации.

RU 2012128509 A

A 605812110 RU