



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006131046/15, 28.01.2005

(30) Конвенционный приоритет:  
30.01.2004 US 60/540,803  
30.01.2004 US 60/540,804

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2008 Бюл. № 7

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
30.08.2006

(86) Заявка РСТ:  
CA 2005/000099 (28.01.2005)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/072045 (11.08.2005)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):  
УЗРЕЙТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (CA)

(72) Автор(ы):  
КРУЗ Антонио (CA),  
ПАСТРАК Александра (CA),  
ХЬЮ Инь (CA)

## (54) СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТА GLP-1 И СОЕДИНЕНИЙ ГАСТРИНА

### (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая агонист GLP-1 и соединение гастрин и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или наполнитель, которая обладает благоприятными действиями по сравнению с каждым соединением при его индивидуальном применении.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в форме, обеспечивающей нормальные уровни глюкозы в крови у субъекта, которые сохраняются в течение пролонгированного периода времени после введения.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 содержащая агонист GLP-1 и соединение гастрин в терапевтически эффективных количествах, в форме, предназначенной для пролонгированной или экстренной терапии субъекта, нуждающегося в этом.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой терапевтически эффективные количества являются субоптимальными относительно количества каждого соединения при его индивидуальном применении для лечения диабета.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой соотношение между агонистом GLP-1 и соединением гастрин выбирают так, чтобы обеспечивать активность агониста GLP-1 или соединение гастрин.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой соотношение между агонистом GLP-1 и соединением гастрин составляет примерно от 1:1 до 1:110, от 1:1 до 1:100, от 1:1 до 1:75, от 1:1 до 1:50, от 1:1 до 1:25, от 1:1 до 1:10, от 1:1 до 1:5 и 1:1.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой соотношение между агонистом GLP-1

и соединением гастрина составляет примерно от 1:1 до 1:110, от 1:1 до 1:100, от 1:1 до 1:75, от 1:1 до 1:50, от 1:1 до 1:25, от 1:1 до 1:10 и от 1:1 до 1:5.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агонист GLP-1 применяют в сочетании с соединением гастрина в терапевтически эффективных массовых соотношениях, которые составляют примерно от 1:1,5 до 1:150, предпочтительно от 1:2 до 1:50.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агонист GLP-1 и соединение гастрина присутствуют в дозах, которые по меньшей мере примерно в 1,1-1,4, 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз ниже по сравнению с дозами каждого соединения при его индивидуальном применении, которые необходимы для лечения состояния и/или заболевания.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая обладающее аддитивным действием количество агониста GLP-1 и соединение гастрина в фармацевтически приемлемом эксципиенте, носителе или наполнителе.

11. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая обладающее синергетическим действием количество агониста GLP-1 и соединения гастрина в фармацевтически приемлемом эксципиенте, носителе или наполнителе.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая от 0,1 до 20, от 0,1 до 30, от 0,1 до 40, от 0,1 до 50 и 0,1 до 60 мкг/кг/день агониста GLP-1 и от 0,1 до 20, от 0,1 до 30, от 0,1 до 40, от 0,1 до 50 и от 0,1 до 60 мкг/кг/день производного гастрина.

13. Фармацевтическая композиция по п.2, благоприятные действия которой представляют собой одно или несколько из следующих действий: пониженное воспаление островков или его отсутствие, снижение развития заболевания, повышенный уровень выживаемости или снижение симптомов заболевания или состояния.

14. Фармацевтическая композиция по п.1, благоприятные действия которой представляют собой пролонгированные благоприятные действия, которые сохраняются в течение более длительных периодов времени после прекращения лечения.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, благоприятные действия которой проявляется дольше по меньшей мере примерно на 2, 4, 5, 6 или 10 недель, на 2-4 недели, 2-8 недель, 2-12 недель, 2-24 недели, на период от 2 недель до 12 месяцев и от 2 недель до 18 месяцев после прекращения лечения.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, благоприятные действия которой могут проявляться в повышенном производстве С-пептида, повышенном производстве панкреатического инсулина и наличию близких к нормальным или пониженным уровням глюкозы в крови в течение пролонгированного периода времени после прекращения лечения.

17. Фармацевтическая композиция по п.1, благоприятное действие которой проявляется в увеличении по меньшей мере примерно на 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45% или 50% уровней панкреатического инсулина.

18. Фармацевтическая композиция по п.1, благоприятное действие которой проявляется в снижении по меньшей мере примерно на 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% уровней глюкозы в крови.

19. Фармацевтическая композиция по п.1, благоприятное действие которой проявляется в снижении уровней глюкозы в крови в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 2, 4, 6, 8 или 10 недель, 2-4 недели, 2-8 недель, 2-12 недель, 2-24 недели, от 2 недель до 12 месяцев и от 2 недель до 18 месяцев после прекращения лечения.

20. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агонист GLP-1 представляет собой GLP-1(1-37), GLP-1(7-36)амид, их фрагменты, аналоги и производные и активные метаболиты и пролекарства GLP-1.

21. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой GLP-1 представляет собой GLP-1(7-36), имеющий последовательность SEQ ID NO:5, или гастрин-17(leu), имеющий последовательность SEQ ID NO:14.

22. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агонист GLP-1 содержит исходный полипептид формулы GLP-1 (7-R), в которой R обозначает 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,

43, 44 и 45, и который необязательно содержит вплоть до 5, 10 или 15 аминокислотных остатков, замещенных любым  $\alpha$ -аминокислотным остатком.

23. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агонист GLP-1 является аналогом или производным GLP-1, который указан в таблице 1.

24. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой соединение гастрина представляет собой гастрин 71 [SEQ ID NO:15], гастрин 52 [SEQ ID NO:16], гастрин 34 (большой гастрин) [SEQ ID NO:11 или 12], гастрин 17 (малый гастрин) [SEQ ID NO:13 или 14], гастрин 14 [SEQ ID NO:17], гастрин 8, гастрин 6 [SEQ ID NO:18 или 19], пентагастрин и тетрагастрин.

25. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой соединение гастрина представляет собой соединение формулы Z-Ym-Xn-AA1-AA2-AA3-AA4-AA5-AA6, в которой AA1 обозначает Tyr или Phe, AA2 обозначает Gly, Ala или Ser, AA3 обозначает Trp, Val или Ile, AA4 обозначает Met или Leu, AA5 обозначает Asp или Glu и AA6 обозначает Phe или Tyr, который необязательно является амидированным; Z обозначает носитель, предпочтительно полимер, более предпочтительно белок; Ym обозначает необязательную спейсерную область, содержащую m аминокислотных остатков небольшой нейтральной аминокислоты, представляющей собой (но не ограничиваясь ими) серин и аланин, и X обозначает любой последовательный фрагмент остатков 1-28 SEQ ID NO:11 или 12 или остатков 1-11 SEQ ID NO:13 или 14, предпочтительно AA1-AA2-AA3-AA4-AA5-AA6 обозначает Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe или Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe.

26. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агонист GLP-1 выбирают из группы, включающей Gly8-GLP-1(7-37), Val8GLP-1(7-37), Val8Asp22GLP-1(7-37), Val8Glu22GLP-1(7-37), Val8Lys22GLP-1(7-37), Val8His22GLP-1(7-37), Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-гексадеканойл))) -GLP-1(7-37), Gly8-GLP-1(7-36)амид, Val8GLP-1(7-36)амид, Val8Asp22GLP-1(7-36)амид, Val8Glu22GLP-1(7-36)амид, Val8Lys22GLP-1(7-36)амид и Val8His22GLP-1(7-36)амид, а соединение гастрина представляет собой гастрин, который имеет последовательность SEQ ID NO:11, 12, 13, 14, 17 или 18.

27. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агонист GLP-1 представляет собой Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-гексадеканойл))) -GLP-1(7-37), а соединение гастрина представляет собой 15Leu-гастрин 17 [SEQ ID NO:14].

28. Фармацевтическая композиция по п.27, в которой соединение гастрина связывают с сывороточным белком, предпочтительно человеческим сывороточным альбумином.

29. Способ получения стабильной фармацевтической композиции агониста GLP-1, заключающийся в том, что смешивают агонист GLP-1, соединение гастрина и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или наполнитель, эффективный для физической стабилизации агониста GLP-1 и пригодных для обеспечения благоприятных действий, предпочтительно пролонгированных благоприятных действий.

30. Конъюгат, содержащий агонист GLP-1, связанный с соединением, пригодным для обеспечения благоприятных действий, предпочтительно пролонгированных благоприятных действий.

31. Конъюгат по п.30, для получения которого агонист GLP-1 выбирают из группы, включающей Gly8-GLP-1(7-37), Val8GLP-1(7-37), Val8Asp22GLP-1(7-37), Val8Glu22GLP-1(7-37), Val8Lys22GLP-1(7-37), Val8His22GLP-1(7-37), Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-гексадеканойл))) -GLP-1(7-37), Gly8-GLP-1(7-36)амид, Val8GLP-1(7-36)амид, Val8Asp22GLP-1(7-36)амид, Val8Glu22GLP-1(7-36)амид, Val8Lys22GLP-1(7-36)амид и Val8His22GLP-1(7-36)амид, а соединение гастрина представляет собой гастрин, который содержит SEQ ID NO:11, 12, 13, 14, 17 или 18, необязательно связанный с сывороточным белком.

32. Способ лечения или предупреждения состояния и/или заболевания у субъекта, заключающийся в том, что субъекту вводят в терапевтически эффективном количестве агонист GLP-1 и соединение гастрина, или композицию, или конъюгат по одному из предыдущих пунктов, для получения пролонгированного благоприятного действия.

33. Способ по п.32, в котором пролонгированное благоприятное действие представляет собой снижение уровней глюкозы в крови в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 2, 4, 6, 8 или 10 недель, 2-4 недели, 2-8 недель, 2-12 недель, 2-24 недели, от 2 недель до 12 месяцев и от 2 недель до 18 месяцев после прекращения

лечения.

34. Способ лечения, заключающийся в том, что субъекту вводят по меньшей мере один агонист GLP-1 в терапевтически эффективном количестве в сочетании с введением по меньшей мере одного соединения гастринина, что после введения субъекту с симптомами диабета обеспечивает пролонгированные благоприятные действия.

35. Способ по п.34, в котором вводят по меньшей мере один агонист GLP-1 в сочетании с введением по меньшей мере одного соединения гастринина, что обеспечивает пролонгированные благоприятные действия по меньшей мере в отношении одного симптома диабета.

36. Способ по п.34 или 35, в котором агонист GLP-1 и соединение гастринина объединяют в терапевтически эффективных количествах до введения субъекту.

37. Способ по п.34 или 35, в котором агонист GLP-1 и соединение гастринина вводят субъекту в терапевтически эффективных количествах последовательно.

38. Способ по любому из пп.32-35, в котором терапевтически эффективные количества агониста GLP-1 и соединение гастринина представляют собой синергетически эффективные количества.

39. Способ получения стабильной фармацевтической композиции агониста GLP-1, заключающийся в том, что смешивают агонист GLP-1, соединение гастринина и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или наполнитель, обладающий эффективностью в отношении физической стабилизации агониста GLP-1 и пригодный для обеспечения благоприятных действий, предпочтительно пролонгированных благоприятных действий.

40. Способ лечения состояния и/или заболевания, заключающийся в том, субъекту, который нуждается в этом, вводят агонист GLP-1 и соединение гастринина, или композицию, или конъюгат по одному из предыдущих пунктов в сочетании с множеством клеток, получая тем самым благоприятные действия, предпочтительно пролонгированные благоприятные действия.

41. Способ по п.40, в котором состояние и/или заболевание представляет собой дислипидемию, гипергликемию, серьезные связанные с гипогликемией случаи, инсульт, гипертрофию левого желудочка, аритмию, бактериемию, септицемию, синдром раздраженного кишечника, респираторный дистресс-синдром, функциональную диспепсию, диабет, катаболические нарушения после хирургического вмешательства, индуцированный гипергликемией стресс, язвы желудка, инфаркт миокарда, нарушенную переносимость глюкозы, гипертензию, болезнь Альцгеймера и другие центральные или периферические нейродегенеративные заболевания, хроническую сердечную недостаточность, состояния, связанные с застоем жидкости, метаболический синдром и родственные заболевания и нарушения и ожирение.

42. Способ по п.40 или 41, в котором состояние и/или заболевание представляет собой диабет.

43. Способ индукции неогенеза островков у субъекта, заключающийся в том, что приводят в контакт островковые клетки-предшественники с агонистом GLP-1 и соединением гастринина, или композицией, или конъюгатом по одному из предыдущих пунктов в количестве, достаточном для повышения пролиферации островковых клеток-предшественников в организме субъекта, индуцируя тем самым неогенез островков.

44. Способ размножения и дифференцировки стволовых клеток в секретирующие инсулин клетки, заключающийся в том, что приводят в контакт стволовые клетки с агонистом GLP-1 и соединением гастринина, или композицией, или конъюгатом по одному из предыдущих пунктов, взятым в эффективном количестве.

45. Способ по п.32, 34, 39, 40 или 41, в котором агонист GLP-1 выбирают из группы, включающей Gly8-GLP-1(7-37), Val8GLP-1(7-37), Val8Asp22GLP-1(7-37), Val8Glu22GLP-1(7-37), Val8Lys22GLP-1(7-37), Val8His22GLP-1(7-37), Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-гексадеканойл))) -GLP-1(7-37), Gly8-GLP-1(7-36)амид, Val8GLP-1(7-36)амид, Val8Asp22GLP-1(7-36)амид, Val8Glu22GLP-1(7-36)амид, Val8Lys22GLP-1(7-36)амид и Val8His22GLP-1(7-36)амид, а соединение гастринина представляет собой гастрин, содержащий SEQ ID NO:11, 12, 13, 14, 17 или 18, связанный с сывороточным белком.

46. Способ по п.32, 34 или 39-41, в котором агонист GLP-1 представляет собой Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-гексадеканойл))) -GLP-1(7-37), а соединение гастрина представляет собой 15Leu-гастрин 17 [SEQ ID NO:14].

47. Применение композиции, содержащей комбинацию по меньшей мере одного агониста GLP-1 и по меньшей мере одного соединения гастрина, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения состояния и/или заболевания.

48. Применение агониста GLP-1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения состояния и/или заболевания, которое следует применять в сочетании с соединением гастрина.

49. Применение по п.47 или 48, в котором агонист GLP-1 выбирают из группы, включающей Gly8-GLP-1(7-37), Val8GLP-1(7-37), Val8Asp22GLP-1(7-37), Val8Glu22GLP-1(7-37), Val8Lys22GLP-1(7-37), Val8His22GLP-1(7-37), Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-гексадеканойл))) -GLP-1(7-37), Gly8-GLP-1(7-36)амид, Val8GLP-1(7-36)амид, Val8Asp22GLP-1(7-36)амид, Val8Glu22GLP-1(7-36)амид, Val8Lys22GLP-1(7-36)амид и Val8His22GLP-1(7-36)амид, а соединение гастрина содержит SEQ ID NO:11, 12, 13, 14, 17 или 18.

50. Применение по п.47 или 48, в котором агонист GLP-1 представляет собой Arg34Lys26(Ne(g-Glu(Na-гексадеканойл))) -GLP-1(7-37), а соединение гастрина представляет собой 15Leu-гастрин 17 [SEQ ID NO:14].

51. Применение по п.47 или 48, в котором состояние и/или заболевание представляет собой дислипидемию, гипергликемию, серьезные связанные с гипогликемией случаи, инсульт, гипертрофию левого желудочка, аритмию, бактериемию, септицемию, синдром раздраженного кишечника, респираторный дистресс-синдром, функциональную диспепсию, диабет, катаболические нарушения после хирургического вмешательства, индуцированный гипергликемией стресс, язвы желудка, инфаркт миокарда, нарушенную переносимость глюкозы, гипертензию, болезнь Альцгеймера и другие центральные или периферические нейродегенеративные заболевания, хроническую сердечную недостаточность, состояния, связанные с застоем жидкости, метаболический синдром и родственные заболевания и нарушения и ожирение.

52. Набор, состоящий из композиции или конъюгата по одному из предыдущих пунктов.