

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

(21)(22) Заявка: 2012134974/10, 24.01.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.01.2010 US 61/297,305;

22.01.2010 EP 10151405.7;

23.07.2010 CN PCT/CN2010/001120;

31.08.2010 US 61/378,602

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2014 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.08.2012

(86) Заявка РСТ:

EP 2011/050909 (24.01.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/089250 (28.07.2011)

Адрес для переписки:

191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", И.И. Липатовой

(71) Заявитель(и):

НОВО НОРДИСК ХЕЛС КЕА АГ (СН)

(72) Автор(ы):

ДЕМЮТ Хелле (ДК),**СЬЁДТ Кристине Бруун Сьёдт (ДК),****НЁРСКОВ-ЛАУРИТЦЕН Лайф (ДК),****ЧЕН Дзяньхэ (ДК),****ТЮГЕСЕН Петер (ДК)**(54) **СТАБИЛИЗИРОВАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ ГОРМОНА РОСТА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение гормона роста, содержащее одну или несколько дополнительных дисульфидных связей и по меньшей мере одну дополнительную одиночную точечную мутацию по сравнению с гормоном роста человека (hGH), имеющим последовательность SEQ ID NO 1.

2. Соединение гормона роста по п.1, при этом соединение гормона роста содержит одну или несколько дополнительных дисульфидных связей, соединяющих петлевой сегмент и спиральный сегмент.

3. Соединение гормона роста по п.1, при этом соединение содержит по меньшей мере одну пару мутаций, соответствующих R16C/L117C, A17C/E174C, H21C/M170C, D26C/V102C, D26C/Y103C, N47C/T50C, Q49C/G161C, F54C/Y143C, F54C/S144C, F54C/F146C, S55C/Y143C, S57C/Y143C, I58C/Q141C, I58C/Y143C, I58C/S144C, P59C/Q137C, P61C/E66C, P61C/T67C, S71C/S132C, L73C/S132C, L73C/F139C, R77C/I138C, R77C/F139C, L81C/Q141C, L81C/Y143C, Q84C/Y143C, Q84C/S144C, S85C/Y143C, S85C/S144C, P89C/F146C, F92C/F146C, F92C/T148C, R94C/D107C, V102C/A105C, L156C/F146C, L156C/T148C и/или V185C/S188C в SEQ ID NO 1.

4. Соединение гормона роста по п.1, при этом соединение гормона роста содержит одну или несколько дополнительных дисульфидных связей, и при этом по меньшей

мере один из их цистеинов присутствует в петле 3 (L3), соответствующей АК128-154 в составе SEQ ID NO 1.

5. Соединение гормона роста по п.4, при этом соединение гормона роста содержит одну или несколько дополнительных дисульфидных связей, соединяющих L3 со спиралью 2 (H2) или петлей 1 (L1).

6. Соединение гормона роста по п.3, при этом соединение содержит по меньшей мере одну пару мутаций, соответствующих H21C/M170, D26C/V102C, D26C/Y103C, F54C/Y143C, F54C/S144C, S55C/Y143C, S57C/Y143C, I58C/Q141C, I58C/Y143C, I58C/S144C, P59C/Q137C, S71C/S132C, L81C/Y143C, Q84C/Y143C, S85C/Y143C, S85C/S144C, F92C/T148C и/или R94C/D107C в составе SEQ ID NO 1.

7. Соединение гормона роста по п.1, при этом соединение гормона роста обладает повышенной стабильностью к действию протеаз, по сравнению с гормоном роста человек (hGH), имеющим последовательность SEQ ID NO 1.

8. Соединение гормона роста по п.1, при этом по меньшей мере одна дополнительная одиночная точечная мутация находится в положении, соответствующем положению 1-55, 57, 58, 60-63, 67-87, 89-91, 93, 95-100, 101, 102-128, 131-132, 135-139, 141, 142, 144, 148-182, 184, 185 и/или 187-191 в составе SEQ ID NO 1.

9. Соединение гормона роста по п.1, при этом по меньшей мере одна дополнительная одиночная точечная мутация находится в положении, соответствующем положению 40, 41, 42, 55, 57, 62, 101, 134, 136, 139, 142 и/или 144 в составе SEQ ID NO 1.

10. Соединение гормона роста по п.1, при этом по меньшей мере одна дополнительная одиночная точечная мутация находится в L1 (соответствующей АК36-71 в составе SEQ ID NO 1) и/или L3 (соответствующей АК128-154 в составе SEQ ID NO 1).

11. Соединение гормона роста по п.1, при этом по меньшей мере одна дополнительная одиночная точечная мутация находится в центральной области петли L1 (соответствующей АК40-65 в составе SEQ ID NO 1) и/или в центральной области петли L3 (соответствующей АК135-148 в составе SEQ ID NO 1).

12. Соединение гормона роста по п.1, содержащее ровно одну дополнительную дисульфидную связь и по меньшей мере одну дополнительную одиночную точечную мутацию, по сравнению с гормоном роста человека, имеющим последовательность SEQ ID NO 1.

13. Способ получения соединения гормона роста с повышенной стабильностью в отношении протеолитической дегградации, при этом способ включает этап:

а) внесения в указанное соединение гормона роста одной или нескольких дополнительных дисульфидных связей и по меньшей мере одной дополнительной одиночной точечной мутации, по сравнению с гормоном роста человека (hGH), имеющим последовательность SEQ ID NO 1.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение гормона роста по любому из пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель (или носители).

15. Способ лечения заболеваний или состояний, при которых для пациента полезно повышение количества циркулирующего соединения гормона роста, при этом указанный метод включает введение пациенту эффективного количества соединения гормона роста по любому из пп.1-12 или фармацевтической композиции по п.14.

А
2
0
1
2
1
3
4
9
7
4
А
R
U

RU
2
0
1
2
1
3
4
9
7
4
А