



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123369

(13) C2

(51) МПК

C07K 14/575 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2019 01786	(72) Винахідник(и):	Матісен Йеспер Мосольфф (DK), Гім Лісе (DK), Мунк Хенрік Кофод (DK), Вілладсен Йеспер Скодборг (DK), Хампрехт Дітер Вольфганг (DE), Хайм-Рітер Александр (DE), Фоссаті Джакомо (DE)
(22) Дата подання заявки:	11.09.2017	(73) Володілець (володільці):	ЗІЛЕНД ФАРМА А/С, Smedeland 36, 2600 Glostrup, Denmark (DK), БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	25.03.2021	(74) Представник:	Кістерський Тимофій Арсенійович, реєстр. №457
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16188024.0	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 9934764 A2, 15.07.1999
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.09.2016		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.08.2019, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	24.03.2021, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2017/072718, 11.09.2017		

(54) АНАЛОГ АМІЛІНУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується аналога аміліну та фармацевтичної композиції, яка його містить. Винахід також стосується способу синтезу аналога аміліну, який включає застосування методики твердофазного або рідкофазного пептидного синтезу, та застосування аналога аміліну для терапевтичного лікування, зокрема, для лікування ожиріння, зменшення маси тіла, зниження вмісту циркулюючих ЛНЩ і/або підвищення співвідношення ЛВЩ/ЛНЩ, ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій або інсульту та їх комбінацій.

UA 123369 C2

Даний винахід відноситься до аналогів аміліну, які є агоністами рецептора аміліну, й їх медичного застосування для лікування та/або запобігання ряду захворювань, станів або розладів, включаючи лікування та/або запобігання надлишкового споживання їжі, ожиріння та надлишкової маси тіла, метаболічних захворювань й інших станів і розладів, описаних в даному описі. Зокрема, даний винахід відноситься до стабільних аналогів аміліну, які мають більшу тривалість дії й є добре підходящими для застосування у формі рідкого складу.

Рівень техніки

Амілін є представником сімейства пептидних гормонів, яке включає амілін, кальцитонін, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, адреномедулін й інтермедин (інтермедин також відомий як AFP-6), і залучений у різні метаболічні захворювання та розлади. Амілін людини був вперше виділений, очищений і охарактеризований як основний компонент відкладань амілоїду в острівцях підшлункової залози у пацієнтів з діабетом типу 2.

Нативний амілін людини являє собою пептид, що складається з 37 амінокислот, який має формулу

H-KC()NTATC()ATQRLANFLVHSSNFGAILSSSTNVGSNTY-NH₂,

де H- на N-кінці означає атом водню, що відповідає наявності вільної аміногрупи в N-кінцевого амінокислотного залишку [тобто залишку лізину (K) у положенні номер 1 послідовності, представленої вище]; де -NH₂ на C-кінці вказує на те, що C-кінцева карбоксильна група перебуває в амідній формі; і де круглі дужки () при двох залишках цистеїну (C, Cys) у положеннях 2 і 7 послідовності вказують на наявність внутрішньомолекулярного дисульфідного містка між двома залишками Cys, що розглядаються.

Амілін може бути підходящим для застосування для лікування порушень обміну речовин, таких як діабет й/або ожиріння. Вважають, що амілін регулює спорожнювання шлунка та пригнічує секрецію глюкагону та споживання їжі, регулюючи в такий спосіб швидкість вивільнення глюкози в кровоток. Амілін, очевидно, доповнює дію інсуліну. У порівнянні зі здоровими дорослими, у пацієнтів з діабетом типу 1 циркулюючий амілін відсутній, а у пацієнтів з діабетом типу 2 спостерігається зниження концентрацій аміліну у постпрандіальному періоді. В дослідженнях у людей було показано, що аналог аміліну, відомий як прамлінтид, описаний у WO 93/10146 і має послідовність Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr, яка також містить дисульфідний місток між залишками Cys у положеннях 2 і 7, забезпечує зниження маси тіла або обмежує збільшення маси тіла. Альтернативний аналог аміліну, що містить N-метиловані залишки і має знижену схильність до фібрилоутворення, позначений IAPP-GI, був описаний у джерелі Yan et al. (PNAS, 103(7), 2046-2051, 2006; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 10378-10383; WO2006/042745). Однак виявилось, що IAPP-GI має більше низьку ефективність, ніж нативний амілін.

У WO91/07978 описані аналоги гіпокальціємічних пептидів, включаючи амілін, в якому внутрішні дисульфідні містки замінені на альтернативні циклічні структури. Вплив цих альтернативних структур на активність аналогів аміліну не розкритий. У WO99/34764 представлені данні, які показують, що ^{2,7}UHisno-[2Asp, 7Lys]-h-aMbiH має значно більше низьку активність, ніж деякі інші аналоги аміліну та сам амілін людини.

Інші аналоги аміліну або прамлінтиду описані у WO2013/156594, WO2012/168430, WO2012/168431 і WO2012/168432, а також WO2015/040182.

Вважають, що ожиріння є основним причинним фактором розвитку діабету типу 2, який являє собою зростаючу найважливішу проблему охорони здоров'я в усьому світі. Захворювання або розлади, які можуть розвиватися внаслідок відсутності лікування діабету, включають серцево-судинні захворювання та захворювання периферичних артерій, захворювання дрібних і великих судин, інсульт і деякі форми раку, зокрема ракові захворювання системи кровотворення.

В даній області техніки існує потреба в додаткових аналогах аміліну. Наприклад, аналоги аміліну, які демонструють знижену схильність до фібрилоутворення та/або високу хімічну стабільність при pH 7 або близькому до нього, можуть забезпечити можливість одержання складу з фізіологічним або близьким до нього значенням pH. Аналоги аміліну, що мають періоди напіввиведення з плазми підходящої тривалості, можуть також забезпечити можливість більше тривалих проміжків між введеннями, ніж це можливо в даний час (наприклад, введення один раз на тиждень або навіть менше часто) і, отже, підвищити комплаєнтність пацієнта. Також можуть бути бажані високі рівні агоністичної активності відносно рецептора аміліну.

Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполук, які є аналогами аміліну людини.

У першому аспекті у даному винаході запропонований аналог аміліну, який являє

собою сполуку, що має формулу:

R^1-Z-R^2 ,

де

5 R^1 являє собою водень, C_{1-4} ацил, бензоїл або C_{1-4} алкіл або фрагмент M, що збільшує період напіввиведення, де M необов'язково пов'язаний з Z через лінкерний фрагмент L;

R^2 являє собою OH або NHR^3 , де R^3 являє собою водень або C_{1-3} алкіл; і

Z являє собою амінокислотну послідовність формули I:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-X32-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I),

10 де

X1 вибраний з групи, що складається з Arg, Lys і Glu;

X3 вибраний з групи, що складається з Gly, Gin і Pro;

X4 вибраний з групи, що складається з Thr і Glu;

X5 вибраний з групи, що складається з Ala і Leu;

15 X6 вибраний з групи, що складається з Thr і Ser;

X10 вибраний з групи, що складається з Glu і Gin;

X14 вибраний з групи, що складається з Aad, His, Asp, Asn і Arg;

X17 вибраний з групи, що складається з Gin, His і Thr;

X19-X20 вибраний з Ser-Ser, Thr-Thr, Ala-Thr, Ala-Ala, Gly-Thr, Gly-Gly і Ala-Asn або відсутній;

20 X27 вибраний з групи, що складається з Leu і Pro;

X32 вибраний з групи, що складається з Val і Thr;

X35 вибраний з групи, що складається з Asn і Ser;

X37 вибраний з групи, що складається з Hyp і Pro; і

X2 і X7 являють собою амінокислотні залишки, бічні ланцюги яких спільно утворюють лактамний місток;

або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

У деяких варіантах реалізації XI вибраний з Arg і Lys.

У деяких варіантах реалізації X3 являє собою Gly, X4 являє собою Thr, X5 являє собою Ala та/або X6 являє собою Thr, наприклад, X3 являє собою Gly, X4 являє собою Thr, X5 являє собою Ala та X6 являє собою Thr.

У деяких варіантах реалізації X14 вибраний з His, Asp й Aad. У деяких варіантах реалізації X17 являє собою Gin.

У деяких варіантах реалізації X19-X20 вибраний з Ser-Ser і Thr-Thr або відсутній, наприклад, являє собою Ser-Ser.

35 У деяких варіантах реалізації X32 являє собою Val, X35 являє собою Asn і/або X37 являє собою Hyp.

Отже, Z може являти собою амінокислотну послідовність формули II:

X1-X2-Gly-Thr-Ala-Thr-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-Gln-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Hyp (II),

40 де

X1 вибраний з групи, що складається з Arg і Lys;

X10 вибраний з групи, що складається з Glu і Gin;

X14 вибраний з групи, що складається з Aad, Asp і His;

X19-X20 вибраний з Ser-Ser і Thr-Thr або відсутній;

45 X27 вибраний з групи, що складається з Leu і Pro; і

X2 і X7 являють собою амінокислотні залишки, бічні ланцюги яких спільно утворюють лактамний місток.

У деяких варіантах реалізації X14 являє собою Aad, X19-X20 являє собою Ser-Ser і X27 являє собою Leu.

50 В даному описі положення амінокислот аналогів амліну пронумеровані згідно з відповідним положенням нативного амліну людини, що має послідовність, представлену вище. Послідовності формул I і II (й інших формул в даному описі) містять делецію двох амінокислот, що відповідають двом залишкам Asn21 й Asn22 амліну людини. Таким чином, для простоти порівняння з послідовністю амліну залишок Phe, що знаходиться з боку C-кінця (у прямому напрямку) безпосередньо після положення X20, позначений як положення 23, оскільки він відповідає Phe23 амліну людини. Отже, нумерація будь-якого окремо взятого залишку у формулах I і II, представлених вище, і в інших формулах у повному обсязі даного опису вказує на відповідний залишок амліну людини за умови оптимального вирівнювання з ним і не обов'язково вказує на лінійне положення зазначеного залишку в конкретній послідовності.

(Очевидно, що будь-яка з відповідних формул, представлених в даному описі, може бути представлена так, щоб включати залишки X21-X22 у відповідних положеннях, де X21 і X22 відсутні).

Відомо, що нативний амелін майже миттєво утворює фібрили у водному розчині. Отже, було зроблено багато спроб підвищення стабільності аналогів амеліну в рідких складах. Схильність до фібрилоутворення може бути зменшена шляхом введення N-метилованих залишків (згаданих вище) і/або шляхом заміни деяких амінокислот у різних положеннях. Однак, незважаючи на ці можливості, зберігається потреба в додатковій оптимізації стабільності аналогів амеліну у водному розчині. Аналоги амеліну з додатково підвищеною хімічною стабільністю у водному розчині будуть сприяти розробці відповідного фармацевтичного продукту, можливо, навіть у формі готового до застосування складу, наприклад, що має рН в діапазоні нейтральних або близьких до них значень (рН 7-7,4).

Нативний амелін й абсолютна більшість аналогів амеліну (таких як прамлінтид) містять дисульфідний місток між залишками цистеїну у положеннях 2 і 7. Внутрішня циклізація, яку забезпечує цей місток, очевидно, необхідна для повної ефективності й активності. Незважаючи на те, що сполуки, які містять внутрішній дисульфідний зв'язок, часто є менше хімічно стабільними, ніж це може бути бажаним, і присутність зазначеного зв'язку може сприяти димеризації й олігомеризації, наприклад, шляхом реакцій дисульфідного обміну, а не повідомлялось, що дисульфідний зв'язок в амеліні або аналогах амеліну є фактором, що має відношення до низької хімічної стабільності у водних складах.

Повідомлялося про декілька спроб заміни дисульфідного містка в амеліні. Як описано вище, при спробі підвищити стабільність й ефективність *in vivo* шляхом зменшення хімічного та ферментативного протеолізу у WO91/07978 пропонується замінити внутрішні дисульфідні містки гіпокальціємічних пептидів (включаючи, наприклад, кальцитонін й амелін) альтернативними циклічними структурами. Однак вплив цих альтернативних структур на активність аналогів амеліну не розкритий. У WO99/34764 представлені дані, які показують, що заміна дисульфідного містка на внутрішньомолекулярний лактамний місток у послідовності нативного амеліну людини призводить до одержання аналога амеліну (^{2,7}цикло-[2Asp, 7Lys]-h-амелін), що має значно більше низьку ефективність, ніж амелін дикого типу та багато інших аналогів амеліну, що може додатково пояснити, чому альтернативні варіанти циклічних структур надалі не були здійснені.

Однак у даний час виявлено, що циклічні структури на основі лактаму добре сумісні з аналогами амеліну, що мають делеції у положеннях 21 і 22, оскільки заміна дисульфідного містка на лактамний місток призводить до значного підвищення стабільності у водному розчині (див. таблицю 2), у той час як інші корисні властивості цих аналогів амеліну, такі як низька схильність до фібрилоутворення, висока активність та добра розчинність, зберігаються. Незважаючи на те, що відомо, що такі лактамні містки різко знижують активність пептидів (див. WO 91/07978, с 45, рядки 36-52; WO 99/34764, с 84, таблиця А), крім цього в даний час виявлено, що аналоги амеліну згідно з даним винаходом можуть зберігати високу активність/не проявляти зниження активності відносно рецепторів hCT-R, hAMYL1, hAMYL2 і/або hAMYL3. Додатково або в якості альтернативи вони можуть мати чудову хімічну стабільність та стійкість до фібрилоутворення, зокрема, але не винятково, в діапазоні нейтральних значень рН.

Таким чином, аналог амеліну згідно з даним винаходом містить лактамний місток, утворений між бічними ланцюгами залишків у положеннях X2 і X7. Для простоти положення 2 і 7 будуть обговорюватися з посиланням на залишки, умовно присутні до утворення лактаму.

Один із залишків у положеннях X2 і X7 являє собою залишок з бічним ланцюгом, що містить групу карбонової кислоти, а інший являє собою залишок з бічним ланцюгом, що містить групу аміну, де лактам (циклічний амід) утворюється між групами карбонової кислоти й аміну. Амін може являти собою первинний або вторинний амін, але як правило являє собою первинний амін. Підходящі амінокислоти, бічні ланцюги яких можуть брати участь в утворенні лактамного містка, включають Asp, Glu й Aad (що мають бічні ланцюги, що містять групи карбонової кислоти) і Dap, Dab, Orn, Lys і hLys (що мають бічні ланцюги, що містять групи аміну). Будь-яка з амінокислот, вибраних з Asp, Glu й Aad, по суті може утворювати лактамний місток з будь-якою з амінокислот, вибраних із групи, що складається з Dap, Dab, Orn, Lys і hLys.

Таким чином, один із залишків у положенні X2 і X7 може бути вибраний з Asp, Glu й Aad, а інший може бути вибраний з Dap, Dab, Orn, Lys і hLys.

У деяких варіантах реалізації компонент карбонової кислоти лактамного містка є похідною амінокислоти у положенні X2, тоді як аміний компонент лактамного містка є похідною амінокислоти у положенні X7. Таким чином, X2 може бути вибраний з Asp, Glu й Aad, і X7 може бути вибраний з Dap, Dab, Orn, Lys і hLys.

Може бути корисно, щоб бічний ланцюг залишку у положенні X2 мав таку саму довжину або був більше коротким, ніж бічний ланцюг залишку у положенні X7. Такі комбінації залишків можуть забезпечити переваги, у тому числі більше високу ефективність у порівнянні з іншими комбінаціями. У цьому контексті довжина бічного ланцюга визначається числом атомів у лінійному ланцюзі від першого атома бічного ланцюга (який зв'язаний з атомом основного ланцюга пептиду, тобто альфа-атомом вуглецю відповідного залишку для більшості амінокислот) до атома, який бере участь в утворенні амідного зв'язку лактамного містка (тобто атом вуглецю функціональної групи карбонової кислоти або атом азоту аміногрупи), включно.

Таким чином, передбачається, що звичайні бічні ланцюги, що містять групи кислоти й аміну, мають наступну довжину:

Asp: 2 атома

Glu: 3 атома

Aad: 4 атома

Dap: 2 атома

Dab: 3 атома

Orn: 4 атома

Lys: 5 атомів

hLys: 6 атомів

У деяких варіантах реалізації бічний ланцюг залишку у положенні X2 є більше коротким, ніж бічний ланцюг залишку у положенні X7.

Бажано, щоб довжина лактамного містка, яка забезпечується двома бічними ланцюгами після утворення амідного зв'язку (не включаючи які-небудь атоми основного ланцюга пептиду) становила 4, 5, 6, 7 або 8 атомів, наприклад, 5, 6, 7 або 8 атомів, або 5, 6 або 7 атомів.

Таким чином, підходящі пари залишків у положеннях X2 і X7, у яких бічний ланцюг у положенні X2 є більше коротким, ніж бічний ланцюг у положенні X7, включають:

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Lys

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Orn

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Dab

X2 являє собою Asp і X7 являє собою hLys

X2 являє собою Dap і X7 являє собою Aad

Приклади підходящих пар залишків, що мають однакову довжину бічних ланцюгів, включають:

X2 являє собою Glu і X7 являє собою Dab

X2 являє собою Dab і X7 являє собою Glu

Інші пари, які, проте, можуть бути розглянуті, включають:

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Dap

X2 являє собою Aad і X7 являє собою Dap

X2 являє собою Dap і X7 являє собою Asp

X2 являє собою Dab і X7 являє собою Asp

X2 являє собою Orn і X7 являє собою Asp

Парами, які представляють особливий інтерес, є:

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Lys

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Orn.

У деяких варіантах реалізації формул, описаних вище:

X1 може являти собою Arg;

X10 може являти собою Glu.

X14 може бути вибраний з Asp і Aad.

X19-X20 може являти собою Ser-Ser

X27 може являти собою Leu

Аналог амліну може мати формулу:

R^1-Z-R^2 ,

де

R^1 являє собою водень, C_{1-4} ацил, бензоїл або C_{1-4} алкіл або фрагмент M, що збільшує період напіввиведення, де M необов'язково пов'язаний з Z через лінкерний фрагмент L;

R^2 являє собою OH або NHR^3 , де R^3 являє собою водень або C_{1-3} алкіл; і

Z являє собою амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з:

RD(GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-Hyp

RD(GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-Hyp

RD(GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNH-Hyp

RD(GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNH-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRFF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
5 RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
10 RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ue(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
15 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
20 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ue(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()QTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
25 ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
30 RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNTHyp
ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
35 RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNTHyp
KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ue(Me)-LSSTETGSNTHyp
40 R-Dap()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
R-Dab()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
R-Orn()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
R-Dab()-GTATE()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
45 R-Aad()-GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp

Лактамний місток у положеннях 2 і 7 позначений круглими дужками (), розташованими після залишків у зазначених положеннях. 5

50 У деяких варіантах реалізації R¹ являє собою M або M-L- і/або R² являє собою NFh.
Конкретні сполуки згідно з даним винаходом включають:

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 1)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 2)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 3)
[19CD]-isoGlu-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 4)

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 5)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 6)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH ₂	(Сполука 7)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 8)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 9)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 10)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 11)
[19CD]-isoGlu-RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 12)
[19CD]-isoGlu-RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 13)
[19CD]-isoGlu-RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 14)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ue(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 15)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAFIFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 16)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 17)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 18)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 19)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 20)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 21)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp-NH ₂	(Сполука 22)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 23)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 24)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 25)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 26)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 27)
[19CD]-isoGlu-RD()QTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 28)
[19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 29)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 30)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 31)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 32)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 33)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-	(Сполука 34)

PSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 35)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 36)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 37)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 38)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-Alle(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 39)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 40)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 41)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 42)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 43)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 44)
[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 45)
[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 46)
[19CD]-isoGlu-R-Orn()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 47)
[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 48)
[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 49)
[19CD]-isoGlu-R-Aad()-GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 50)
[19CD]-isoGlu-RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 51)

та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

У даному винаході також запропонована композиція, що містить аналог аміліну, описаний вище. Зазначена композиція може являти собою фармацевтичну композицію та може містити фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або переносне середовище.

У даному винаході також запропонований спосіб синтезу аналога аміліну, що описаний вище. Спосіб може включати стадії синтезу пептиду за допомогою твердофазної або рідиннофазної методики та необов'язкове виділення й/або очищення кінцевого продукту. Спосіб може додатково включати стадію утворення амідного зв'язку між бічними ланцюгами у положеннях 2 і 7.

У даному винаході також запропонований аналог аміліну згідно з даним винаходом для застосування у способі терапевтичного лікування.

Аналоги аміліну придатні для застосування, поміж іншого, для зниження споживання їжі, стимулювання зниження маси тіла й уповільнення або обмеження збільшення маси тіла. Внаслідок цього вони можуть бути застосовані для лікування різних станів, захворювань або розладів у суб'єкта, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, ожиріння та різні пов'язані з ожирінням стани, захворювання або розлади, такі як діабет (наприклад, діабет типу 2), гіпертензія, дисліпідемія, апное уві сні та серцево-судинне захворювання. Суб'єкт може бути схильний до ожиріння, що супроводжується щонайменше одним пов'язаним з надлишковою масою тіла супутнім станом, таким як діабет (наприклад, діабет типу 2), гіпертензія, дисліпідемія, апное уві сні та серцево-судинне захворювання. Слід розуміти, що аналоги аміліну, таким чином, можуть бути введені суб'єктам, що схильні до станів, які характеризуються недостатнім контролем апетиту або іншими випадками надлишкового харчування, такими як компульсивне переїдання та синдром Прадера-Віллі. Буде зрозуміло, що зазначені аналоги можуть бути застосовані для лікування комбінацій описаних станів.

Таким чином, у даному винаході запропонований аналог аміліну згідно з даним винаходом для застосування у способі лікування, уповільнення або обмеження збільшення маси тіла, стимулювання зниження маси тіла та/або зменшення надлишкової маси тіла. Лікування може бути здійснене, наприклад, шляхом контролю апетиту, харчування, споживання їжі, споживання

5

калорій та/або витрат енергії.

У даному винаході також запропонований аналог аміліну згідно з даним винаходом для застосування у способі лікування ожиріння, а також пов'язаних з ним захворювань, розладів і порушень здоров'я, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, патологічне ожиріння, ожиріння перед операцією, пов'язане з ожирінням запалення, пов'язане з ожирінням захворювання жовчного міхура та викликане ожирінням апное уві сні та респіраторні порушення, дегенерацію хрящової тканини, остеоартрит й ускладнення з боку репродуктивного здоров'я, пов'язані з ожирінням або надлишковою масою тіла, такі як безплідність. Суб'єкт може бути схильний до ожиріння, що супроводжується щонайменше одним пов'язаним з надлишковою масою тіла супутнім станом, таким як діабет (наприклад, діабет типу 2), гіпертензія, дисліпідемія, апное уві сні та серцево-судинне захворювання.

10

15

У даному винаході також запропонований аналог аміліну згідно з даним винаходом для застосування у способі запобігання або лікування хвороби Альцгеймера, діабету, діабету типу 1, діабету типу 2, переддіабету, синдрому резистентності до інсуліну, порушення толерантності до глюкози (ПТГ), патологічних станів, пов'язаних з підвищеним вмістом глюкози в крові, метаболічного захворювання, що включає метаболічний синдром, гіперглікемії, гіпертензії, атерогенної дисліпідемії, стеатозу печінки ("жирової дистрофії печінки"; що включає неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), яка у свою чергу включає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)), ниркової недостатності, артеріосклерозу (наприклад, атеросклерозу), макросудинного захворювання, мікросудинного захворювання, що викликане діабетом захворювання серця (що включає діабетичну кардіоміопатію та серцеву недостатність як ускладнення діабету), ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій або інсульту та їх комбінацій.

20

25

У даному винаході також запропонований аналог аміліну згідно з даним винаходом для застосування у способі зниження вмісту циркулюючих ЛНЩ і/або підвищення відношення ЛВЩ/ЛНЩ.

30

Дія аналогів аміліну на ці стани може бути повністю або частково опосередкована дією на масу тіла або може бути незалежною від нього.

У даному винаході додатково запропоноване застосування аналога аміліну згідно з даним винаходом для одержання лікарського засобу для лікування, уповільнення або обмеження збільшення маси тіла, стимулювання зниження маси тіла та/або зменшення надлишкової маси тіла.

35

У даному винаході також запропоноване застосування аналога аміліну згідно з даним винаходом для одержання лікарського засобу для лікування ожиріння, а також пов'язаними з ним захворювань, розладів і порушень здоров'я, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, патологічне ожиріння, ожиріння перед операцією, пов'язане з ожирінням запалення, пов'язане з ожирінням захворювання жовчного міхура та викликане ожирінням апное уві сні та респіраторні порушення, дегенерація хрящової тканини, остеоартрит й ускладнення з боку репродуктивного здоров'я, пов'язані з ожирінням або надлишковою масою тіла, такі як безплідність. Суб'єкт може бути схильний до ожиріння, що супроводжується щонайменше одним пов'язаним з надлишковою масою тіла супутнім станом, таким як діабет (наприклад, діабет типу 2), гіпертензія, дисліпідемія, апное уві сні та серцево-судинне захворювання.

40

45

У даному винаході також запропоноване застосування аналога аміліну згідно з даним винаходом для одержання лікарського засобу для запобігання або лікування хвороби Альцгеймера, діабету, діабету типу 1, діабету типу 2, переддіабету, синдрому резистентності до інсуліну, порушення толерантності до глюкози (ПТГ), патологічних станів, пов'язаних з підвищеним вмістом глюкози в крові, метаболічного захворювання, що включає метаболічний синдром, гіперглікемії, гіпертензії, атерогенної дисліпідемії, стеатозу печінки ("жирової дистрофії печінки"; що включає неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), яка у свою чергу включає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)), ниркової недостатності, артеріосклерозу (наприклад, атеросклерозу), макросудинного захворювання, мікросудинного захворювання, викликаного діабетом захворювання серця (включаючи діабетичну кардіоміопатію та серцеву недостатність в якості ускладнення діабету), ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій або інсульту та їх комбінацій.

50

55

У даному винаході також запропоноване застосування аналога аміліну згідно з даним винаходом для одержання лікарського засобу для зниження вмісту циркулюючих ЛНЩ і/або підвищення відношення ЛВЩ/ЛНЩ.

У даному винаході також запропонований спосіб лікування, уповільнення або обмеження збільшення маси тіла, стимулювання зниження маси тіла та/або зменшення надлишкової маси тіла в суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості аналога аміліну згідно з даним винаходом.

У даному винаході також запропонований спосіб лікування ожиріння, а також пов'язаних з ним захворювань, розладів і порушень здоров'я, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, патологічне ожиріння, ожиріння перед операцією, пов'язане з ожирінням запалення, пов'язане з ожирінням захворювання жовчного міхура та викликане ожирінням апное уві сні та респіраторні порушення, дегенерація хрящової тканини, остеоартрит й ускладнення з боку репродуктивного здоров'я, пов'язані з ожирінням або надлишковою масою тіла, такі як безплідність, у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості аналога аміліну згідно з даним винаходом. Суб'єкт може бути схильний до ожиріння, що супроводжується щонайменше одним пов'язаним з надлишковою масою тіла супутнім станом, таким як діабет (наприклад, діабет типу 2), гіпертензія, дисліпідемія, апное уві сні та серцево-судинне захворювання.

У даному винаході також запропонований спосіб запобігання або лікування хвороби Альцгеймера, діабету, діабету типу 1, діабету типу 2, переддіабету, синдрому резистентності до інсуліну, порушення толерантності до глюкози (НТГ), патологічних станів, пов'язаних з підвищеним вмістом глюкози в крові, метаболічного захворювання, що включає метаболічний синдром, гіперглікемії, гіпертензії, атерогенної дисліпідемії, стеатозу печінки ("жирової дистрофії печінки"; включаючи неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), яка у свою чергу включає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)), ниркової недостатності, артеріосклерозу (наприклад, атеросклерозу), макросудинного захворювання, мікросудинного захворювання, викликаного діабетом захворювання серця (включаючи діабетичну кардіоміопатію та серцеву недостатність як ускладнення діабету), ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій або інсульту та їх комбінацій у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості аналога аміліну згідно з даним винаходом.

У даному винаході також запропонований спосіб зниження вмісту циркулюючих ЛНЩ і/або підвищення відношення ЛВЩ/ЛНЩ у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості аналога аміліну згідно з даним винаходом.

У даному винаході також запропоноване застосування аналога аміліну, описаного вище, у способі естетичного (тобто нетерапевтичного) зниження маси тіла. Слід розуміти, що посилення на терапевтичне застосування аналогів аміліну та способи, які включають введення аналогів аміліну, можуть бути рівною мірою розглянуті, як такі що охоплюють застосування та введення таких композицій. Інші аспекти та варіанти реалізації даного винаходу стануть очевидні з розкриття, наведеного нижче.

Докладний опис винаходу

Якщо в даному описі не зазначено інше, наукові та технічні терміни в контексті даного опису повинні мати значення, що зазвичай розуміються середніми фахівцями в даній області техніки. Як правило, номенклатура, яка використовується в даному описі, що відноситься до методик хімії, молекулярної біології, біології клітини та раку, імунології, мікробіології, фармакології та хімії білка та нуклеїнових кислот, описаних в даному описі, є добре відомою та широко використовуваною в даній області техніки.

Всі публікації, патенти й опубліковані патентні заявки, згадані у даній заявці, спеціально включені в даний опис за допомогою посилання. У випадку протиріч даний опис, включаючи його конкретні визначення, буде мати переважну силу.

В обсязі даного опису слово "включати/містити" або його варіанти, такі як "включає/містить" або "що включає/що містить", слід розуміти як включення зазначеного цілого числа або компонента або зазначеної групи цілих чисел або компонентів, але не виключення будь-якого іншого цілого числа або компонента або групи цілих чисел або компонентів.

Визначені та невизначені форми однини включають форми множини, якщо контекстом явно не продиктоване інше.

Термін "включаючи" використовується для позначення "включаючи, але не обмежуючись". Терміни "включаючи" та "включаючи, але не обмежуючись" використовуються взаємозамінно.

Терміни "пацієнт", "суб'єкт" й "індивідуум" можуть використовуватися взаємозамінно та можуть відноситись як до людини, так і тварини, що не є людиною. Суб'єкти, як правило, являють собою ссавців, включаючи людей, приматів, що не є людьми (включаючи

людиноподібних приматів, мавпових і чіпкохвостих мавп), домашню худобу (наприклад, велику рогату худобу, свиней), тварин-компаньйонів (наприклад, собак, кішок) і гризунів (наприклад, мишей та пацюків).

У контексті даного опису термін "фармацевтично прийнятна сіль" призначений для позначення солі, яка є безпечною для пацієнта або суб'єкта, якому вводять зазначену сіль. Вона може являти собою сіль, що підходящим чином вибрана, наприклад, з кислотно-адитивних солей та основних солей. Приклади кислотно-адитивних солей включають хлориди, цитрати й ацетати. Приклади основних солей включають солі, в яких катіон вибраний з катіонів лужних металів, таких як іони натрію або калію, катіонів лужноземельних металів, таких як іони кальцію або магнію, а також заміщених іонів амонію, таких як іони типу $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$, де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 незалежно будуть, як правило, позначати водень, необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл або необов'язково заміщений C_{2-6} алкеніл. Приклади підходящих C_{1-6} алкільних груп включають метильну, етильну, 1-пропільну та 2-пропільну групи. Приклади можливих підходящих C_{2-6} -алкенільних груп включають етеніл, 1-пропеніл і 2-пропеніл. Інші приклади фармацевтично прийнятних солей описані в джерелах "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (та його більше пізніх виданнях), "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007 і J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977).

Термін "сольват" у контексті даного винаходу означає комплекс певної стехіометрії, що утворюється між розчищеною речовиною (у даному випадку пептидом або його фармацевтично прийнятною сіллю згідно з даним винаходом) і розчинником. Розчинник у даному контексті може являти собою, наприклад, воду, етанол або інші фармацевтично прийнятні - як правило, низькомолекулярні - органічні речовини, такі як, але не обмежуючись перерахованими, оцтова кислота або молочна кислота. У випадку, якщо розглянутим розчинником є вода, такий сольват зазвичай називають гідратом.

Термін "агоніст", у контексті даного винаходу, означає речовину, яка активує тип рецептора, що розглядається, як правило, шляхом зв'язування з ним (тобто виступаючи в якості ліганду).

Кожний варіант реалізації даного винаходу, описаний в даному описі, може бути застосований окремо або в комбінації з одним або більше іншими варіантами реалізації даного винаходу.

В обсязі даного опису, якщо амінокислоти, що зустрічаються у природі, не позначені їх повним найменуванням (наприклад, аланін, аргінін і т.п.), вони позначені їх загальноприйнятими трибуквеними або однобуквеними скороченнями (наприклад, Ala або A для аланіну, Arg або R для аргініну та т.п.). У випадку деяких менше розповсюджених амінокислот або амінокислот, що не зустрічаються у природі (тобто амінокислот, відмінних від 20 кодованих стандартним генетичним кодом ссавців), якщо вони не позначені їх повним найменуванням (наприклад, саркозин, орнітин і т.п.), для їх запису використовуються часто застосовувані трьох- або чотирибуквенні коди, включаючи Orn (орнітин, тобто 2,5-діамінопентанова кислота), i Aib (α -аміноізомасляна кислота), Dab (2,4-діамінобутанова кислота), Dar (2,3-діамінопропанова кислота), Har (гомоаргінін), γ -Glu (γ -глутамінова кислота), Gaba (γ -амінобутанова кислота), β -Ala (тобто 3-амінопропанова кислота), 8Ado (8-аміно-3,6-діоксаоктанова кислота).

Якщо не зазначено інше, згадуються L-ізомерні форми розглянутих амінокислот.

Додаткові скорочення включають наступні:

Gly(Me):	N-метилгліцин [також відомий як саркозин (Sar)]
Ile(Me):	N-метилізолейцин
Aad:	2-аміноадипінова кислота, наприклад, (2S)-2-аміноадипінова кислота [також (2S)-2-аміногександіова кислота], також відома як гомоглутамінова кислота
Hyp:	4-гідроксипролін, наприклад, (2S, 4R)- 4-гідроксипролін [також позначається (4R)-4-гідрокси-L-пролін]
Dap:	2,3-діамінопропанова кислота, наприклад, (2S)-2,3-діамінопропанова кислота
Dab:	2,4-діамінобутанова кислота, наприклад, (2S)-2,4-діамінобутанова кислота
hLys:	2-аміно-7-аміногептанова кислота, також відома як гемолізін, наприклад, (2S)-2-аміно-7-аміногептанова кислота

Термін "терапевтично ефективна кількість" в даному описі у контексті описаних вище способів лікування або інших терапевтичних заходів згідно з даним винаходом відноситься до кількості, яка є достатньою для лікування, поліпшення, полегшення або часткового припинення клінічних проявів конкретного захворювання, розладу або стану, який є об'єктом лікування або іншого розглянутого терапевтичного втручання, наприклад, яка визначається за допомогою

встановлених клінічних результатів або інших біомаркерів (встановлених або експериментальних). Терапевтично значима кількість може бути емпірично визначена фахівцем в даній області техніки залежно від показань, що підлягають лікуванню або запобіганню, і в залежності від суб'єкта, якому вводять зазначену терапевтично відповідну кількість. Наприклад, кваліфікований фахівець може визначити один або більше клінічно значимих показників біологічної активності, описаних в даному описі, наприклад, вміст жирів у плазмі, вміст глюкози в крові або вивільнення інсуліну. Кваліфікований фахівець може визначити клінічно значиму кількість за допомогою методів визначення *in vitro* або *in vivo*. Інші ілюстративні показники включають збільшення маси тіла, зниження маси тіла та зміну кров'яного тиску.

Кількість, достатня для досягнення будь-якого або всіх цих ефектів, визначається як терапевтично ефективна кількість. Кількість, що вводиться, та спосіб введення можуть бути підібрані для досягнення оптимальної ефективності. Кількість, ефективна для даної мети, буде залежати, поміж іншим, від тяжкості захворювання, розладу або стану, який є об'єктом конкретного лікування або іншого терапевтичного втручання, від маси тіла та загального стану суб'єкта, який розглядається, дієти, від можливої супутньої лікарської терапії та від інших факторів, добре відомих фахівцям в області медицини. Визначення відповідного розміру дози та схеми введення, найбільше підходящої для введення людині пептиду або його фармацевтично прийнятної солі або сольовату згідно з даним винаходом, може ґрунтуватися на результатах, отриманих за допомогою даного винаходу, і може бути підтверджене у належним чином запланованих клінічних дослідженнях. Ефективна доза та протокол лікування можуть бути визначені загальноприйнятими способами, починаючи з низької дози в лабораторних тварин з наступним підвищенням дози при спостереженні за ефектом, а також при систематичній зміні схеми введення. При визначенні оптимальної дози для даного суб'єкта лікар може брати до уваги множину факторів. Такі фактори добре відомі фахівцю.

Термін "лікування" та його граматичні варіанти (наприклад, "підлягаючий лікуванню", "здійснення лікування", "лікувати"), що використовуються у даному контексті, відносяться до підходу для одержання корисних або бажаних клінічних результатів. Для цілей даного винаходу корисні або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються перерахованими, полегшення симптомів, зменшення ступеня захворювання, стабілізації (тобто відсутність погіршення) перебігу захворювання, затримку або уповільнення прогресування захворювання, поліпшення або пом'якшення протікання захворювання та ремісію (часткову або повну), як такі, що виявляються, так і такі, що не виявляються. "Лікування" також може означати збільшення виживаності відносно очікуваного часу виживаності при відсутності лікування. Таким чином, суб'єкт (наприклад, людина), що потребує лікування, може являти собою суб'єкт, що вже страждає від розглянутого захворювання або розладу. Термін "лікування" включає придушення або зниження ступеня зростання важкості патологічного стану або симптомів (наприклад, збільшення маси тіла або гіперглікемії) у порівнянні з відсутністю лікування та не обов'язково означає повне припинення відповідного захворювання, розладу або стану.

Термін "запобігання" та його граматичні варіанти (наприклад, "підлягаючий запобіганню", "здійснення запобігання", "запобігати"), що використовуються у даному контексті, відносяться до підходу для перешкоджання розвитку, або запобіганню розвитку стану, захворювання або розладу або зміни патології, пов'язаної зі станом, захворюванням або розладом. Відповідно, "запобігання" може означати профілактичні або запобіжні заходи. Для цілей даного винаходу корисні або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються зазначеними, запобігання або уповільнення симптомів, прогресування або розвиток захворювання, як такі, що виявляються, так і такі, що не виявляються. Таким чином, суб'єкт (наприклад, людина), що потребує "запобігання", може являти собою суб'єкт, що ще не страждає від розглянутого захворювання або розладу. Таким чином, термін "запобігання" включає придушення або вповільнення прогресування захворювання у порівнянні з відсутністю лікування та не обов'язково означає тривале запобігання відповідного захворювання, розладу або стану.

Синтез аналогів аміліну

У даному винаході додатково запропонований спосіб синтезу аналога аміліну згідно з даним винаходом. Аналоги аміліну (які також можуть бути позначені як сполуки або пептиди) можуть бути належним чином отримані за допомогою стандартних способів синтезу. Таким чином, пептиди можуть бути синтезовані, наприклад, із застосуванням способів, які включають синтез пептиду за допомогою стандартної твердофазної або рідкофазної методики або шляхом ступінчастого синтезу, або шляхом складання фрагментів, і необов'язково виділення й очищення кінцевого пептидного продукту. У даному контексті може бути наведене посилання на WO 98/11125 або, поміж іншим, Fields, G.B. et al., "Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis"; в: Synthetic Peptides, Gregory A. Grant (ed.), Oxford University Press (2nd edition, 2002)

і приклади синтезу, що наведені в даному описі. Спосіб, як правило, додатково включає стадію утворення амідного зв'язку між бічними ланцюгами у положеннях 2 і 7, наприклад, як описано нижче. У випадку твердофазного синтезу циклізація може бути проведена *in situ* на твердій фазі (наприклад, смолі), тобто до видалення пептиду з твердої фази.

5 C₁₋₄ ацильні групи

C₁₋₄ ацильні групи, які можуть бути присутніми в якості групи R¹ у контексті сполук згідно з даним винаходом, включають формільну (тобто метаноїльну), ацетильну (тобто етаноїльну), пропаноїльну, 1-бутаноїльну та 2-метилпропаноїльну групи.

C₁₋₄ алкільні групи

10 C₁₋₄ алкільні групи, які можуть бути присутніми в якості групи R¹ у контексті сполук згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються перерахованими, C₁₋₃ алкільні групи, такі як метил, етил, 1-пропіл або 2-пропіл.

C₁₋₃ алкільні групи

15 C₁₋₃ алкільні групи, які можуть бути присутніми в якості групи R³ у контексті сполук згідно з даним винаходом, включають метил, етил, 1-пропіл і 2-пропіл.

Фрагменти M, що збільшують період напіввиведення

Як описано в даному описі, N-кінцевий фрагмент R¹ у сполуці згідно з даним винаходом може являти собою фрагмент M, що збільшує період напіввиведення (іноді згадується в літературі як, поміж іншим, фрагмент, що збільшує тривалість дії або фрагмент, що зв'язується з альбуміном), необов'язково зв'язаний (ковалентно приєднаний) з пептидним фрагментом Z через лінкерний фрагмент L. Серед підходящих фрагментів, що збільшують період напіввиведення є певні типи ліпофільних замісників. Без прив'язки до якої-небудь конкретної теорії, вважають, що такі ліпофільні замісники (й інші класи фрагментів, що збільшують період напіввиведення) зв'язуються з альбуміном у кровотоці, захищаючи тим самим сполуку згідно з даним винаходом від ниркової фільтрації, а також ферментативного розщеплення, і таким чином, ймовірно, збільшуючи період напіввиведення сполуки *in vivo*. Ліпофільний замісник також може модулювати ефективність сполуки в якості агоніста відносно рецептора аміліну (кальцитоніну).

Ліпофільний замісник може бути приєднаний до N-кінцевого амінокислотного залишку або до лінкера L через складний ефір, ефір сульфоновної кислоти, тіоефір, амід, амін або сульфонамід. Відповідно, слід розуміти, що ліпофільний замісник переважно містить ацильну групу, сульфонільну групу, атом N, атом O або атом S, які є частиною складного ефіру, ефіру сульфоновної кислоти, тіоефіру, амиду, аміну або сульфонамиду. Переважно ацильна група в ліпофільному заміснику є частиною амиду або складного ефіру з амінокислотним залишком або лінкером.

Ліпофільний замісник може містити вуглеводневий ланцюг, який містить від 10 до 24 атомів C, наприклад, від 14 до 22 атомів C, наприклад, від 16 до 20 атомів C. Переважно він містить щонайменше 14 атомів C і переважно містить 20 атомів C або менше. Наприклад, вуглеводневий ланцюг може містити 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 атомів вуглецю. Зазначений вуглеводневий ланцюг може бути лінійним або розгалуженим і може бути насиченим або ненасиченим. Крім того, він може містити функціональну групу на кінці вуглеводневого ланцюга, наприклад, групу карбонової кислоти, яка може бути захищена або не захищена під час синтезу. З обговорення вище також буде зрозуміло, що вуглеводневий ланцюг переважно містить в якості замісника фрагмент, який бере участь у приєднанні до N-кінцевого амінокислотного залишку пептидного фрагмента Z або до лінкера L, наприклад, ацильну групу, сульфонільну групу, атом N, атом O або атом S.

Найбільше переважно вуглеводневий ланцюг містить в якості замісника ацильну групу та, відповідно, зазначений вуглеводневий ланцюг може являти собою частину алканойльної групи, наприклад, додеканоїльної, 2-бутилоктаноїльної, тетрадеканойльної, гексадеканоїльної, гептадеканоїльної, октадеканоїльної, нонадеканоїльної або ейкозаноїльної групи. Прикладами функціоналізованих вуглеводневих ланцюгів є 15-карбоксіпентадеканоїл, 17-карбоксігептадеканоїл і 19-карбоксинадеканоїл.

Як зазначено вище, ліпофільний замісник M може бути пов'язаний з N-кінцевим амінокислотним залишком Z за допомогою лінкера L. У варіантах реалізації лінкерний фрагмент L сам може містити один, два, три або більше зв'язаних субфрагментів L¹, L², L³,... і т.п. У випадках, коли лінкер L містить тільки один такий фрагмент, він приєднаний до ліпофільного замісника та до N-кінцевого амінокислотного залишку Z. Отже, зазначений лінкер може бути незалежно приєднаний до ліпофільного замісника та до N-кінцевого амінокислотного залишку Z за допомогою складноефірного, сульфонільного складноефірного, тіоефірного, амідного, амінного або сульфонамідного зв'язку. Відповідно, він може містити два фрагменти, незалежно

вибраних із ацилу, сульфонілу, атома N, атома O й атома S. Лінкер може складатися з лінійного або розгалуженого C₁₋₁₀ вуглеводневого ланцюга або більше переважно лінійного C₁₋₅ вуглеводневого ланцюга. Крім того, лінкер може містити один або більше замісників, вибраних із C₁₋₆ алкілу, аміно-C₁₋₆ алкілу, гідроксі-C₁₋₆ алкілу та карбоксі-C₁₋₆ алкілу.

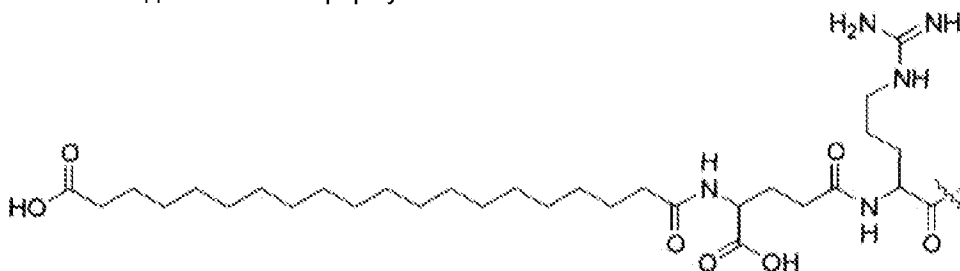
У деяких варіантах реалізації лінкер може містити один або більше (наприклад, один, два або три) зв'язаних амінокислотних залишків, кожний з яких може незалежно являти собою залишок будь-якої амінокислоти, що зустрічається у природі, або амінокислоти, що не зустрічається у природі. Наприклад, лінкер може містити один, два або три зв'язаних амінокислотних залишка, кожний з яких може незалежно являти собою залишок Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α-Glu, γ-Glu, ε-Lys, Asp, β-Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β-Ala (тобто 3-амінопропаноїл), 4-амінобутаноїл, 5-амінопентаноїл, 6-аміногексаноїл, 7-аміногептаноїл, 8-амінооктаноїл, 9-амінононаноїл, 10-амінодеканоїл або 8Ado (тобто 8-аміно-3,6-діоксаоктаноїл).

Згадування γ-Glu, ε-Lys і β-Asp вказують на залишки амінокислот, які беруть участь в утворенні зв'язків за допомогою карбоксильних або аміних функціональних груп їх бічних ланцюгів. Таким чином, γ-Glu та β-Asp беруть участь в утворенні зв'язків за допомогою альфа-аміногруп і карбоксильних груп їх бічних ланцюгів, у той час як ε-Lys бере участь за допомогою карбоксильної групи й аміної групи його бічного ланцюга. У контексті даного винаходу назви γ-Glu й isoGlu використовуються взаємозамінно.

У деяких варіантах реалізації лінкер містить один, два або три залишки, незалежно вибраних із Glu, γ-Glu, ε-Lys, β-Ala, 4-амінобутаноїлу, 8-амінооктаноїлу або 8Ado, або складається з одного, двох або трьох зазначених залишків.

Зокрема, переважними можуть бути лінкери, що складаються з isoGlu й isoGlu-isoGlu.

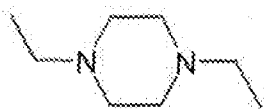
Приклад ліпофільного замісника, що містить ліпофільний фрагмент M і лінкер L, представлений наведеною нижче формулою:



Тут атом азоту основного ланцюга залишку Arg (присутнього у положенні XI пептидної послідовності Z аналога аміліну) ковалентно приєднаний до карбоксильної групи бічного ланцюга фрагмента Glu за допомогою амідного зв'язку. 19-карбоксинонадеканоїльна група ковалентно зв'язана з альфа-аміногрупою лінкера Glu за допомогою амідного зв'язку. Таким чином, лінкер Glu перебуває в конфігурації iso-Glu (або γ-Glu). Ця комбінація ліпофільного фрагмента та лінкера, приєднаного до залишку Arg, може бути позначена за допомогою скороченого запису [19CD]-isoGlu-R, наприклад, коли вона представлена у формулах конкретних сполук.

Фахівцю добре відомі відповідні методики одержання сполук, що застосовуються у контексті даного винаходу. Приклади підходящих хімічних процесів див., наприклад, у WO98/08871, WO00/55184, WO00/55119, Madsen et al (J. Med Chem. 2007, 50, 6126-32) і Knudsen et al. 2000 (J. Med Chem. 43, 1664-1669).

Вуглеводневий ланцюг у ліпофільному заміснику може бути додатково заміщений. Наприклад, він може додатково містити до трьох замісників, вибраних із NH₂, OH і COOH. Якщо вуглеводневий ланцюг додатково заміщений, він переважно містить тільки один замісник. В якості альтернативи або додатково вуглеводневий ланцюг може містити циклоалкановий або гетероциклоалкановий фрагмент, наприклад, представлений нижче:



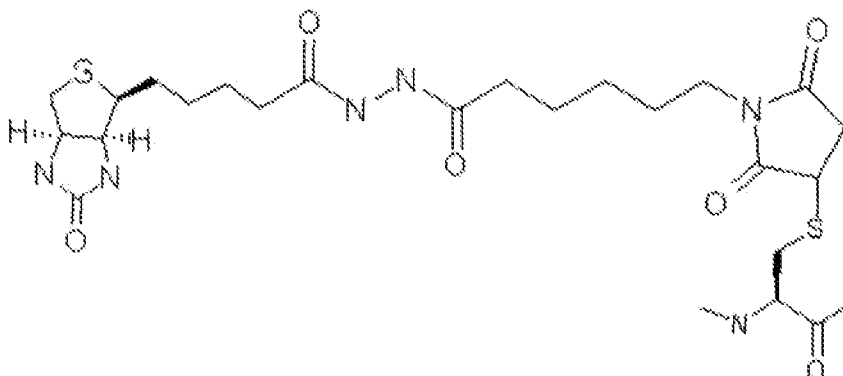
У деяких варіантах реалізації циклоалкановий або гетероциклоалкановий фрагмент являє собою шестичленне кільце, наприклад, піперидинове кільце.

В альтернативних варіантах реалізації даного винаходу N-кінцева амінокислота Z у сполуці згідно з даним винаходом може бути зв'язана (ковалентно приєднана) з біотинільним

замісником, необов'язково через лінкерний фрагмент L. Без прив'язки до якої-небудь конкретної теорії, вважають, що такі біотинільні замісники зв'язуються з альбуміном у кровотоці, захищаючи тим самим сполуку згідно з даним винаходом від ферментативного розщеплення та таким чином, ймовірно, збільшуючи період напіввиведення сполуки *in vivo*. Лінкер, якщо він

присутній, може забезпечувати відстань між пептидним фрагментом Z і біотинільним замісником. Біотинільний замісник може бути приєднаний до N-кінцевого амінокислотного залишку або до лінкера за допомогою складноефірного зв'язку maleїміду, сульфонільного складноефірного зв'язку, тіоефірного зв'язку, амідного зв'язку, амінного зв'язку або сульфонамідного зв'язку. Відповідно, слід розуміти, що біотинільний замісник переважно містить групу maleїміду, ацильну групу, сульфонільну групу, атом N, атом O або атом S, які беруть участь в утворенні розглядаємого складноефірного, сульфонільного складноефірного, тіоефірного, амідного, амінного або сульфонамідного зв'язку.

Приклади біотинільних замісників можуть включати



Біотин відомий як вітамін H, або коензим R, й являє собою водорозчинний вітамін групи B (вітамін B7). Було показано, що він підвищує ефективність всмоктування деяких лікарських засобів при пероральному введенні.

Ефективність сполук

Сполуки згідно з даним винаходом є агоністами рецептора амліну, тобто вони здатні зв'язуватися з одним або більше рецепторами або рецепторними комплексами, що розглядаються в якості фізіологічних рецепторів для амліну людини, і викликати передачу сигналу з їх участю. Зазначені рецептори включають рецептор кальцитоніну людини hCT-R, а також комплекси, що містять рецептор кальцитоніну людини hCT-R і щонайменше один із модифікуючих активність рецептора білків людини, що позначаються hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3. Комплекси між hCT-R і hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3 позначають hAMYR1, hAMYR2 і hAMYR3 (тобто рецептори амліну людини 1, 2 і 3), відповідно.

Без прив'язки до якої-небудь конкретної теорії, сполука може вважатися агоністом рецептора амліну, якщо вона має агоністичну активність у відношенні одного або більше з hAMYR1, hAMYR2 і hAMYR3, наприклад, у відношенні hAMYR1 і/або hAMYR3, наприклад, у відношенні hAMYR3.

Як правило, агоніст рецептора амліну також буде мати агоністичну активність у відношенні hCT-R при експресії у відсутності hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3. Як правило, агоніст буде мати активність у відношенні hCT-R (при експресії під час відсутності hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3), яка менше ніж в 10 разів перевищує його активність у відношенні будь-якого з hAMYR1, hAMYR2 і hAMYR3 (тобто його активність у відношенні всіх цих рецепторів) у зіставному аналізі. Агоністична активність у відношенні hCT-R може бути менше ніж у 5 разів вище, ніж агоністична активність у відношенні hAMYR1, hAMYR2 і hAMYR3, по суті дорівнювати (наприклад, +/- 10 %) агоністичній активності у відношенні hAMYR1, hAMYR2 і hAMYR3 або бути нижче агоністичної активності у відношенні hAMYR1, hAMYR2 і hAMYR3. У зв'язку з цим може бути досить просто порівняти активність у відношенні hCT-R і hAMYR3.

Здатність індукувати утворення цАМФ (тобто індукувати активність аденілатциклази) в результаті зв'язування з відповідним рецептором або комплексом рецепторів, як правило, розглядається як показник агоністичної активності. Інші внутрішньоклітинні сигнальні шляхи або події також можуть бути використані в якості показників активності агоністів рецептора амліну, що реєструються. Вони можуть включати вивільнення кальцію, залучення β -арестину, інтерналізацію рецептора, активацію або інактивацію кінази, активацію ліпази, вивільнення

інозитолфосфату, вивільнення діацилгліцеролу або транслокацію ядерного транскрипційного фактора.

У підходящому форматі зіставного аналізу будуть застосовуватися клітини, які експресують hCT-R і відрізняються тільки своєю експресією hRAMP1, 2 і 3. Наприклад, "базова" лінія клітин, які не експресують жоден із hCT-R, hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3 може бути сконструйована для одержання клітин, які експресують (i) hCT-R й (ii) один із hAMXR1, hAMXR2 і hAMXR3 (тобто hCT-R плюс один із hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3), наприклад, hAMXR3. Базові клітини, як правило, будуть являти собою клітини ссавців і можуть являти собою клітини приматів. Вони можуть являти собою клітини приматів, що не є людьми. Переважно базова клітина не експресує жоден із CT-R, RAMP1, RAMP2 або RAMP3 (як людини, так і нативних для базової клітини, якщо зазначена базова клітина, відмінна від клітини людини). Базові клітини можуть являти собою фібробласти. Підходящі базові клітини - фібробласти, які не є фібробластами людини, включають клітини COS7 африканської зеленої мавпи, які не експресують нативні CT-R або RAMP.

Порівняльна активність може бути визначена за допомогою будь-яких підходящих засобів, як то за допомогою визначення значень EC₅₀, як описано нижче. Буде очевидно, що біологічні показники, що реєструються, повинні бути однаковими для обох типів рецепторів.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть проявляти ряд властивостей, що забезпечують переваги у порівнянні з амліном людини та його існуючими аналогами, такими як прамлінтид, IAPP-GI й аналоги, описані у WO2012/168430, WO2012/168431 і WO2012/168432. У порівнянні з амліном людини або будь-яким із зазначених аналогів, сполуки згідно з даним винаходом можуть, наприклад, проявляти поліпшену ефективність (наприклад, у вигляді поліпшеної активності *in vitro* або ефективності у відношенні одного або більше з рецепторів hCT-R, hAMXR1, hAMXR2 або hAMXR3). Додатково або в якості альтернативи, сполуки згідно з даним винаходом можуть проявляти поліпшену розчинність у водних середовищах, зокрема, при значеннях pH в діапазоні від 4 до 7,5 або в діапазоні значень pH всередині цього діапазону. Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть додатково або в якості альтернативи проявляти знижену схильність до фібрилоутворення у фармацевтично значимих водних середовищах, зокрема, при значеннях pH в діапазоні від 4 до 7 або в діапазоні значень pH всередині цього діапазону. Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть додатково або в якості альтернативи виявляти поліпшену хімічну стабільність (тобто знижену схильність до хімічної деградації) у водних середовищах, зокрема, при значеннях pH в діапазоні від 4 до 9 або в діапазоні значень pH всередині цього діапазону.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть, таким чином, бути добре придатними для приготування у кислих середовищах (наприклад, pH 4) і в нейтральних або близьких до нейтральних середовищ (наприклад, pH 7 або 7,4). На відміну від, наприклад, прамлінтиду, який в цілому проявляє недостатню хімічну стабільність та швидке фібрилоутворення у фармацевтично значимих водних середовищах при нейтральних значеннях pH, сполуки згідно з даним винаходом можуть, таким чином, бути добре придатними для спільного приготування з, наприклад, інсуліном, різними аналогами інсуліну й/або іншими терапевтичними (наприклад, протидіабетичними або спрямованими проти ожиріння) агентами, для яких потребується нейтральне або близьке до нейтрального значення pH складу.

У цілому переважно використовувати біологічний аналіз, який дозволяє визначити внутрішньоклітинну передачу сигналу, викликану зв'язуванням сполуки з відповідним рецептором, як обговорювалося вище. Активація рецептора кальцитоніну/амліну під дією сполук згідно з даним винаходом (які поведуться як агоністи рецептора) індукує утворення цАМФ й активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і подій. Таким чином, вироблення цАМФ або будь-який інший підходящий параметр у підходящих клітинах, що експресують рецептор, можуть бути застосовані для реєстрації агоністичної активності відносно зазначеного рецептора.

Фахівцю відомі підходящі формати аналізу, і приклади наведені нижче. Наприклад, в аналізах може використовуватися рецептор кальцитоніну людини (hCT-R, наприклад, ізоформа 2 hCT-R) або рецептор hAMXR3 (див. приклади нижче). У випадку, якщо згадуються послідовності білків-попередників, слід розуміти, що в аналізах може використовуватися зрілий білок, позбавлений сигнальної послідовності.

Значення EC₅₀ можуть бути застосовані в якості чисельної міри ефективності агоніста відносно даного рецептора. Значення EC₅₀ є мірою концентрації сполуки, необхідної для досягнення половини максимальної активності цієї сполуки в конкретному аналізі. Таким чином, наприклад, сполука, що має більше низьку EC₅₀ [hCT-R], ніж EC₅₀ [hCT-R] нативного амліну людини, або більше низьку, ніж EC₅₀ прамлінтиду, в конкретному аналізі може вважатися таким,

що має більше високу ефективність або активність відносно рецептора, ніж нативний амілін людини, або більше високу, ніж ефективність або активність прамлінтиду, відповідно.

У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hCT-R становить менше 1,5 нМ (наприклад, від 0,001 до 1,5 нМ).

5 У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hCT-R становить менше 0,9 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,9 нМ).

У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hCT-R становить менше 0,5 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,5 нМ).

10 У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hCT-R становить менше 0,3 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,3 нМ).

У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hCT-R становить менше 0,2 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,2 нМ).

15 EC_{50} у відношенні hCT-R може бути показником дії сполуки на споживання їжі, збільшення маси тіла та/або зниження маси тіла. Сполуки з більше низькими значеннями EC_{50} у відношенні hCT-R можуть мати більше виражену дію на ці параметри.

У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hAMYR3 становить менше 1,0 нМ (наприклад, від 0,001 до 1,0 нМ).

У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hAMYR3 становить менше 0,5 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,5 нМ).

20 У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hAMYR3 становить менше 0,4 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,4 нМ).

У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hAMYR3 становить менше 0,3 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,3 нМ).

25 У деяких варіантах реалізації сполук згідно з даним винаходом EC_{50} у відношенні hAMYR3 становить менше 0,2 нМ (наприклад, від 0,001 до 0,2 нМ).

EC_{50} у відношенні hCT-R (при експресії під час відсутності hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3) може бути менше, ніж EC_{50} у відношенні будь-якого або всіх з hAMYR1, hAMYR2 і hAMYR3, наприклад, у відношенні hAMYR3.

30 Наприклад, EC_{50} у відношенні hCT-R (при експресії під час відсутності hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3) може бути менше ніж в 10 разів нижче, ніж EC_{50} у відношенні будь-якого або всіх із hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3, наприклад, у відношенні hAMYR3.

EC_{50} у відношенні hCT-R (при експресії під час відсутності hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3) може бути менше ніж у 5 разів нижче, ніж EC_{50} у відношенні будь-якого або всіх із hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3, наприклад, у відношенні hAMYR3.

35 EC_{50} у відношенні hCT-R (при експресії під час відсутності hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3) може бути по суті рівна (наприклад, +/- 50 %) EC_{50} у відношенні будь-якого або всіх із hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3, наприклад, у відношенні hAMYR3.

40 EC_{50} у відношенні hCT-R (при експресії під час відсутності hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3) може бути вище, ніж EC_{50} у відношенні будь-якого або всіх із hRAMP1, hRAMP2 і hRAMP3, наприклад, у відношенні hAMYR3.

Такі аналізи можуть бути проведені при умовах, описаних нижче у прикладі 2.

45 Додатково або в якості альтернативи, сполуки згідно з даним винаходом можуть демонструвати чудову стійкість до фібрилоутворення. Наприклад, вони можуть демонструвати відсутність виявленого фібрилоутворення через 96 годин при pH 4,0 і/або pH 7,0, наприклад, при 40 °C, наприклад, в умовах, описаних у прикладі 4.

Додатково або в якості альтернативи, сполуки згідно з даним винаходом можуть демонструвати чудову хімічну стабільність, тобто стійкість до деградації в розчині. Наприклад, вони можуть зберігати щонайменше 70 % чистоти, щонайменше 75 % чистоти, щонайменше 80 % чистоти, щонайменше 85 % чистоти, щонайменше 90 % чистоти або щонайменше 95 % чистоти після інкубування при pH 4, pH 6 і/або pH 7 при 40 °C протягом 72 годин або протягом 14 днів, наприклад, в умовах, описаних у прикладі 5.

Терапевтичне застосування

55 Сполуки згідно з даним винаходом підходять для застосування, серед іншого, для зниження споживання їжі, стимулювання зниження маси тіла й уповільнення або обмеження збільшення маси тіла. Таким чином, вони можуть забезпечити перспективний варіант лікування, серед іншого, ожиріння та метаболічних захворювань, які викликані, характеризуються або пов'язані з надлишковою масою тіла.

60 Таким чином, зазначені сполуки можуть бути застосовані в способі лікування, уповільнення або обмеження збільшення маси тіла, стимулювання зниження маси тіла, зниження споживання їжі та/або зменшення надлишкової маси тіла. Лікування може бути здійснене, наприклад,

шляхом контролю апетиту, харчування, споживання їжі, споживання калорій та/або витрат енергії.

Зазначені сполуки можуть бути застосовані в способі лікування ожиріння, а також пов'язаних з ним захворювань, розладів і порушень здоров'я, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, патологічне ожиріння, ожиріння перед операцією, пов'язане з ожирінням запалення, пов'язане з ожирінням захворювання жовчного міхура та викликане ожирінням апное у сні та респіраторні порушення, дегенерації хрящової тканини, остеоартрит й ускладнення з боку репродуктивного здоров'я, пов'язані з ожирінням або надлишковою масою тіла, такі як безплідність.

Зазначені сполуки також можуть бути застосовані у способі запобігання або лікування хвороби Альцгеймера, діабету, діабету типу 1, діабету типу 2, переддіабету, синдрому резистентності до інсуліну, порушення толерантності до глюкози (ПТГ), патологічних станів, пов'язаних з підвищеним вмістом глюкози в крові, метаболічного захворювання, включаючи метаболічний синдром, гіперглікемії, гіпертензії, атерогенної дисліпідемії, стеатозу печінки ("жирової дистрофії печінки"; включаючи неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), яка у свою чергу включає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)), ниркової недостатності, артеріосклерозу (наприклад, атеросклерозу), макросудинного захворювання, мікросудинного захворювання, викликаного діабетом захворювання серця (включаючи діабетичну кардіоміопатію та серцеву недостатність в якості ускладнення діабету), ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій або інсульту.

Зазначені сполуки також можуть бути придатні для застосування для зниження вмісту циркулюючих ЛНЩ і/або підвищення співвідношення ЛВЩ/ЛНЩ.

Дія сполук, що описані вище, може бути повністю або частково опосередкована дією на масу тіла або може бути незалежною від нього.

Метаболічний синдром характеризується групою метаболічних факторів ризику в однієї людини. Вони включають абдомінальне ожиріння (надлишок жирової тканини навколо внутрішніх органів черевної порожнини), атерогенну дисліпідемію (порушення рівня жирів у крові, включаючи високий рівень тригліцеридів, низький рівень холестерину ЛВЩ і/або високий рівень холестерину ЛНЩ, що сприяє формуванню бляшок у стінках артерій), підвищений кров'яний тиск (гіпертензію), резистентність до інсуліну та порушення толерантності до глюкози, протромботичний стан (наприклад, високий вміст фібриногену або інгібітора активатора плазміногену-1 у крові) та прозапальний стан (наприклад, підвищений вміст С-реактивного білка в крові).

Індивідууми з метаболічним синдромом піддаються підвищеному ризику розвитку ішемічної хвороби серця й інших захворювань, пов'язаних з іншими проявами артеріосклерозу (наприклад, інсульту та захворюванням периферичних судин). Домінуючим основним фактором ризику для цього синдрому, очевидно, є абдомінальне ожиріння.

Фармацевтичні композиції

В обсяг даного винаходу також входять композиції, такі як фармацевтичні композиції, що містять аналоги аміліну. Як й у випадку аспектів даного винаходу, слід розуміти, що зазначення на аналог аміліну охоплює зазначення на фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Аналоги аміліну згідно з даним винаходом можуть бути приготовлені у вигляді фармацевтичних композицій, які є підходящими для введення з можливістю зберігання або без неї й які, як правило, містять терапевтично ефективну кількість щонайменше одного пептиду згідно з даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною або переносним середовищем.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-які зі стандартних фармацевтичних носіїв. Фармацевтично прийнятні носії для терапевтичного застосування добре відомі в області фармації й описані, наприклад, в джерелі "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985. Наприклад, можуть бути застосовані стерильний фізіологічний розчин і забуферений фосфатом фізіологічний розчин зі слабокислим або фізіологічним значенням рН. Підходящі буферні агенти для підтримки рН можуть являти собою, наприклад, фосфат, цитрат, ацетат, трис(гідроксиметил)амінометан (TRIS), Ї-трис(гідроксиметил)метил-3-амінопропансульфонову кислоту (TAPS), бікарбонат амонію, діетаноламін, гістидин, аргінін, лізин або ацетат (наприклад, ацетат натрію) або їх суміші. Термін додатково охоплює будь-які агенти-носії, перераховані у Фармакопеї США для застосування у тварин, включаючи людей.

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може перебувати в одиничній лікарській формі. У такій формі композиція розділена на одиничні дози, що містять підходящі кількості активного компонента або компонентів. Одинична лікарська форма може бути

представлена у вигляді упакованого препарату, причому упаковання містить окремі кількості препарату, наприклад, упаковані таблетки, капсули або порошки у флаконах або ампулах. Одинична лікарська форма також може являти собою, наприклад, капсулу, кахету (cachet) або таблетку або може являти собою підходящу кількість будь-якої з цих упакованих форм.

Одинична лікарська форма також може бути представлена в ін'єкційній формі для однократного введення, наприклад, у формі шприц-ручки, що містить рідкофазну (як правило, водну) композицію. Композиції можуть бути приготовлені для будь-якого підходящого шляху та способу введення. Фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі включають ті, які застосовують в складах, що підходять, наприклад, для перорального, інтравітреального, ректального, вагінального, назального, місцевого, ентєрального або парентерального (включаючи підшкірне (п/ш), внутрішньом'язове (в/м), внутрішньовенне (в/в), внутрішньошкірне та черезшкірне) введення або введення шляхом інгаляції. Для зручності склади можуть бути представлені в одиничній лікарській формі та можуть бути отримані із застосуванням будь-якого зі способів, добре відомих в області фармацевтичних складів.

Підшкірні або черезшкірні способи введення у деяких випадках можуть бути підходящими для пептидів згідно з даним винаходом.

Інші варіанти реалізації відносяться до пристроїв, лікарських форм й упаковок, що застосовуються для доставки фармацевтичних складів згідно з даним винаходом. Таким чином, щонайменше один пептид у стабільному або складі, що містить консерванти, або розчині, описаному в даному описі, може бути введений пацієнту згідно з даним винаходом за допомогою різних способів доставки, у тому числі шляхом п/ш або в/м ін'єкції, або шляхом черезшкірного, легеневого або трансмукозального введення, або за допомогою імплантата, або із застосуванням осмотичного насоса, картриджа, мікронасоса або інших засобів, відомих фахівцю в даній області техніки.

Інші варіанти реалізації відносяться до складів для перорального введення та перорального введення. В складах для перорального введення може застосовуватися спільне введення ад'ювантів (наприклад, резорцинів і/або неіонних поверхнево-активних речовин, таких як поліоксіетиленолеїловий ефір і н-гексадецилполіетиленовий ефір) для штучного збільшення проникності стінок кишківника та/або спільне введення інгібіторів ферментів (наприклад, інгібіторів трипсину підшлункової залози, діізопропілфторфосфату (DFF) або трасилолу) для інгібування ферментативного розщеплення. Сполука, яка є активним компонентом твердої лікарської форми для перорального введення, може бути змішаною з щонайменше однією добавкою, такою як сахароза, лактоза, целюлоза, манітол, трєгалоза, рафіноза, мальтитол, декстран, крохмалі, агар, альгінати, хітини, хітозани, пектини, трагакантова камедь, аравійська камедь, желатин, колаген, казеїн, альбумін, синтетичний або напівсинтетичний полімер або гліцерид. Ці лікарські форми також можуть містити інші типи добавок, наприклад, неактивний розріджувач, змазуючу речовину (таку як стеарат магнію), парабен, консервант (такий як сорбінова кислота, аскорбінова кислота або альфа-токоферол), антиоксидант (такий як цистеїн), розпушувач, зв'язуючу речовину, загусник, буферний агент, агент, що регулює рН, підсолоджуючий агент, смаковий агент або ароматизуючий агент.

Дози

Типова доза аналога амліну, яка застосовується у контексті даного винаходу, може перебувати в діапазоні від приблизно 0,0001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день, як то від приблизно 0,0005 до приблизно 50 мг/кг маси тіла на день, як то від приблизно 0,001 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на день, наприклад, від приблизно 0,01 до приблизно 1 мг/кг маси тіла на день, що вводяться в одній або більше дозах, як то від однієї до трьох доз. Точна доза, що застосовується, буде залежати, серед іншого, від: природи та тяжкості захворювання або розладу, що підлягає лікуванню, від статі, віку, маси тіла та загального стану суб'єкта, що підлягає лікуванню, від можливого іншого супутнього захворювання або розладу, що підлягає або повинен підлягати лікуванню, а також від інших факторів, які будуть відомі практикуючому лікарю - фахівцю в даній області техніки.

Аналог амліну згідно з даним винаходом можна вводити безперервно (наприклад, шляхом внутрішньовенного введення або іншим способом безперервного введення лікарського препарату) або можна вводити суб'єкту через певні проміжки часу, як правило, через рівні проміжки часу залежно від бажаної дози та фармацевтичної композиції, вибраної практикуючим фахівцем для конкретного суб'єкта. При регулярному введенні проміжки між введеннями включають, наприклад, введення один раз на день, два рази на день, один раз на два, три, чотири, п'ять або шість днів, один або два рази на тиждень, один або два рази на місяць та тому подібне. Такі схеми регулярного введення пептиду за певних обставин, таких як, наприклад, під час тривалого введення, можуть припускати перерви, що забезпечують

перевагу, на деякий період часу таким чином, що суб'єкт, який одержує лікування, скорочує кількість або припиняє приймання лікарського засобу, що часто називають "відпочинком від ліків". Відпочинок від ліків підходить, наприклад, для підтримки або відновлення чутливості до лікарського засобу, зокрема, під час тривалого лікування або для зменшення небажаних побічних ефектів при тривалому лікуванні суб'єкта із застосуванням лікарського засобу.

Тривалість відпочинку від ліків залежить від тривалості схеми регулярного введення та мети застосування відпочинку від ліків (наприклад, для відновлення чутливості до лікарського засобу та/або зменшення небажаних побічних ефектів при безперервному тривалому введенні). У деяких варіантах реалізації відпочинку від ліків може являти собою зниження дози лікарського засобу (наприклад, до рівня нижче терапевтично ефективної кількості протягом деякого проміжку часу). В інших варіантах реалізації введення лікарського засобу припиняють на деякий проміжок часу перед тим, як знову почати введення із застосуванням тієї самої або іншої схеми введення (наприклад, із застосуванням меншої або більшої дози та/або частоти введення). Таким чином, відпочинок від ліків згідно з даним винаходом може бути вибраний з широкого діапазону періодів часу та схем введення. Ілюстративний відпочинок від ліків становить два або більше днів, один або більше тижнів, або один або більше місяців, до приблизно 24 місяців відпочинку від ліків включно. Так, наприклад, схема з регулярним щоденним введенням пептиду згідно з даним винаходом може бути перервана відпочинком від ліків, що становить один тиждень, або два тижні, або чотири тижні, після чого відновляють попередню схему регулярного введення (наприклад, схему з щоденним або щотижневим введенням). Припускають, що для введення пептидів згідно з даним винаходом придатні різні інші схеми відпочинку від ліків.

Таким чином, пептид може бути доставлений за допомогою схеми введення, яка включає дві або більше фаз введення, що розділені відповідними фазами відпочинку від ліків.

Під час кожної фази введення пептид вводять суб'єкту, що одержує лікування, в терапевтично ефективній кількості відповідно до попередньо визначеної схеми введення. Зазначена схема введення може включати безперервне введення лікарського засобу суб'єкту, що одержує лікування, протягом фази введення. В якості альтернативи зазначена схема введення може включати введення суб'єкту, що одержує лікування, множини доз пептиду, де зазначені дози розділені проміжками між введеннями.

Схема введення може включати щонайменше дві дози на фазу введення, щонайменше п'ять доз на фазу введення, щонайменше 10 доз на фазу введення, щонайменше 20 доз на фазу введення, щонайменше 30 доз на фазу введення або більше.

Зазначені проміжки між введенням можуть являти собою проміжки, що забезпечують регулярне введення, і можуть бути такими, як зазначено вище, включаючи введення один раз на день, два рази на день, один раз на два, три, чотири, п'ять або шість днів, один або два рази на тиждень, один або два рази на місяць, або регулярно та навіть менше часто, залежно від конкретної лікарської форми, біодоступності та фармакокінетичного профілю пептиду.

Фаза введення може мати тривалість, що становить щонайменше два дні, щонайменше один тиждень, щонайменше 2 тижні, щонайменше 4 тижні, щонайменше один місяць, щонайменше 2 місяці, щонайменше 3 місяці, щонайменше 6 місяців або більше.

Якщо схема введення включає множину доз, тривалість можливої наступної фази відпочинку від ліків перевищує проміжок між введеннями, що використовується у цій схемі введення. Якщо проміжки між введеннями є нерівними, тривалість фази відпочинку від ліків може перевищувати середній проміжок між дозами протягом фази введення. В якості альтернативи тривалість відпочинку від ліків може перевищувати найбільший проміжок між послідовно вводимими дозами під час фази введення.

Тривалість можливої фази відпочинку від ліків може бути щонайменше в два рази більше, ніж тривалість відповідного проміжку між введеннями (або її середнє значення), щонайменше в 3 рази, щонайменше у 4 рази, щонайменше у 5 разів, щонайменше в 10 разів або щонайменше в 20 разів більше, ніж тривалість відповідного проміжку між введеннями або її середнє значення.

У рамках цих обмежень фаза відпочинку від ліків може мати тривалість, що становить щонайменше два дні, щонайменше один тиждень, щонайменше 2 тижні, щонайменше 4 тижні, щонайменше один місяць, щонайменше 2 місяці, щонайменше 3 місяці, щонайменше 6 місяців або більше в залежності від схеми введення під час попередньої фази введення.

Схема введення, що передбачає застосування відпочинку від ліків, включає щонайменше 2 фази введення. Послідовні фази введення розділені відповідними фазами відпочинку від ліків. Таким чином, схема введення може включати щонайменше 3, щонайменше 4, щонайменше 5, щонайменше 10, щонайменше 15, щонайменше 20, щонайменше 25 або щонайменше 30 фаз введення або більше, кожна з яких відділена відповідними фазами відпочинку від ліків.

У послідовних фазах введення може бути застосована одна і та сама схема введення, хоча це не завжди може бути бажаним або необхідним. Однак, якщо в комбінації з пептидом згідно з даним винаходом вводять інші лікарські засоби або активні агенти, то, як правило, таку саму комбінацію лікарських засобів або активних агентів вводять у послідовних фазах введення. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, що одержує лікування, являє собою людину.

Комбінована терапія

Аналог аміліну згідно з даним винаходом може бути введений в якості частини комбінованої терапії спільно з іншим активним агентом для лікування захворювання, що розглядається, або розладу, наприклад, протидіабетичним агентом, агентом проти ожиріння, агентом для лікування метаболічного синдрому, антидисліпідемічним агентом, антигіпертензивним агентом, інгібітором протонного насоса або протизапальним агентом. У таких випадках два активні агенти можуть бути введені спільно або окремо, наприклад, в якості компонентів однієї фармацевтичної композиції або складу або у вигляді окремих складів.

Таким чином, пептид згідно з даним винаходом може мати деякі переваги при введенні в комбінації з протидіабетичним агентом відомого типу, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, метформін, сульфонілсечовину, глінід, інгібітор DPP-IV, глітазон, агоніст рецептора GLP-1 (включаючи GLP-1 або аналог GLP-1, ексендин-4 або аналог ексендину-4, будь-який інший агоніст рецептора GLP-1, включаючи ліраглутид (Саксенда (Saxenda™), Віктоза (Victoza™)), дулаглутид або альбіглутид або подвійний агоніст рецептора глюкагону-GLP-1, наприклад, описаний у WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195, WO2015/055801, WO2015/055802), інгібітор SGLT2 (тобто інгібітор транспорту натрію-глюкози, наприклад, гліфлозин, такий як емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин або іпрагліфлозин), агоніст GPR40 (агоніст FFAR1/FFA1, наприклад, фазигліфам) або інсулін або аналог інсуліну. Приклади підходящих аналогів інсуліну включають, але не обмежуються перерахованими, Лантус (Lantus™), Новорапід (Novorapid™), Хумалог (Humalog™), Новомікс (Novomix™), Актрафан НМ (Actraphane™ НМ), Левемір (Levemir™), Деглюдек (Degludec™) й Апідру (Apidra™). Інші підходящі протидіабетичні агенти у даному контексті включають агоністи рецептора GLP-1, такі як ексенатид (Баєта (Byetta™) і Бідуреон (Bydureon™)-ексендин-4) і Баєта LAR (Byetta LAR™), ліксисенатид (Ліксумія (Lixumia™)) і ліраглутид (Віктоза (Victoza™)).

Крім того, пептид згідно з даним винаходом може бути застосований у комбінації з агентом проти ожиріння відомого типу, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, пептид YY або його аналог, нейропептид Y (NPY) або його аналог, антагоніст каннабіноїдного рецептора 1, інгібітор ліпази, проострівцевий пептид людини (HIP), агоніст рецептора меланокортину 4, агоніст рецептора GLP-1 (включаючи GLP-1 або аналог GLP-1, ексендин-4 або аналог ексендину-4, будь-який інший агоніст рецептора GLP-1, включаючи ліраглутид (Саксенда (Saxenda™), Віктоза (Victoza™)), дулаглутид або альбіглутид або подвійний агоніст рецептора глюкагону-GLP-1, наприклад, описаний у WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195, WO2015/055801, WO2015/055802), Орлістат (Orlistat™), Сібутрамін (Sibutramine™), фентермін, антагоніст рецептора меланіноконцентруючого гормону 1, ССК, амілін, прамлінтид і лептин, а також їх аналоги.

Пептид згідно з даним винаходом, крім того, може бути застосований у комбінації з антигіпертензивним агентом відомого типу, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокатор рецепторів ангіотензину II, діуретик, бета-блокатор або блокатор кальцієвих каналів.

Пептид згідно з даним винаходом, крім того, може бути застосований у комбінації з антидисліпідемічним агентом відомого типу, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, статин, фібрат, ніацин, інгібітор PCSK.9 (пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9) або інгібітор абсорбції холестерину.

Пептид згідно з даним винаходом також може бути застосований у комбінації з інгібітором протонного насоса (тобто фармацевтичним агентом, що має фармакологічну активність в якості інгібітора H⁺/K⁺-АТФази) відомого типу, включаючи, але не обмежуючись перерахованими, агент типу похідних бензімідазолу або типу похідних імідазопіридину, такий як Омепразол (Omeprazole™), Лансопразол (Lansoprazole™), Декслансопразол (Dexlansoprazole™), Езомепразол (Esomeprazole™), Пантопразол (Pantoprazole™), Рабепразол (Rabeprazole™), Золпідем (Zolpidem™), Алпідем (Alpidem™), Сарипідем (Saripidem™) або Некопідем (Necopidem™).

Крім цього, у відношенні протизапального лікування пептид згідно з даним винаходом може мати переваги при введенні в комбінації з протизапальним агентом відомого типу, включаючи, але не обмежуючись перерахованими:

5 стероїди та кортикостероїди, такі як беклометазон, метилпреднізолон, бетаметазон, преднізон, дексаметазон і гідрокортизон;

нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), такі як похідні пропіонової кислоти (наприклад, алмінопрофен, беноксапрофен, буклоксова кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксапрозин, пірпрофен, пранопрופן, супрофен, тіапрофенова кислота та тіоксапрофен);
10 похідні оцтової кислоти (наприклад, індометацин, ацетаметацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозова кислота, фентіазак, фуорофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидометацин і зомепірак); похідні фенамової кислоти (наприклад, флуфенамова кислота, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, ніфлумова кислота та толфенамова кислота); похідні біфенілкарбонової кислоти (наприклад, дифлунізал і
15 флуфенізал); оксиками (наприклад, ізоксикам, піроксикам, судоксикам і теноксикам); саліцилати (наприклад, ацетилсаліцилова кислота та сульфасалазин) і піразолони (наприклад, апазон, безпіперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон і фенілбутазон);

інгібітори COX II, такі як рофекоксиб і целекоксиб; препарати інтерферону бета (наприклад, інтерферон бета-1а або інтерферон бета-1b);

20 і деякі інші сполуки, такі як 5-аміносаліцилова кислота та її проліки і фармацевтично прийнятні солі.

Також було показано, що метформін має протизапальні властивості (див., наприклад, Haffner et al., Diabetes 54: 1566-1572 (2005)) і, таким чином, також може бути придатний для застосування у комбінації зі сполуками (пептидами) згідно з даним винаходом.

25 Пристрої та набори

У деяких варіантах реалізації даний винахід відноситься до пристрою, що містить аналог амліліну або фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом, для доставки зазначеного аналога суб'єкту. За допомогою таких пристроїв аналог амліліну можуть бути введені пацієнту за допомогою різних способів доставки, включаючи: внутрішньовенну, підшкірну,
30 внутрішньом'язову або внутрішньочеревинну ін'єкцію; пероральне введення; черезшкірне введення; легеневе або трансмукозальне введення; введення за допомогою імплантанта, осмотичного насоса, картриджа або мікронасоса; або за допомогою інших засобів, відомих фахівцям в даній області техніки.

У деяких варіантах реалізації даний винахід відноситься до набору, що містить аналог амліліну згідно з даним винаходом або фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом. У деяких варіантах реалізації зазначений набір додатково містить упакування й/або інструкції із застосування.

Зазначені пристрій або набір можуть бути придатні для застосування для комбінованої терапії, що описана вище. Таким чином, пристрій або набір можуть додатково містити
40 додатковий активний агент, наприклад, протидіабетичний агент, агент проти ожиріння, агент для лікування метаболічного синдрому, антидисліпідемічний агент, антигіпертензивний агент, інгібітор протонного насоса або протизапальний агент, описані вище, або фармацевтичну композицію, що містить такий активний агент.

Приклади

45 У наступних прикладах продемонстровані деякі конкретні варіанти реалізації даного винаходу. Наступні приклади були виконані з використанням стандартних методик, які добре відомі й є звичайними для фахівців у даній області техніки, якщо докладно не описано інше. Слід розуміти, що ці приклади призначені тільки для ілюстративних цілей та не є такими, що визначають однозначні умови або обсяг даного винаходу. Отже, вони жодним чином не повинні
50 розглядатися як обмежуючі обсяг даного винаходу.

Скорочення, що використовуються у прикладах, включають:

Асм:	ацетамінометил
Алос:	алілоксикарбоніл
Вое:	трет-бутоксикарбоніл
БСА:	бичачий сироватковий альбумін
цАМФ:	циклічний аденозинмонофосфат
СОМУ™:	(1-ціано-2-етоксі-2-оксоетиліденаміноокси)-диметиламіно-морфолінокарбенію гексафторфосфат
ДХМ:	дихлорметан

DIPEA:	діізопропілетиламін
DMEM:	середовище Ігла в модифікації Дульбекко
DMFA:	N, N-диметилформамід
DODT:	3,6-діокса-1,8-октандитіол
ESI-МС:	мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням
ЕЮН:	етанол
Et ₂ O:	діетиловий ефір
FCS:	ембріональна теляча сироватка
Fmoc:	9-флуоренілметоксикарбоніл
HATU:	2-(7-аза-1 Н-бензотриазол-1 -іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат
HEPES:	N-2-гідроксіетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота
ВЕРХ:	високоєфективна рідинна хроматографія
ІВМК:	3-ізобутил-1-метилкеантин
MeCN:	Ацетонітрил
МС:	мас-спектрометрія
NEP:	N-етилпіролідон
NMP:	N-метилпіролідон
OALL:	аліловий складний ефір
ФСБ:	забуферений фосфатом фізіологічний розчин
p-ERK:	фосфорильована позаклітинна регульована кіназа
ЗФ-ВЕРХ:	високоєфективна рідинна хроматографія зі зверненою фазою
ТФО:	трифтороцтова кислота
TIS:	Триізопропілсилан
Trt:	тритил (тобто трифенілметил)
об./об.:	об'єм/об'єм
мас./об.:	маса/об'єм

Наступні приклади наведені для ілюстрації деяких варіантів реалізації даного винаходу та не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Визначення фізіологічних параметрів

- 5 Якщо не зазначено інше, вміст глюкози в цільній крові визначали в зразках крові з хвостової вени із застосуванням електрода Biosen (EKF Diagnostic, Німеччина), створеного на основі ферменту. Зразки крові аналізували на наявність глікованого гемоглобіну (HbA1c) з використанням аналізатора Cobas c111 (Roche Diagnostics, Mannheim, Німеччина).

Приклад 1: Синтез сполук

- 10 Були синтезовані наступні сполуки:

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-DapO-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 1)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 2)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 3)
[19CD]-isoGlu-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 4)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 5)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 6)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-P-NH ₂	(Сполука 7)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 8)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Om()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 9)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 10)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-	(Сполука 11)

Hyp-NH ₂	
[19CD]-isoGlu-RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 12)
[19CD]-isoGlu-RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 13)
[19CD]-isoGlu-RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 14)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 15)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 16)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 17)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 18)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 19)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 20)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 21)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 22)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 23)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 24)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 25)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 26)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 27)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 28)
[19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 29)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 30)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 31)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 32)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 33)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 34)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 35)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 36)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 37)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 38)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTHyp-NH ₂	(Сполука 39)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 40)

[19CD]-isoGlu-RD()-GTATK()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 41)
[19CD]-isoGlu-RD()-GTATK()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 42)
[19CD]-isoGlu-KD()-GTATK()-ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 43)
[19CD]-isoGlu-KD()-GTATK()-ATQRLANFLORSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 44)
[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTATD()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 45)
[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATD()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 46)
[19CD]-isoGlu-R-Orn()-GTATD()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 47)
[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 48)
[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 49)
[19CD]-isoGlu-R-Aad()-GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 50)
[19CD]-isoGlu-RE()-GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 51)

Для цілей порівняння синтезували три сполуки, що містять дисульфідні містки (замість лактамних містків), і дві нециклізовані сполуки:

[19CD]-isoGlu-RDGTAT-Orn-ATERLAHFLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	Порівн. 1
[19CD]-isoGlu-RC()-GTATC()-ATERLAHFLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	Порівн. 2
[19CD]-isoGlu-RDGTAT-Orn-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Sar-A-Ue(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	Порівн. 3
[19CD]-isoGlu-RC()-GTATC()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	Порівн. 4
[19CD]-isoGlu-RC()-NTATC()-ATQRLADFLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	Порівн. 5

5

Додаткова сполука порівняння, яка позначена NN96, являє собою {N- α -[(S)-4-карбокси-4-(19-карбоксинадеканоїламіно)-бутирил]-[Arg1,Olu14,Hiz17,Pro37]-прамлінтид; розкрита у вигляді прикладу 96 у WO 2012/168430 A2 і має амінокислотну послідовність RC()NTATC()ATQRLAEFLHHSSNNFGPILPPTNVGSNTP.

10 Круглі дужки "O" вказують на внутрішньомолекулярні лактамні містки (або дисульфідні містки, якщо це застосовно), утворені між бічними ланцюгами залишків у положеннях 2 і 7 відповідних амінокислотних послідовностей.

15 Якщо не зазначено інше, реагенти та розчинники, що застосовуються у наступних прикладах, були комерційно доступні в стандартному для лабораторних реагентів хімічному або аналітичному ступені чистоти та використовувалися без додаткового очищення.

Загальні методики твердофазного синтезу пептидів

20 Використовували синтезатор пептидів CEM Liberty або синтезатор пептидів CEM Liberty Blue із застосуванням стандартних реактивів Fmoc. Смоли TentaGel™ S Ram (1 г; 0,25 ммоль/г) залишали для набрякання в ДМФА (10 мл), переносили між пробіркою та реакційною посудиною за допомогою ДХМ і ДМФА та потім використовували. Псевдопроліни [тобто дипептиди, що використовуються для мінімізації агрегації під час синтезу пептидів, такі як Fmoc-Phe-Thr(ψ -Me, Me-Pro)-OH, і Fmoc-Asp-Ser(ψ -Me, Me-Pro)-OH, і Fmoc-Ser-Ser(ψ -Me, Me-Pro)-OH] використовували там, де це було необхідно, й амінокислоти, що не зустрічаються у природі, й інші підходящі структурні елементи, використовували без яких-небудь змін у загальній методиці.

25 При синтезі сполук використовували наступні оптичні ізомери конкретних амінокислот (включаючи амінокислоти, що не зустрічаються у природі):

Hyp: (2S, 4R)-4-гідроксипролін [що також позначається як (4R)-4-гідрокси-L-пролін].

Aad: (2S)-2-аміноадипінова кислота

Dab: (2S)-2,4-діамінобутанова кислота

30 Dap: (2S)-2,3-діамінопропанова кислота

hLys: (2S)-2-аміно-7-аміногептанова кислота, також відома як гомолізін

Gly(Me): N-метилглїцин, також відомий як саркозин

Ile(Me): N-метилізолейцин

Реакція поєднання:

Синтезатор пептидів CEM Liberty: у мікрохвильовому блоці CEM Discover до смоли додавали Fmoc-амінокислоту в ДМФА/ДХМ (2:1; 0,2 М; 5 мл) разом з COMU/ДМФА (0,5 М; 2 мл) і DIPEA/NMP (2,0 М; 1 мл). Суміш для реакції поєднання нагрівали до 75 °C протягом 5 хв, одночасно через суміш барботували азот. Потім смолу промивали ДМФА (4 × 10 мл). В якості альтернативи реакцію комбінації проводили без нагрівання, й у цьому випадку час реакції збільшували до 60 хв.

Синтезатор пептидів CEM Liberty Blue: у мікрохвильовому блоці CEM Discover до смоли додавали Fmoc-амінокислоту в ДМФА (0,2 М; 5 мл) разом з DIC/ДМФА (0,5 М; 2 мл) й Охута/ДМФА (2,0 М; 1 мл). Суміш для реакції поєднання нагрівали до 90 °C протягом 2 хв, одночасно через суміш барботували азот. Потім смолу промивали ДМФА (4 × 10 мл). В якості альтернативи реакцію поєднання проводили без нагрівання, й у цьому випадку час реакції збільшували до 60 хв.

Незалежно від типу синтезатора CEM у випадку утруднених реакцій поєднання (наприклад, приєднання залишку безпосередньо після N-метилованого амінокислотного залишку або іншого просторово утрудненого амінокислотного залишку, відомого фахівцю в даній області техніки) реакцію поєднання повторювали один або більше разів.

Зняття захисту:

Для первинного зняття захисту до смоли додавали піперидин/ДМФА (1:4, тобто 1 частину піперидину на 4 частини ДМФА за об'ємом; 10 мл) й отриману суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання (40 °C; 30 сек). Реакційну посудину випорожнювали, додавали другу порцію піперидину/ДМФА (1:4; 10 мл) і повторно нагрівали (75 °C; 3 хв). Потім смолу промивали ДМФА (6 × 10 мл).

Окислювальна циклізація

Реакцію утворення внутрішньомолекулярного кільця (утворення дисульфідного містка) між залишками Cys у положеннях 2 і 7 (спочатку приєднаних у формі захищених Аст цистеїнів) проводили для пептиду, все ще приєданого до смоли, із застосуванням 163 мг трифторацетату талію (111) [Ti(TFA)₃] в 5 мл NMP на стадії одночасного зняття захисту Аст й утворення дисульфїду (альтернативний спосіб: додавання до 50 мМ розчину зв'язаного зі смолою пептиду в оцтовій кислоті 10 екв. йоду та перемішування протягом 18-24 год.).

Лактамна циклізація

Наступна методика реакції поєднання Asp і Lys є типовою для одержання всіх лактамів, де бічний ланцюг амінокислоти, що містить карбоксильну функціональну групу, захищений OAll і бічний ланцюг амінокислоти, що містить аміногрупу, захищений APoc. Після складання повної послідовності пептиду зняття захисту Asp(OAll) у положенні 2 і Lys(Alloc) у положенні 7 проводили із застосуванням 29 мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і 125 мкл фенілсилану в 20 мл ДХМ. Потім проводили реакцію утворення лактамного містка між залишком Asp (2) і залишком Lys (7) із застосуванням 414 мг HCTU і 346 мкл DIPEA в 20 мл ДМФА. Обидві стадії проводили з пептидом, все ще приєднаним до смоли.

Розщеплення:

Смолу промивали ЕЮН (3 × 10 мл) і Et₂O (3 × 10 мл) і сушили при кімнатній температурі (к.т.) до постійної маси. Неочищений пептид відщеплювали від смоли шляхом обробки ТОО/TIS/bhO (90:5:5; 40 мл; 2 год.; к.т.) або, в якості альтернативи, ТФО/DODT (95:5; 40 мл; 2 год.; к.т.). Більшу частину ТФО видаляли при зниженому тиску, і неочищений пептид осаджували та промивали три рази Et₂O і сушили при кімнатній температурі до постійної маси.

Очищення та визначення характеристик:

Неочищений пептид очищали за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою із застосуванням градієнта розчинника А (0,1 % водної ТФО) та розчинника В (0,1 % ТФО, 90 % MeCN у воді) за допомогою робочої станції PerSeptive Biosystems VISION Workstation або системи Gilson system (насоси: "Pump 305", "331 Pump", "332 Pump", "402 Syringe Pump"; перемикач колонок "Valvemate® II"; УФ детектор "UV/Vis-155" і колектор фракцій "GX 281"; оснащеної підходящою колонкою та колектором фракцій) або системи Waters Autopurification HPLC/MS System (насосна система 2525, Waters 2996 DAD, пробовідбірник Waters 2767, MS ZQ з одиночним квадруполом. Колонки: XSelect CSH 130 Prep C18 5 мм ODB 30 × 150 мм або Kinetex 5 мм C8 100A 150 × 21,2 мм). Фракції аналізували за допомогою аналітичної ВЕРХ і МС, і відповідні фракції поєднували та піддавали ліофілізації. Кінцевий продукт характеризували за допомогою ВЕРХ і МС.

Фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, що для одержання сполук згідно з даним винаходом можуть бути застосовані стандартні способи синтезу пептидів.

Приклад 2

Аналіз із застосуванням hCT-R і hAMYR3

Для оцінки активності досліджуваних пептидів *in vitro* лінії клітин, які експресують рекомбінантний рецептор кальцитоніну людини (hCT-R) або рекомбінантний рецептор амліну людини 3 (hAMYR3), з лінії клітин 1321N1 астроцитами людини, купували в DiscoveRx Corporation (номер за каталогом 95-0161C6 і 95-0166C6). hAMYR3 являє собою гетероолігомер рецептора кальцитоніну (ізоформа 2; ген ID 799) і RAMP3 (ID гена 10268), який утворюється, коли обидва гени експресуються в одній і тій самій клітині. Лінія клітин hCT-R експресує тільки ген рекомбінантного рецептора кальцитоніну людини (ізоформа 2; ID гена 799). Після активації hCT-R або hAMYR3 досліджуваними пептидами відбувається індукція утворення цАМФ, і його визначають за допомогою набору для аналізу AlphaScreen® cAMP Assay від Perkin-Elmer (номер за каталогом 6760635R).

Коротко, клітини 1321N1, які експресують hCT-R або hAMYR3, висіювали в 384-ямкові планшети для мікротитрування (Falcon Optilux White, номер за каталогом 10448642) по 5000 клітин в 50 мкл середовища для вирощування на ямку (AssayComplete 1321N1 Cell Culture Kit, DiscoveRx Corp.) й інкубували протягом 24 год. при 37 °C, 5 % CO₂. В день аналізу середовище для вирощування видаляли та клітини стимулювали шляхом додавання 10 мкл стимулюючого буфера (10 нМ Hepes, pH 7,4, 140 нМ NaCl, 3,6 нМ KCl, 0,5 нМ NaH₂PO₄, 0,5 нМ MgSO₄, 1,5 нМ CaCl₂, 5 нМ NaHCO₃, 0,5 нМ IBMK, 0,1 % БСА), що містить зростаючі концентрації досліджуваних пептидів, й інкубування протягом 45 хв при кімнатній температурі. Стимуляцію припиняли шляхом додавання 5,6 мкл/ямку суміші для детекції з донорними гранулами (5 мМ Hepes pH 7,4, 0,5 % TWEEN 20, 0,1 % БСА, 0,05 мг/мл донорних гранул, 62,5 нм біотинільованого цАМФ) і 4,5 мкл/ямку розчину акцепторних гранул (5 мМ Hepes, pH 7,4, 0,5 % TWEEN 20, 0,1 % БСА, 0,05 мг/мл акцепторних гранул). Після ретельного перемішування планшети інкубували в темряві протягом 1 год. при кімнатній температурі й оцінювали вміст цАМФ в отриманих лізатах клітин згідно з інструкціями виробника AlphaScreen® cAMP Assay. Значення EC₅₀ оцінювали за допомогою комп'ютерної апроксимації кривих результатів щонайменше для 7 різних концентрацій сполуки.

Результати визначення активності *in vitro* (виражені у вигляді значень EC₅₀) представлені нижче в таблиці 1.

Приклад 3

Визначення розчинності

Досліджуваний пептид зважують у підходящий флакон і додають відповідний буфер (ацетатний буфер, pH 4,0, фосфатний буфер, pH 6, гістидиновий буфер, pH 6 і 7; всі в концентрації 40 нМ) до загального об'єму 0,5 мл.

Флакони струшують при кімнатній температурі протягом 2 год. і фільтрують через фільтр із діаметром пор 0,45 мкм. Отримані розчини аналізують за допомогою ЗФ-ВЕРХ на колонці C18 із градієнтним елююванням з використанням системи мурашина кислота/ацетонітрил/вода в якості рухомої фази. Площу основного піка визначають за допомогою спектроскопії в УФ області при довжині хвилі 230 нм у кожний момент часу відбору проб. Концентрацію розчиненої речовини розраховують за допомогою методу зовнішнього стандарту.

Приклад 4

Оцінка фізичної стабільності

Агрегація у формі утворення фібрил була виявлена за допомогою специфічного по відношенню до амілоїду барвника тіофлавіну Т (ThT), який часто використовують для демонстрації присутності фібрил у розчині (див., наприклад, Groenning, M., J. Chem. Biol. 3(1) (2010), pp. 1-18; Groenning et al., J. Struct. Biol. 158 (2007) pp. 358-369; і Levine, H., III, Protein Sci. 2 (1993) pp. 404-410). Досліджувані пептиди (2 мг/мл) розчиняли в демінералізованій воді, доведений до pH 2,5 за допомогою HCl, при температурі навколишнього середовища (як правило, 25 °C). Розчини, що містять (i) 1 мг/мл досліджуваного пептиду, 40 мкМ ThT і 50 мМ фосфатного (Ph) буфера (pH 7,0), (ii) 1 мг/мл досліджуваного пептиду, 40 мкМ ThT і 50 мМ гістидинового (His) буфера (pH 7,0) і (iii) 1 мг/мл досліджуваного пептиду, 40 мкМ ThT і 50 мМ ацетатного (Ac) буфера (pH 4,0), поміщали в 96-ямкові чорні планшети для флуоресцентних досліджень (з прозорим дном) в трьох повторностях. Збір даних проводили з фіксованими проміжками в 10 хв, кожному з яких передувало автоматичне перемішування (збовтування) протягом 300 сек, протягом 96 годин при 40 °C. Фізичну стабільність визначають шляхом вимірювання інтенсивності флуоресценції залежно від часу. Значиме збільшення інтенсивності оцінюють як виявлення фібрилоутворення (ВФ). Дані представлені нижче в таблиці 1.

Приклад 5

Оцінка хімічної стабільності

Зразки кожного досліджуваного пептиду розчиняли в ацетатному буфері з рН 4 і фосфатному буфері з рН 6 і 7 (всі буфери мають концентрацію 40 мМ). Кінцева концентрація пептиду становила 1 мг/мл. Зразки поміщали в скляні флакони й інкубували при 40 °С. Зразки аналізували за допомогою ЗФ-ВЕРХ на колонці С8 з градієнтним елюванням з використанням системи трифтороцтова

кислота/ацетонітрил/вода в якості рухомої фази. Відсоток площі (площа-%) основного піка визначали за допомогою спектроскопії в УФ області при довжині хвилі 220 нм у кожний момент часу відбору проб.

% деградації розраховували шляхом віднімання відсотка площі основного піка на початку (t=0) з відсотка площі основного піка у кожний момент часу відбору проб.

Результати оцінки хімічної стабільності після 3 днів інкубування представлені у вигляді % деградації в таблиці 1 (нижче).

Результати оцінки хімічної стабільності після 14 днів інкубування представлені у вигляді % деградації в таблиці 2 (нижче).

В альтернативному аналізі пептиди розчиняли у воді MilliQ і доводили рН до 4,0, 7,5 або 9,0. Зразки поміщали у скляні флакони й інкубували при 40 °С. Зразки аналізували за допомогою ЗФ-ВЕРХ на колонці С8 з градієнтним елюванням з використанням системи трифтороцтова кислота/ацетонітрил/вода в якості рухомої фази. Відсоток площі (площа-%) основного піка визначали за допомогою спектроскопії в УФ області при довжині хвилі 220 нм у кожний момент часу відбору проб.

% деградації розраховували шляхом віднімання відсотка площі основного піка на початку (t=0) з відсотка площі основного піка в кожний момент часу відбору проб.

Результати оцінки хімічної стабільності після 8 днів інкубування представлені у вигляді % деградації в таблиці 3 (нижче).

Таблиця 1

Дані про EC₅₀, хімічну стабільність та фібрилоутворення

№ сполуки	hCT-R	hAMYR3	Фібрилоутворення * (у буфері)			% деградації після 72 год. при 40 °С		
	EC ₅₀ нМ]	EC ₅₀ нМ]	pH4 ацетат	pH7 гістидин	pH7 фосфат	pH4 ацетат	pH6 фосфат	pH7 фосфат
1	13,6	9,3						
2	0,105	0,032						
3	0,081	0,035	НВФ	НВФ	ВФ	< 1	3,2	1,2
4	0,160	0,092	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	< 1
5	0,114	0,032						
6	0,327	0,011						
7	0,289	0,032						
8	0,129	0,059	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	- 1	1
9	0,027	0,013						
10	0,345	0,068	ВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	< 1
11	0,068	0,024	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	< 1
12	0,893	0,999						
13	1,411	0,456						
14	0,386	0,108						
15	0,056	0,017	НВФ	ВФ	ВФ	< 1	< 1	< 1
16	0,043	0,035						
17	0,058	0,025	НВФ	НВФ	НВФ	1,2	< 1	< 1
18	0,085	0,031	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	< 1
19	0,028	0,006						
20	0,009	0,003	ВФ	НВФ	НВФ	1,0	1,3	2,0
21	0,037	0,010	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	< 1
22	0,474	0,051						
23	1,931	0,706						
24	0,038	0,013						

Продовження таблиці 1

25	0,844	0,336	НВФ	НВФ	НВФ	-	-	< 1
26	0,769	0,120						
27	0,521	0,325	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	1,7
28	1,229	0,268						
29	1,070	0,312						
30	0,232	0,122	ВФ	НВФ	НВФ			
31	0,227	0,066						
32	0,006	0,005	ВФ	НВФ	НВФ	1,3	< 1	2,2
33	0,019	0,009	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	1	< 1
34	0,206	0,063	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	2,8
35	0,066	0,028	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	1,4
36	0,026	0,007	ВФ	НВФ	НВФ	2,5	2,1	1,0
37	0,116	0,031	ВФ	НВФ	НВФ	-	< 1	3,0
38	0,114	0,060	ВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	< 1
39	0,094	0,024	ІІФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	<1
40	0,028	0,008	ВФ	НВФ	НВФ	1,1	< 1	< 1
41	0,095	0,024	НВФ	НВФ	НВФ	< 1	< 1	< 1
42	0,006	0,003						
43	0,021	0,007	ВФ	ВФ	ВФ			
44	0,020	0,009	ВФ	НВФ	НВФ			
45	299	279						
46	7,5	5,5						
47	10,8	7,7						
48	0,107	0,020						
49	1,038	0,442						
50	3, 3	1,5						
51	0,861	0,306						
Порівн. 1	20,3	17,1						
Порівн. 2	0,019	0,003						
Порівн. 3	18,2	13,2						
Порівн. 4	0,075	0,03 1	НВФ	НВФ	НВФ			
Порівн. 5	0,063	0,028	ВФ	НВФ	НВФ			

*НВФ = не виявлено фібрилоутворення; ВФ = виявлено фібрилоутворення

Таблиця 2

Хімічна стабільність

№ сполуки	% деградації після 14 днів при 40 °С		
	рН 4 ацетат	рН6 фосфат	рН7 фосфат
32	<1	<1	<1
41	1,1	<1	<1
10	1,9	1,8	9,1
14	2,2	<1	2,6
18	<1	1,0	1,9
37	н/в	<1	<1
36	н/в	1,6	<1
4	1,6	<1	6,4
38	н/в	н/в	<1
20	н/в	<1	3,7
16	н/в	<1	н/в
3	н/в	1,0	н/в
35	2	<1	<1
Порівн. 2	<1	4,6	н/в

Продовження таблиці 2

Порівн. 4	3,2	12,6	20,3
Порівн. 5	3,0	5,1	12,7
NN96	3,0	10,1	33,2

н/в - не визначено

Таблица 3

Хімічна стабільність

№ сполуки	% деградації після 8 днів при 40 °С		
	pH4	pH7,5	pH9
51	3,1	4,6	4,6
49	1,7	2,1	3,0
48	1,8	2,3	2,5
19	3,9	6,2	4,2

Приклад 6

5 Визначення фармакокінетичних (ФК) профілів у пацієнтів

Самцям пацієнтів Спрег-Доулі шляхом однократної підшкірної (п/ш) болюсної ін'єкції вводили кожний з досліджуваних пептидів, зазначених нижче.

Вводили дози сполуки 30 нмоль/кг. До введення та через 24 і 96 годин після введення одержували зразки крові з хвостової вени. Відразу після останнього відбору зразків крові пацієнтів піддавали евтаназії шляхом удару та цервікальної дислокації.

10 Переносне середовище для введення, що використовується для кожного досліджуваного пептиду, являло собою манітолвмісний гістидиновий буфер (pH 7,0). Після осадження етанолом зразки плазми аналізували за допомогою рідинної хроматографії/мас-спектрометрії (РХ-МС/МС). Для розрахунків фармакокінетичних параметрів використовували середні значення концентрацій у плазмі.

15 Період напіввиведення з плазми у кінцевій фазі ($t_{1/2}$) визначали за формулою $\ln(2)\lambda_z$, де λ_z являє собою величину нахилу логарифмічно-лінійної регресії логарифма концентрації залежно від часу під час кінцевої фази.

Результати

20 Періоди напіввиведення з плазми у кінцевій фазі ($t_{1/2}$) для всіх досліджуваних пептидів були визначені в діапазоні 21,3 год. до 36,1 год.

Таблица 4

період напіввиведення in vivo

№ сполуки	$t_{1/2}$ [год.]
3	21,3
4	31,9
18	30,1
20	31,1
35	36,1
38	31,8

Приклад 7

25 Вплив на споживання їжі та масу тіла у нормальних пацієнтів Спрег-Доулі у короткочасний період

30 Пацієнтів Спрег-Доулі (СД) одержували від Janvier Labs, Франція. Тварини прибули щонайменше за 14 днів до початку дослідження для адаптації до умов експерименту. З моменту прибуття та протягом усього дослідження пацієнтів утримували в групах від 2 до 4 ($n=2-4$) у приміщенні з контрольованою освітленістю, температурою та вологістю. Тварини мали доступ ad libitum до їжі (KLIBA 3430, Provimi Kliba AG, Швейцарія) та води (водопровідна вода побутової якості) під час усього дослідження. В групу включали 6-8 пацієнтів. Групу, що

одержувала носій, та групу позитивного контролю включали в кожний набір тестів. Досліджуваний пептид вводили пацюкам підшкірно (п/ш) один раз ранком за 1 годину до вимикання світла, застосовуючи дозу, скоректовану з урахуванням маси тіла (30 нмоль/кг). Об'єм введення становив 2 мл/кг. Споживання їжі реєстрували в реальному часі з використанням автоматичної системи реєстрації приймання їжі (НМ02, MBRose, Данія) протягом 4 днів або вручну в 0 год. до введення та потім через 24, 48, 72 і 96 год. після введення. Масу тіла визначали щодня.

Статистичний аналіз проводили за допомогою GraphPad™ Prism версії 7. Порівняння визначених параметрів проводили за допомогою двофакторного ANOVA з наступним застосуванням критеріїв Даннетта для множинних порівнянь. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати

Через 48 год. після введення кожна з досліджуваних сполук (виключеннями є сполуки 30 і 37) викликала явне, статистично значиме зменшення споживання їжі (з поправкою на носій, у %). Це зменшення споживання їжі відбивалося в зниженні маси тіла (з поправкою на носій, у %). Згодом нормальна харчова поведінка відновлювалася.

Таблиця 5

Дія на споживання їжі та масу тіла

№ сполуки	Зменшення споживання їжі у % через 48 год. Доза: 30 нмоль/кг	Зменшення маси тіла у % через 48 год. Доза: 30 нмоль/кг
41	75	11
35	72	12
18	58	10
39	76	9,2
40	83	7,3
37	24	4,3
30	<20	0
36	44 (в дозі 10 нмоль/кг)	5,2 (в дозі 10 нмоль/кг)
4	34	4,6
38	43	8,2
20	49	7,8
15	71	7,7
16	66	7,4
3	34	5,6

Приклад 8

Зміни базального вмісту глюкози після їжі у пацюків ZDF з діабетом у короткочасний період. Самців пацюків Zucker Diabetic Fatty (ZDF-Lepr^{fa}/CrI) одержують від Charles River, США. Тварини адаптуються до умов експерименту протягом щонайменше 14 днів до початку дослідження. З моменту прибуття та протягом усього дослідження пацюків утримують у групах по 2 (n=2) у приміщенні з контрольованою освітленістю, температурою та вологістю. Тварини мають доступ ad libitum до їжі (KLIBA 2437, Provimi Kliba AG, Швейцарія) та води (водопровідна вода побутової якості) під час усього дослідження.

Пацюків випадковим чином розподіляють на підставі вмісту глюкози в крові, HbA1c і маси тіла у певну досліджувану групу та групу, що одержує носій. Загальна кількість тварин на групу становить 10 (n=10). Досліджуваний пептид вводять пацюкам підшкірно (п/ш) один раз ранком, застосовуючи дозу, скоректовану з урахуванням маси тіла (10 нмоль/кг). Об'єм введення становить 2 мл/кг.

Вміст глюкози у зразках крові, взятих із хвостової вени через 24, 72, 96 і 168 годин після введення, і вміст глюкози в крові визначають за допомогою глюкометра (GlucoSmart Swing™; MSP Bodmann GmbH, Німеччина).

Статистичний аналіз проводять за допомогою GraphPad™ Prism версії 7. Порівняння визначених параметрів проводять за допомогою двофакторного ANOVA з наступним застосуванням критеріїв Сідака (Sidak) для множинних порівнянь. Відмінності вважають статистично значимими при $p < 0,05$.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Аналог аміліну, який являє собою сполуку, що має формулу:

R^1-Z-R^2 ,

5 де

R^1 являє собою водень, C_{1-4} ацил, бензоїл або C_{1-4} алкіл, або фрагмент M, що збільшує період напіввиведення, де M необов'язково зв'язаний з Z через лінкерний фрагмент L;

R^2 являє собою OH або NHR^3 , де R^3 являє собою водень або C_{1-3} алкіл; і

Z являє собою амінокислотну послідовність формули I:

10 $X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-X32-Gly-Ser-X35-Thr-X37$, (I)

де

X1 вибраний з групи, що складається з Arg, Lys і Glu;

X3 вибраний з групи, що складається з Gly, Gln і Pro;

15 X4 вибраний з групи, що складається з Thr і Glu;

X5 вибраний з групи, що складається з Ala і Leu;

X6 вибраний з групи, що складається з Thr і Ser;

X10 вибраний з групи, що складається з Glu і Gln;

X14 вибраний з групи, що складається з Aad, His, Asp, Asn і Arg;

20 X17 вибраний з групи, що складається з Gln, His і Thr;

X19-X20 вибраний з Ser-Ser, Thr-Thr, Ala-Thr, Ala-Ala, Gly-Thr, Gly-Gly і Ala-Asn або відсутній;

X27 вибраний з групи, що складається з Leu і Pro;

X32 вибраний з групи, що складається з Val і Thr;

X35 вибраний з групи, що складається з Asn і Ser;

25 X37 вибраний з групи, що складається з Hyp і Pro; і

X2 і X7 являють собою амінокислотні залишки, бічні ланцюги яких спільно утворюють лактамний місток, причому

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Lys;

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Orn;

30 X2 являє собою Asp і X7 являє собою Dab;

X2 являє собою Asp і X7 являє собою hLys;

X2 являє собою Dap і X7 являє собою Aad;

X2 являє собою Glu і X7 являє собою Dab або

X2 являє собою Dab і X7 являє собою Glu;

35 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

2. Аналог аміліну за п. 1, де X1 вибраний з Arg і Lys.

3. Аналог аміліну за п. 1 або п. 2, де X3 являє собою Gly, X4 являє собою Thr, X5 являє собою Ala та/або X6 являє собою Thr.

4. Аналог аміліну за п. 3, де X3 являє собою Gly, X4 являє собою Thr, X5 являє собою Ala та X6 являє собою Thr.

5. Аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів, де X14 вибраний з His, Asp й Aad.

6. Аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів, де X17 являє собою Gln.

7. Аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів, де X19-X20 вибраний з Ser-Ser і Thr-Thr або відсутній.

45 8. Аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів, де X32 являє собою Val, X35 являє собою Asn і/або X37 являє собою Hyp.

9. Аналог аміліну за п. 1, де Z являє собою амінокислотну послідовність формули II:

$X1-X2-Gly-Thr-Ala-Thr-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-Gln-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Hyp$, (II)

50 де

X1 вибраний з Arg і Lys;

X10 вибраний з групи, що складається з Glu і Gln;

X14 вибраний з групи, що складається з Aad, Asp і His;

X19-X20 вибраний з Ser-Ser і Thr-Thr або відсутній;

55 X27 вибраний з групи, що складається з Leu і Pro; і

X2 і X7 являють собою амінокислотні залишки, бічні ланцюги яких спільно утворюють лактамний місток,

причому

X2 являє собою Asp і X7 являє собою Lys;

60 X2 являє собою Asp і X7 являє собою Orn;

- X2 являє собою Asp і X7 являє собою Dab;
X2 являє собою Asp і X7 являє собою hLys;
X2 являє собою Dap і X7 являє собою Aad;
X2 являє собою Glu і X7 являє собою Dab або
- 5 X2 являє собою Dab і X7 являє собою Glu.
10. Аналог аміліну за п. 9, де X14 являє собою Aad, X19-X20 являє собою Ser-Ser і X27 являє собою Leu.
11. Аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів, де: X2 являє собою Asp і X7 являє собою Lys або
- 10 X2 являє собою Asp і X7 являє собою Orn.
12. Аналог аміліну за пп. 1-9 або 11, де X14 вибраний з Asp й Aad.
13. Аналог аміліну за п. 1, де Z являє собою амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з:
- 15 RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-P
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-P
- 20 RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
- 25 RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
- 30 RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
- 35 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
- 40 ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
- 50 RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
R-Dab()-GTATE()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp
- 55 RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSN-T-Hyp;
або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.
14. Аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів, де R¹ являє собою M або M-L-.
15. Аналог аміліну за п. 14, де M являє собою ліпофільний замісник, який містить вуглеводневий ланцюг, що містить від 10 до 24 атомів C, наприклад від 14 до 22 атомів C, наприклад від 16 до 20 атомів C.
- 60

16. Аналог аміліну за п. 15, де зазначений ліпофільний замісник містить групу карбонової кислоти на кінці вуглеводневого ланцюга.

17. Аналог аміліну за п. 16, де зазначений ліпофільний замісник являє собою 15-карбоксипентадеканоїльний, 17-карбоксигептадеканоїльний або 19-карбоксинадеканоїльний фрагмент.

18. Аналог аміліну за будь-яким із пп. 14-17, де лінкер L містить залишок Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, ε -Lys, Asp, β -Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β -Ala (тобто 3-амінопропаноїл), 4-амінобутаноїл, 5-амінопентаноїл, 6-аміногексаноїл, 7-аміногептаноїл, 8-амінооктаноїл, 9-амінононаноїл, 10-амінодеканоїл або 8Ado (тобто 8-аміно-3,6-діоксаоктаноїл).

19. Аналог аміліну за п. 18, де L являє собою залишок Glu, γ -Glu, ε -Lys, β -Ala, 4-амінобутаноїл, 8-амінооктаноїл або 8Ado.

20. Аналог аміліну за п. 19, де R1 являє собою 19-карбоксинадеканоїльну групу, ковалентно приєднану до альфа-аміногрупи лінкера, що являє собою ізоглутамінову кислоту ([19CD]-ізоGlu).

21. Аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів, де R² являє собою NH₂.

22. Аналог аміліну за п. 1, який являє собою:

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 2)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 3)
[19CD]-isoGlu-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 4)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 5)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 6)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP-NH ₂	(Сполука 7)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 8)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 9)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 10)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 11)
[19CD]-isoGlu-RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 12)
[19CD]-isoGlu-RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 13)
[19CD]-isoGlu-RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 14)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 15)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 16)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 17)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 18)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 19)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 20)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Сполука 21)

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 22)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 23)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 24)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 25)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 26)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 27)
[19CD]-isoGlu-RD()QTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 28)
[19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 29)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 30)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 31)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 32)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 33)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 34)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 35)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 36)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 37)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 38)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTHyp-NH ₂	(Сполука 39)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 40)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 41)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 42)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 43)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 44)
[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 48)
[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 49)
[19CD]-isoGlu-RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Сполука 51)

або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

23. Фармацевтична композиція, яка містить аналог аміліну за будь-яким із попередніх пунктів у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною або переносним середовищем.

- 5 24. Спосіб синтезу аналога аміліну за будь-яким із пп. 1-22, який включає синтез зазначеного аналога із застосуванням методики твердофазного або рідкофазного пептидного синтезу, що необов'язково включає виділення й/або очищення кінцевого продукту та необов'язково

додатково включає стадію утворення амідного зв'язку між бічними ланцюгами у положеннях 2 і 7.

25. Аналог аміліну за будь-яким із пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що призначений для терапевтичного лікування.

5 26. Застосування аналога аміліну за будь-яким із пп. 1-22 в:

(а) способі лікування, уповільнення або зменшення маси тіла, стимулювання зниження маси тіла та/або зменшення надлишкової маси тіла;

10 (b) способі лікування ожиріння, патологічного ожиріння, ожиріння перед хірургічною операцією, пов'язаного з ожирінням запалення, пов'язаного з ожирінням захворювання жовчного міхура та викликаного ожирінням апное уві сні та респіраторних порушень, дегенерації хрящової тканини, остеоартриту або ускладнень з боку репродуктивного здоров'я, пов'язаних з ожирінням або надлишковою масою тіла;

15 (c) способі запобігання або лікування хвороби Альцгеймера, діабету, діабету типу 1, діабету типу 2, переддіабету, синдрому резистентності до інсуліну, порушення толерантності до глюкози (ПТГ), патологічних станів, пов'язаних з підвищеним вмістом глюкози в крові, метаболічного захворювання, включаючи метаболічний синдром, гіперглікемії, гіпертензії, атерогенної дисліпідемії, стеатозу печінки ("жирової дистрофії печінки"; включаючи неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), яка у свою чергу включає неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)), ниркової недостатності, артеріосклерозу (наприклад, атеросклерозу),

20 захворювання великих судин, захворювання дрібних судин, викликаного діабетом захворювання серця (включаючи діабетичну кардіоміопатію та серцеву недостатність як ускладнення діабету), ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій або інсульту та їх комбінацій; або

(d) способі зниження вмісту циркулюючих ЛНЩ і/або підвищення співвідношення ЛВЩ/ЛНЩ.

25