



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2227243 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	08855148.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.11.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.09.15
(30)	Prioritet	2008.08.26, KR, 20080083194 2007.11.29, US, 947697
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Hanmi Science Co., Ltd., 550 Dongtangiheung-ro Dongtan-myeon Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR-Sør-Korea
(72)	Oppfinner	SONG, Dae Hae, 307-2403 Samsungsan Apt.Sillim 10-dongGwanak-gu, Seoul 151-704, KR-Sør-Korea KIM, Min Young, 201-204 Byeoksan Apt.Jowon-dongJangan-gu, Suwon-siGyeonggi-do 440-708, KR-Sør-Korea PARK, Young Jin, 845-1002 Byeokjeokgol 8-danji Apt.Yeongtong 2-dongYeongtong-gu, Suwon-siGyeonggi-do 443-725, KR-Sør-Korea KANG, Eun Hee, 103-908 Daejin Apt.Samho-dong, Yangsan-siGyeongsangnam-do 626-270, KR-Sør-Korea JUNG, Sung Youb, 651-1003 Sinnamusil Miju Apt.Yeongtong-dongYeongtong-gu, Suwon-siGyeonggi-do 443-470, KR-Sør-Korea KWON, Se Chang, 10-1204 Keukdong Apt.Gwangjang-dongGwangjin-gu, Seoul 143-751, KR-Sør-Korea LEE, Gwan Sun, 3-404 Wuchang Apt.Ogeum-dongSongpa-gu, Seoul 138-739, KR-Sør-Korea
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk sammensetning omfattende insulinotropisk peptidkonjugat for behandling av fedmerelaterte sykdommer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2005/047334 WO-A1-2006/107124 WO-A1-2007/049940 WO-A1-2008/082274 KR-A- 20050 047 031

KR-A- 20060 106 486
US-A1- 2006 275 254
US-A1- 2007 041 967

Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse vedrører en sammensetning for anvendelse i behandling av visse fedmerelaterte sykdommer omfattende et insulinotropisk peptidkonjugat, mer spesifikt en sammensetning for anvendelse i behandling av fedmerelaterte sykdommer omfattende et konjugat som er klargjort ved kovalent binding av det insulinotropiske peptidet til et bærerstoff via en ikke-peptidyl-linker.

Kjent teknikk

Fedme er en kronisk sykdom assosiert med høy sykkelighet og dødelighet som er forårsaket av akkumulering av fettvev på grunn av forstyrret regulering av energibalanse og overspising. Fedme og fedmerelaterte sykdommer er svært alvorlige helseproblemer i USA og i hele verden. I løpet av 7 år har forekomsten av fedme i den generelle populasjonen i USA økt fra 22,9 % til 30,6 %. Ifølge resultatene av 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) utført av US Center for Disease Control and Prevention var 29,8 % av voksne over 20 år overvektige, og 30,4 % av disse hadde fedme. Forekomsten av ekstrem fedme blant voksne var 4,9 % (Hedley et al., JAMA 2004, 291:2847-50). Fedme øker dramatisk ikke bare i USA men også i hvert land som har tatt til seg vestlige matvaner og kultur. Det finnes per i dag 250 millioner mennesker i verden med fedme, og det er beregnet at omtrent 300 millioner mennesker på jorda vil ha fedme i år 2025. Fedme i seg selv har sine egne helseproblemer og er også korrelert med en mengde andre komplikasjoner slik som hypertensjon, hyperlipidemi, kardiovaskulær sykdom og diabetes. Omtrent 80 % av fedmepasienter har én av sykdommene som er nevnt ovenfor (Mantzoros et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85:4000-2) og omtrent 300 000 mennesker dør hvert år på grunn av komplikasjoner ved fedme (Allison et al., JAMA 1999, 282:1530-8). En vektøkning på kun 1 kg har blitt vist å øke kardiovaskulær risiko med 3,1 % og diabetesrisiko med 4,5-9 %, og omtrent 11 % vekttap har blitt vist å redusere sykkeligheten med 25 %. Slik er det et hastebestrebelse for å utvikle terapeutiske strategier for fedme (Arbeeny et al., Obes. Res. 2004, 12:1191-6). I 1893 ble skjoldbruskkjertelhormon-legemidler benyttet i behandlingen av fedme for å fremme termogenese ved noradrenalin og adrenalin. Imidlertid akselererte disse legemidlene tapet av mager vevsmasse og forårsaket at negativ nitrogenbalanse induserte bivirkninger med kardiotoxiskitet heller enn å inhibere den ønskede effekten av å redusere fettvev. Slik er deres anvendelse per i dag begrenset til hypothyroidisme. På 1930-tallet ble amfetamin benyttet som en appetittundertrykker, men dets langtidsanvendelse ble forbudt på grunn av legemiddelavhengighet. Phentermin, dietylpropion og fenfluramin, som ikke induserer legemiddelavhengighet, har blitt benyttet i behandlingen av fedme. Imidlertid ble deres anvendelse også forbudt fordi de fleste av dem forårsaket kardiovaskulære sykdommer, hypertensjon, hjerterytmeforstyrrelser, pulmonal

hypertensjon og mentale forstyrrelser slik som sviktende minne. Nåværende terapeutiske strategier for fedme inkluderer appetitthemmere som stimulerer sentrale adrenerge reseptorer eller som forhindrer resorpsjon av serotonin, termogene beta-3-adrenerge agonister, fordøyelses-lipaseinhibitorer og

5 hormonregulatorer slik som leptin og PYY (Dunstan et al., Nature reviews drug discovery 2006, 5:919-931). Blant disse er lipaseinhibitorer, orlistat og sibutramin, som forhindrer resorpsjon av serotonin for å undertrykke appetitt, de eneste FDA-godkjente legemidlene, men de fører til bivirkninger som inkluderer steatorré, hodepine og økt blodtrykk. Slik er det fremdeles mange vanskeligheter med å

10 utvikle legemidler som både har sikkerhet og virkningsevne.

GLP-1, som er et hormon som skilles ut i tynntarmen, fremmer generelt biosyntesen og utskillingen av insulin, og inhiberer utskillingen av glukagon for å regulere glukosekonsentrasjonen i blod. Det er rapportert at GLP-1 har effektene av å undertrykke matinntak og redusere kroppsvekt ved administrering til mus (Meeran

15 et al., Endocrinology 1999, 140:244-50), og disse effektene ble vist i både normale mus og mus med fedme, noe som tyder på dens potensiale som et anti-fedmemiddel. Imidlertid blir GLP-1 raskt brutt ned med dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), og slik er dens potensial som et legemiddel svært begrenset. På den annen side er exendin et peptid som finnes i giften til gila-øglen som er vanlig i Arizona og Mexico. Den

20 har liknende fysiologisk aktivitet som GLP-1, men motstand mot DPP-IV, noe som viser dens mulighet som et terapeutisk middel for diabetes og fedme. Exendin er kommersialisert som et terapeutisk middel mot diabetes, og blir injisert to ganger daglig. I US patent nr. US6956026, US6989366 og US7115569 blir det tilkjennegett en fremgangsmåte for undertrykkelse av matinntak ved å benytte exendin og

25 derivater derav, der virkningsevnen i å undertrykke matinntak blir vist, men effekten opprettholdes i 6 timer etter maksimal administrering. For behandling av kroniske sykdommer slik som fedme må den bli injisert i en pasient flere ganger om dagen, noe som fremdeles er vanskelig for pasienter. I tillegg oppviser exendinderivatene som er beskrevet i patenter ulike virkningsevner,

30 doseavhengighet og varighet i forhold til hverandre, og viser ikke overlegen virkningsevne i undertrykkelse av matinntak i forhold til den for nativt exendin.

Beskrivelse av oppfinnelsen

35 Teknisk problem

Slik benyttet foreliggende oppfinnere en fremstillingsfremgangsmåte der en immunoglobulin-Fc-region, en ikke-peptidyl-linker, og et insulinotropisk peptid blir kovalent bundet til hverandre som en fremgangsmåte for maksimalisering av effektene av økning av halveringstiden i blod for insulinotropisk peptid, og for

oppretholdelse av in vivo-aktiviteten. De har funnet at konjugatet har en bemerkelsesverdig økt effekt av å undertrykke matinntak og in vivo-varighet av virkningsevne, for derved å gjøre foreliggende oppfinnelse fullført.

5 **Teknisk løsning**

Det er et mål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en sammensetning for behandling av hyperlipidemi, fedmerelatert gastroesofagus-refluks, steatohepatitt eller hyperkolesterolemi, omfattende et konjugat som blir fremstilt ved kovalent binding av et insulintropisk peptid til et bærerstoff via en ikke-peptidyl-linker.

10 Oppfinnelsen er definert i kravene.

Fordelaktige effekter

Sammensetningen som omfatter det insulintropiske peptidkonjugatet tilveiebrakt ved foreliggende oppfinnelse oppviser effektene av å undertrykke matvareinntak for

15 å redusere kroppsfett og behandle fedmerelaterte sykdommer som er overlegne det native insulintropiske peptidet. Derfor er sammensetningen nyttig for å maksimalisere den terapeutiske effekten av fedmerelaterte sykdommer.

Beskrivelse av tegninger

20 Figur 1 er en graf som viser virkningsevnen på reduksjon av kroppsvekt i ob/ob-mus,

Figur 2 er en graf som viser endringer i kroppsfett i ob/ob-mus,

Figur 3 er en graf som viser virkningsevnen på reduksjon av kroppsvekt i DIO-dyremodeller,

25 Figur 4 er en graf som viser virkningsevnen på reduksjon av kroppsfett i ZDF-rotter, og

Figur 5 er en graf som viser virkningsevnen på reduksjon av matinntak i ZDF-rotter.

Beste utførelse

30 I overensstemmelse med et aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse en sammensetning for anvendelse i behandling av hyperlipidemi, fedmerelatert gastroesofagus-refluks, steatohepatitt eller hyperkolesterolemi, omfattende et konjugat som blir fremstilt ved kovalent binding av et insulintropisk peptid til et bærerstoff via en ikke-peptidyl-linker, som definert i kravene.

35 Som benyttet her kan uttrykket «fedmerelaterte sykdommer» bli valgt fra gruppen bestående av overspising og bulimi, hypertensjon, diabetes, forhøyede plasma-

insulinkonsentrasjoner, insulinresistens, hyperlipidemi, metabolsk syndrom, insulinresistenssyndrom, fedmerelatert gastroesofagus-refluks, arteriosklerose, hyperkolesterolemi, hyperuricaemi, korsryggsmerte, hjerte-hypertrofi og venstre ventrikkulær hypertrofi, lipodystrofi, ikke-alkoholisk steatohepatitt,

5 kardiovaskulære sykdommer og polycystisk ovariesyndrom, og individene med disse fedmerelaterte sykdommene inkludert de som ønsker å gå ned i vekt.

Som benyttet her er uttrykket «insulinotropisk peptid» et peptid som innehar en insulinotropisk funksjon for å fremme syntesen og uttrykkingen av insulin i en pankreatisk betacelle. Disse peptidene inkluderer en forløper, en agonist, et derivat,

10 et fragment og en variant, og fortrinnsvis GLP (glukagonliknende peptid)-1, exendin-3 og exendin-4 eller derivater derav.

Det insulinotropiske peptidderivatet beskrevet her er et derivat som har en kjemisk modifisert N-terminal histidinrest, eller et derivat som har en kjemisk modifisert aminogruppe på N-terminal histidinrest. Eksempler på exendin-3- eller exendin-4-

15 derivater inkluderer, men er ikke begrenset til, exendinanaloger som har delvis fjernet C-terminal eller substitusjon med ikke-naturlig forekommende aminosyre norleucin, som er tilkjennegitt i WO 97/46584, exendinanaloger som har substitusjon med ikke-naturlig forekommende aminosyrer slik som pentylglycin, homoprolin og tertbutylglycin, som er tilkjennegitt i WO 99/07404, og

20 exendinanaloger som har en kortere aminosyresekvens enn den for nativt exendin ved delvis fjerning av C-terminal aminosyrerest, og exendinanaloger som har substitusjoner med andre aminosyrer, som er tilkjennegitt i US 2008/0119390. Det insulinotropiske peptidet til anvendelse ifølge oppfinnelsen er exendin-4.

Som beskrevet her kan det insulinotropiske peptidderivatet inkludere et derivat

25 derav med fjerning av den N-terminale aminogruppen (desamino-histidyl-derivat), et derivat derav fremstilt ved substitusjon av aminogruppen med en hydroksylgruppe (beta-hydroksyimidazopropionyl-derivat), et derivat derav fremstilt ved modifisering av aminogruppen med to metylrester (dimetylhistidyl-derivat), et derivat derav fremstilt ved substitusjon av den N-terminale

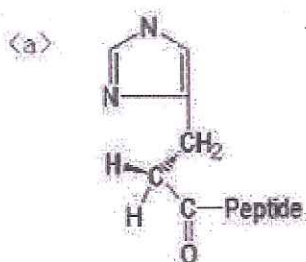
30 aminogruppen med en karboksylgruppe (beta-karboksyimidazopropionyl-derivat), eller et derivat derav ved fjerning av den positive ladningen på aminogruppen, der alfa-karbonet på N-terminal histidinrest blir fjernet for kun å la imidazoacetylgruppen være igjen.

Det insulinotropiske peptidderivatet beskrevet her er mer foretrukket et exendin-4-

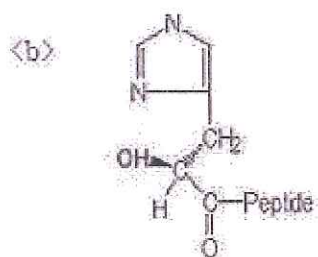
35 derivat som har kjemisk modifisert N-terminal aminogruppe og aminosyrerest, enda mer foretrukket et exendin-4-derivat som er fremstilt ved å fjerne eller substituere alfa-aminogruppen som er til stede på alfa-karbonet på N-terminal His¹-rest i exendin-4 eller ved å fjerne eller substituere alfa-karbonet. Enda mer foretrukket, som vist i de følgende (a) til (e) desamino-histidyl-exendin-4 (DA-

40 Exendin-4) med fjerning av den N-terminale aminogruppen, beta-

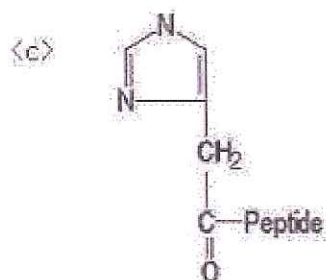
- hydroksyimidazopropyl-exendin-4 (HY-exendin-4) fremstilt ved substitusjon av aminogruppen med en hydroksylgruppe, beta-karboksyimidazopropyl-exendin-4 (CX-exendin-4) fremstilt ved substitusjon av aminogruppen med en karboksylgruppe, dimetyl-histidyl-exendin-4 (DM-exendin-4) fremstilt ved
- 5 modifisering av aminogruppen med to metylrester, eller imidazoacetyl-exendin-4 (CA-exendin-4) med fjerning av alfa-karbon på N-terminal histidinrest.



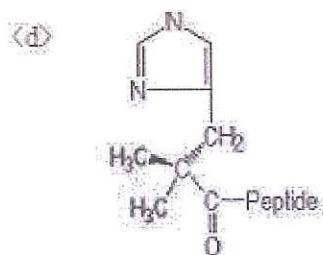
des-amino-histidyl (DA)-Exendin-4



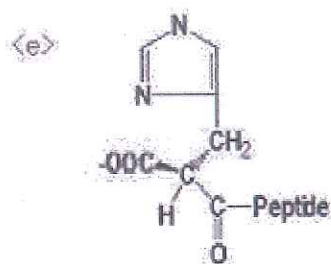
- 10 Beta-hydroksy-imidazopropionyl (HY)-Exendin-4



Imidazoacetyl(CA)-Exendin-4



Dimety-histidyl(DM)-Exendin-4



Beta-karboxy-imidazopropionyl(CX)-Exendin-4

Bærerstoffet som blir benyttet her er en immunoglobulin-Fc-region som er kovalent bundet til det insulinotropiske peptidet via ikke-peptidyl-linkeren, og som bemerkelsesverdig øker halveringstiden til peptidet i blod. Uttrykket "immunoglobulin-Fc-region" slik det benyttes her refererer til et protein som inneholder tungkjede-konstantregion-2 (CH2) og tungkjede-konstantregion-3 (CH3) på et immunoglobulin, ekskludert variabelregionene på de tunge og lette kjedene, tungkjede-konstantregion-1 (CH1) og lettkjede-konstantregion-1 (CL1) på immunoglobulinet. Den kan ytterligere inkludere en hengsleregion på tungkjede-konstantregionen. Immunoglobulin-Fc-regionen kan også inneholde en del eller hele Fc-regionen inkludert tungkjede-konstantregion-1 (CH1) og/eller lettkjede-konstantregion-1 (CL1), bortsett fra variabelregionene på den tunge og lette kjeden, så lenge den har en fysiologisk funksjon som er vesentlig tilsvarende eller bedre enn det native proteinet. Immunoglobulin-Fc-regionen kan også være et fragment som har en delesjon i en relativt lang del av aminosyresekvensen til CH2 og/eller CH3. Det vil si at immunoglobulin-Fc-regionen ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte 1) et CH1-domene, et CH2-domene, et CH3-domene og et CH4-domene, 2) et CH1-domene og et CH2-domene, 3) et CH1-domene og et CH3-domene, 4) et CH2-domene og et CH3-domene, 5) en kombinasjon av ett eller flere domener og en immunoglobulin-hengsleregion (eller en del av hengsleregionen) og 6) en dimer av hvert domene på tungkjedekonstantregionene og lettkjede-konstantregionen. Immunoglobulin-Fc-regionen inkluderer en nativ aminosyresekvens, og en et sekvensderivat (mutant) derav. Et aminosyresekvensderivat er en sekvens som er forskjellig fra den native aminosyresekvensen på grunn av en delesjon, et innskudd, en ikke-konservativ eller konservativ substitusjon eller kombinasjoner derav på én eller flere aminosyrerester. I en IgG-Fc kan f.eks. aminosyrer som er kjente for å være viktige i binding, på posisjoner 214 til 238, 297 til 299, 318 til 322, eller 327 til 331, bli benyttet som et passende mål for modifisering. Andre ulike derivater er også mulige, inkludert ett der en region som er i stand til å danne en disulfidbinding er fjernet, eller visse aminosyrerester er eliminert på den N-terminale enden av en nativ Fc-form eller en metioninrest er addert dertil. For å fjerne effektorfunksjoner kan videre en delesjon forekomme på et komplementbindende sete, slik som et C1q-bindingssete og et ADCC-sete (antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet).

Teknikker for fremstilling av slike sekvensderivater av immunoglobulin-Fc-regionen er tilkjennegjort i WO 97/34631 og WO 96/32478. Aminosyre-endringer i proteiner og peptider, som generelt ikke endrer aktiviteten til proteinene eller peptidene, er kjent på fagområdet (H. Neurath, R.L. Hill, *The Proteins*, Academic Press, New York, 1979). De mest vanlig forekommende endringene er Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Thy/Phe, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu og Asp/Gly, i begge retninger. I tillegg kan Fc-regionen hvis det er ønskelig bli modifisert ved fosforylering, sulfering, acylering, glykosylering, metylering, farnesylering, acetylering, amidering og liknende. De tidligere nevnte Fc-derivatene som har en biologisk aktivitet identisk med Fc-regionen ifølge foreliggende oppfinnelse eller forbedret strukturell stabilitet, f.eks. mot varme, pH eller liknende. I tillegg kan disse Fc-regionene bli oppnådd fra native former isolert fra mennesker og andre dyr inkludert storfe, geiter, svin, mus, kaniner, hamstre, rotter og marsvin, eller kan være rekombinanter eller derivater derav, oppnådd fra transformerte dyreceller eller mikroorganismer. Her kan de bli oppnådd fra et nativt immunoglobulin ved å isolere hele immunoglobuliner fra menneske eller dyreorganismer og behandle dem med et proteolytisk enzym. Papainfordøyninger av det native immunoglobulinet til Fab- og Fc-regionene, og pepsinbehandling fører til produksjonen av pF'- og F(ab)₂-fragmenter. Disse fragmentene kan f.eks. bli utsatt for størrelseseksklusionskromatografi for å isolere Fc eller pF'. Fortrinnsvis er en humant avledet Fc-region en rekombinant immunoglobulin-Fc-region som er oppnådd fra en mikroorgansime. I tillegg kan immunoglobulin-Fc-regionen ifølge foreliggende oppfinnelse foreligge i formen av å ha native sukkerkjeder, økte sukkerkjeder sammenlignet med en nativ form eller minskede sukkerkjeder sammenlignet med den native formen, eller kan foreligge i deglykosylert form. Økningen, minskningen eller fjerningen av immunoglobulin-Fc-sukkerkjedene kan bli oppnådd ved hjelp av fremgangsmåter som er vanlige på fagområdet, slik som en kjemisk fremgangsmåte, en enzymatisk fremgangsmåte og en genetisk endringsfremgangsmåte ved å benytte en mikroorganisme. Fjerningen av sukkerkjeder fra en Fc-region fører til en bratt minskning i bindingsaffinitet for C1q-delen av den første komplementkomponenten C1 og en minskning eller et tap av antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet eller komplementavhengig cytotoxiskitet, for derved ikke å indusere unødvendige immunresponser in vivo. I så henseende kan en immunoglobulin-Fc-region i en deglykosylert eller aglykosylert form være mer hensiktsmessig for målet med foreliggende oppfinnelse som en legemiddelbærer. Som benyttet her refererer uttrykket «deglykosylering» til enzymatisk fjerning av sukkerenheter fra en Fc-region, og uttrykket «aglykosylering» betyr at en Fc-region er produsert i en ikke-glykosylert form av en prokaryot, fortrinnsvis E.coli. På den annen side kan immunoglobulin-Fc-regionen bli avledet fra mennesker eller andre dyr inkludert storfe, geiter, svin, mus, kaniner, hamstre, rotter og marsvin, og fortrinnsvis mennesker. I tillegg kan immunoglobulin-Fc-regionen være en Fc-region som er

avledet fra IgG, IgA, IgD, IgE og IgM, eller som er laget ved kombinasjoner derav eller hybrider derav. Fortrinnsvis er den avledet fra IgG eller IgM, som er blant de vanligste proteinene i humant blod, og mest foretrukket fra IgG, som er kjent for å øke halveringstider for ligandbindende proteiner. På den annen side betyr uttrykket «kombinasjoner» slik det benyttes her at polypeptider som koder for enkeltkjede-immunoglobulin-Fc-regioner av samme opphav er koblet til enkeltkjede-polypeptidet av et annet opphav for å danne en dimer eller multimer. Det vil si at en dimer eller multimer kan bli dannet fra to eller flere fragmenter valgt fra gruppen bestående av IgG-Fc-, IgA-Fc-, IgM-Fc-, IgD-Fc- og IgE-Fc-fragmenter. Uttrykket «hybrid» betyr slik det benyttes her at sekvenser som koder for to eller flere immunoglobulin-Fc-regioner med ulikt opphav er til stede i en enkeltkjede-immunoglobulin-Fc-region. I foreliggende oppfinnelse er ulike typer hybrider mulige. Det vil si at doenehybrider kan være sammensatte av ett til fire domener fra gruppen bestående av CH1, CH2, CH3 og CH4 av IgG-Fc, IgM-Fc, IgA-Fc, IgE-Fc og IgD-Fc, og kan inkludere hengsleregionen. På den annen side er IgG delt i underklassene IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4, og foreliggende oppfinnelse inkluderer kombinasjoner av hybrider derav. Foretrukket er IgG2 og IgG4, og mest foretrukket er Fc-regionen på IgG4 som sjelden har effektorfunksjoner slik som CDC (komplementavhengig cytotoksisitet). Det betyr at som legemiddelbærer er den mest foretrukne immunoglobulin-Fc-delen en human IgG4-avledet ikke-glykosylert Fc-region. Den humant avlede Fc-regionen er mer foretrukket enn en ikke-humant avledet Fc-region, som kan virke som et antigen i menneskekroppen og forårsake uønskede immunresponser slik som produksjonen av et nytt antistoff mot antigenet.

I konjugatet inneholdt i sammensetningen for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse er det insulintropiske peptidet koblet til bærerstoffet via en ikke-peptidyl-linker. Uttrykket «ikke-peptidyl-linker» refererer slik det benyttes her til SMCC (suksinimidyl-4-(N-maleimidometyl)sykloheksan-1-karboksylat, SFB (suksinimidyl-4-formylbenzoat), polyetylenglykol, polypropylenglykol, polyvinylpyrrolidon, kopolymerer av etylenglykol og propylenglykol, polyoksyetylerter polyoler, polyvinylalkohol, polysakkarider, dekstran, polyvinyleter, biologisk nedbrytbare polymerer slik som PLA (polymelkesyre) og PLGA (polyeddik-glykolsyre), lipidpolymerer, kitiner, hyaluronsyre og kombinasjoner derav og som primært virker som en linker som kobler sammen det insulintropiske peptidet og bærerstoffet til hverandre med en kovalent binding.

Slik er ikke-peptidyl-linkeren kjennetegnet ved at det er en kjemisk forbindelse som har reaktive grupper som er i stand til å bindes kovalent til peptid-/bærerstoffer på begge ender, der den terminale, reaktive gruppen på begge ender er den samme eller forskjellig fra hverandre. De reaktive gruppene på begge ender av ikke-peptidyl-linkeren kan være den samme eller forskjellige. Ikke-peptidyl-linkeren kan f.eks. ha en maleimidgruppe på én ende og en aldehydgruppe, en propionaldehydgruppe eller en butylaldehydgruppe på den andre enden. De reaktive gruppene på begge ender av

ikke-peptidyl-linkeren er fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av en reaktiv aldehydgruppe, en propionaldehydgruppe, en butyraldehydgruppe, en maleimidgruppe og et suksinimidderivat. Suksinimidderivatet kan være suksinimidylpropionat, hydroksy-suksinimidyl, suksinimidyl-karboksymetyl eller suksinimidyl-karbonat. Spesifikt, når ikke-peptidyl-linkeren har en reaktiv aldehydgruppe på begge ender, så er den effektiv i å kobles på begge ender til et fysiologisk aktivt polypeptid og en immunoglobulin-Fc-region med minimalt med ikke-spesifikke reaksjoner. Et sluttprodukt generert ved reduktiv alkylering av en alkylbinding er mye mer stabil enn når koblingen er en amidbinding. Den aldehydreaktive gruppen binder selektivt til N-terminalen ved en lav pH, og kan binde til en lysinrest for å danne en kovalent binding ved en høy pH, slik som ved pH 9,0. Når et polyetylenglykol som har en reaktiv hydroksygruppe på begge ender derav blir benyttet som ikke-peptidyl-polymeren kan hydroksygruppen bli aktivert til ulike reaktive grupper ved kjente kjemiske reaksjoner, eller et polyetylenglykol som har en kommersielt tilgjengelig modifisert reaktiv gruppe kan bli benyttet for slik å fremstille det insulinotropiske peptidkonjugatet ifølge foreliggende oppfinnelse.

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en sammensetning for anvendelse i behandlingen av hyperlipidemi, fedmerelatert gastroesofagus-refluks, steatohepatitt eller hyperkolesterolemi, omfattende et insulinotropisk peptidkonjugat som er:

(i) exendin-4 koblet til en immunoglobulin-Fc-region via en ikke-peptidyl-linker; eller

(ii) representert ved den følgende formel 1:

R_1 -X- R_2 -L-F <formel 1>

der R_1 er valgt fra gruppen som består av des-amino-histidyl, dimetyl-histidyl, beta-hydroksyimidazopropionyl, 4-imidazoacetyl og beta-karboksyimidazopropionyl, R_2 er valgt fra gruppen bestående av $-NH_2$, $-OH$ og $-Lys$, X er Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Y-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Z-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser eller Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Y-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Z-Asn-Gly-Gly, Y er valgt fra gruppen bestående av Lys, Ser og Arg, Z er valgt fra gruppen bestående av Lys, Ser og Arg, L er en ikke-peptidyl-linker, og F er en immunoglobulin-FC,

der ikke-peptidyl-linkeren er valgt fra gruppen bestående av SMCC (suksinimidyl-4-(N-maleimidometyl)sykloheksan-1-karboksylat), SFB (suksinimidyl-4-formylbenzoat), polyetylenglykol, polypropylenglykol, polivinylpyrrolidon, kopolymerer av etylenglykol og propylenglykol, polyoksyetylerter polyoler, polyvinylalkohol, polysakkarider, dekstran, polyvinyletyleter, biologisk nedbrytbare polymerer slik som PLA (polymelkesyre) og PLGA (polymelke-glykolsyre), lipidpolymerer, kitiner, hyaluronsyre og kombinasjoner derav.

I tillegg kan den farmasøytiske sammensetningen som omfatter konjugatet til anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse omfatte en farmasøytisk akseptabel bærer. For oral administrering kan den farmasøytisk akseptable bæreren inkludere et bindingsmiddel, et smøremiddel, et oppløsningsmiddel, en eksipiens, et løseliggjørende middel, et dispergeringsmiddel, en stabilisator, et suspensjonsmiddel, et fargemiddel og en parfyme. For injiserbare preparater kan den farmasøytisk akseptable bæreren inkludere et buffermiddel, et preserveringsmiddel, et smertestillende middel, et løseliggjørende middel, et isotont middel og en stabilisator. For preparater til topisk administrering kan den farmasøytisk akseptable bæreren inkludere en base, en eksipiens, et smøremiddel og et preserveringsmiddel. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli formulert til en mengde doseringsformer i kombinasjon med de tidligere nevnte farmasøytisk akseptable bærerne. For oral administrering kan den farmasøytiske sammensetningen f.eks. bli formulert i tabletter, pastiller, kapsler, eliksirer, suspensjoner, siruper eller lameller. For injiserbare preparater kan den farmasøytiske sammensetningen bli formulert i en enhetsdoseringsform, slik som en multidosebeholder eller en ampulle som en enkeltdoseringsform. Den farmasøytiske sammensetningen kan også bli formulert til løsninger, suspensjoner, tabletter, piller, kapsler og lengevirkende preparater. På den andre siden inkluderer eksempler på bæreren, eksipiensen og fortynningsmiddelet som er passende for de farmasøytiske formuleringene laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, xylitol, erytritol, maltitol, stivelse, akasie, gummi, alginat, gelatin, kalsiumfosfat, kalsiumsilikat, cellulose, metylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvinylpyrrolidon, vann, metylhydroksybenzoat, propylhydroksybenzoat, talkum, magnesiumstearat og mineraloljer. I tillegg kan de farmasøytiske formuleringene ytterligere inkludere fyllmidler, antikoagulerende midler, smøremidler, fuktemidler, parfymer og antiseptiske midler. Administreringsdosen av den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli bestemt ved flere relaterte faktorer inkludert typene av sykdommer som skal behandles, administreringsveier, pasientens alder, kjønn, vekt og alvorlighet av sykdom. Fordi den farmasøytiske sammensetningen har utmerket varighet av in-vivo-virkningsevne og titer kan den bemerkelsesverdig redusere administreringshyppigheten og dose med farmasøytiske legemidler som omfatter sammensetningen til anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

- Det insulinotropiske peptidkonjugatet inneholdt i sammensetningen for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser den vedvarende effekten av å undertrykke matinntak i en mye mindre mengde enn det native insulinotropiske peptidet, for derved å bli benyttet i behandlingen av sykdommer slik som fedme og akutt
- 5 koronart syndrom. På grunn av effekten av undertrykkelse av matinntak (appetittdemping) kan i tillegg det insulinotropiske peptidkonjugatet bli benyttet til reduksjon av kroppsfett slik som kolesterol og fettvev. For behandlingen av fedme og fedmerelaterte sykdommer er reduksjonen i kroppsfett nødvendig, men tapet av magert vev, det vil si proteintap, er ikke foretrukket. Fordi den magre kroppsmassen
- 10 består av muskler, vitale organer, bindevev og andre ikke-fettvev så er tapet av mager kroppsmasse antatt å være skadelig for menneskehelse. Dermed fører vekttap som skyldes appetittundertrykkelse ved den tilkjennegitte sammensetningen ikke til reduksjonen av mager kroppsmasse men av fettvev, og virker slik som en svært viktig faktor for behandlingen av fedmerelaterte sykdommer.
- 15 Fordi de insulinotropiske peptidene slik som GLP-1, amylin, CCK og exendin opprettholder sin virkningsevne for undertrykkelse av appetitt i kort varighet på 1 til 6 timer etter administrering må de bli administrert gjentatte ganger for behandlingen av kroniske sykdommer slik som fedme og fedmerelaterte sykdommer. Det insulinotropiske peptidkonjugatet inneholdt i sammensetningen for anvendelse
- 20 ifølge foreliggende oppfinnelse opprettholder sin virkningsevne ved en lav dose over én uke, for derved å oppvise den maksimale, terapeutiske virkningsevnen.
- Uttrykket «administrering» betyr slik det benyttes her en introduksjon av en forhåndsbestemt mengde av et stoff inn i en pasient ved hjelp av en viss passende fremgangsmåte. Sammensetningen som omfatter konjugatet kan bli administrert via
- 25 enhver av de vanlige rutene så lenge den er i stand til å nå det ønskede vevet. En mengde administreringsmåter er påtenkt, inkludert intraperitonealt, intravenøst, intramuskulært, subkutant, intradermalt, oralt, topisk, intranasalt, intrapulmonalt og intratekalt, men foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til disse eksemplifiserte administreringsmåtene. Fordi peptider blir fordøyd ved oral administrering bør
- 30 imidlertid aktive ingredienser i en sammensetning for oral administrering være belagt med eller formulert for beskyttelse mot nedbrytning i magen. Fortrinnsvis kan foreliggende sammensetning bli administrert i en injiserbar form. I tillegg kan den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse bli administrert ved å benytte et visst apparat som er i stand til å transportere de
- 35 aktive ingrediensene inn i en målcelle. I så henseende kan en terapeutisk akseptabel dose av sammensetningen bli bestemt avhengig av de tidligere nevnte ulike faktorene.
- I overensstemmelse med nok et annet aspekt blir det tilveiebrakt en farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandlingen av visse fedmerelaterte sykdommer
- 40 ved å benytte det insulinotropiske peptidkonjugatet alene eller i kombinasjon med ett eller flere visse anti-fedmelegemidler.

Eksempler på slike stoffer inkluderer stoffer som viser appetittundertrykkende eller energimetabolismeforsterkende aktivitet, lipidnedbrytningsundertrykkende aktivitet, bremsende aktivitet av tømning av fordøyelsessystemet, proteintyrosinfosfatase (PTP)-1b-inhiberende aktivitet og DPPIV-inhiberende aktivitet, slik som GLP-1 og derivater derav (Patricia., Trends in endocrinology and metabolism 2007, 18:240-245), amylin, Pyy (peptid YY) (Lynn et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17:1916-1919), leptin, kolecytokinin (CCK), oxyntomodulin, ghrelin-antagonist, NPY-antagonist (Elena et al., Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease 2008, 18:158-168, Sarika et al., Neuropeptides 2006, 40:375-401), rimonabant, sibutramin og orlistat (Alan Dove, Nature Biotechnology 2001, 19:25-28), men er ikke begrenset dertil.

Modus for oppfinnelsen

Heretter kan en bedre forståelse av oppfinnelsen bli oppnådd gjennom de følgende eksemplene som er fremlagt for å illustrere, men skal ikke anses som begrensning for foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

Fremstilling av insulinotropisk peptidkonjugat (CA-Exendin)

3.4K PropionALD(2)-PEG (PEG med to propionaldehydgrupper, IDB Inc., Korea) og lysinresten av imidoazo-acetyl-Exendin-4 (Bachem, Sveits) ble utsatt for pegylering ved å reagere peptidet og PEG ved 4 °C over natt ved et molart forhold på 1:15, med en peptidkonsentrasjon på 5 mg/ml. På dette tidspunktet ble reaksjonen utført i et buffermiddel ved pH 7,5 og 20 mM SCB(NaCNBH₃) som et reduksjonsmiddel ble tilsatt dertil for å utføre reaksjonen. Et mono-pegylert exendin og isomerer ble isolert ved å benytte SOURCE S (XK 16 ml, Amersham Biosciences) under de følgende betingelsene.

Kolonne: SOURCE S (XK 16 ml., Amersham Biosciences)

Strømningsrate: 2,0 ml/min

Gradient: A 0 → 100 % 45 min B (A: 20 mM sitronsyre pH 3,0, B: A + 0,5 M KCl).

Det isolerte mono-pegylerte CA-Exendin-4 ble koblet til immunoglobulin-Fc. Reaksjonen ble utført ved et forhold mellom peptid : immunoglobulin-Fc på 1 : 4, og en totalkonsentrasjon av proteiner på 50 mg/ml ved 4 °C i 16 timer. Reaksjonen ble utført i en løsning av 100 mM K-P (pH 6,0), og 20 mM SCB som et reduksjonsmiddel ble tilsatt dertil. Etter koblingsreaksjonen ble to rensetrinn utført ved å benytte SOURCE Phe (16 ml) og SOURCE Q (16 ml).

Kolonne: SOURCE Phe (HR16ml, Amersham Biosciences)

Strømningsrate: 2,0 ml/min

Gradient: B 100 → 0 % 30 min B (A: 20 mM Tris pH 7,5, B: A + 1,5 M NaCl)

Kolonne: SOURCE Q (XK16 ml, Amersham Biosciences)

Strømningsrate: 2,0 ml/min

- 5 Gradient: A 0 → 25 % 60 min B (A: 20 mM Tris pH 7,5, B: A + 1M NaCl).

Eksempel 2

Vekttapseffekt av insulinotropisk peptidkonjugat i ob/ob-mus

- 10 En velkjent dyremodell for fedme, ob/ob-mus (C57BL/6JHamSlc-ob/ob, hunner, 8-9 uker gamle) ble delt i 4 grupper (5 mus i hver gruppe) og deretter administrert med vehikkel og Byetta (Amylin-Lily, exendin-4, 45 µg/kg, subkutan injeksjon hver dag) og det insulinotropiske peptidkonjugatet fremstilt i eksempel 1 (45 µg eller 100 µg/kg, subkutan injeksjon én gang i uken). Deretter ble endringer i
- 15 kroppstemperatur målt i 28 dager, og blodnivåer for parametere av lipidmetabolisme, slik som kolesterol og fri fettsyre, ble målt etter fullføring av administrering. Etter fullføring av testen, ble lever- og fettvevene dissekert ut og veid. Vekttapseffektene av det insulinotropiske peptidkonjugatet i ob/ob-mus er vist i tabell 1.

20 Tabell 1

Testmateriale	Vehikkel	Byetta (Exendin-4)	Insulinotropisk peptidkonjugat	
Dosering (µg/kg)	-	45	45	100
Totaldose (µg/kg)	-	1260	180	400
Injeksjons- intervall (i 4 uker)	-	dag	uke	Uke
Kroppsvekt (%)	100	87,1	72,1	62,2
Totalt kolesterol (%)	100	80,3	62,4	59,7
Adipocyt- indeks (%)	100	96,4	88,9	81,2

- Som vist i tabell 1 og på figurene 1 og 2 viste det insulinotropiske peptidkonjugatet effektene av å redusere kroppsvekt og kolesterolnivå overlegent i forhold til Byetta ved en dose på 1/7, og effektene var doseavhengige. I tillegg ble virkningsevnen i administrering av det insulinotropiske peptidkonjugatet én gang i uken opprettholdt lenger enn den ved administrering hver dag av exendin-4.

Eksempel 3

Vekttapseffekt av insulinotropisk peptidkonjugat i DIO-mus

- En velkjent dyremodell for fedme, DIO (diettindusert fedme)-mus (C57BL/6NCrjBgi, hanner, 25 uker gamle) ble delt i 5 grupper (5 mus i hver gruppe), og deretter administrert med vehikkel og byetta (100 µg/kg, subkutan, injeksjon hver dag) og det insulinotropiske peptidkonjugatet i eksempel 1 (20, 50, 100 µg/kg, subkutan injeksjon én gang i uken). Deretter ble endringer i kroppsvekt målt i 2 uker. Vekttapseffektene av det insulinotropiske peptidkonjugatet i DIO-mus er vist i tabell 2.

Tabell 2

Testmateriale	Vehikkel	Byetta	Insulinotropisk peptidkonjugat		
Dosering (µg/kg)	-	50	20	50	100
Totaldose (µg/kg)	-	700	40	100	200
Injeksjonsintervall (i 2 uker)	-	dag	uke	uke	Uke
Kroppsvektstapsratio (%) versus vehikkel	0	6,2	13,4	19,1	29,0

- Som vist i tabell 2 og på figur 3 viste det insulinotropiske peptidkonjugatet effektene av å redusere kroppsvekt overlegent i forhold til Byetta ved en dose på 1/17,5, og effektene var doseavhengige. I tillegg ble virkningen av administrering av det insulinotropiske peptidkonjugatet én gang i uken opprettholdt lenger enn den for den daglige administreringen av exendin-4.

Eksempel 4

Vekttapseffekt av insulinotropisk peptidkonjugat i ZDF (Zucker diabetic fat)-rotte.

5 ZDF-rotter som generelt blir benyttet i diabetestestundersøkelser og har liknende trekk som ob/ob-mus (ZDF/Gmi-fa/fa, hanner, 7 uker gamle) ble delt i 5 grupper (5 mus i hver gruppe) og deretter administrert med vehikkel og Byetta (100 µg/kg, subkutan injeksjon hver dag) og det insulinotropiske peptidkonjugatet fremstilt i eksempel 1 (20, 50, 100 µg/kg, subkutan injeksjon én gang i uken). Deretter ble endringer i kroppsvekt og matinntak målt i 8 uker, og blodnivåer av parametere for lipidmetabolisme, slik som kolesterol, ble målt etter fullføring av administreringen. Etter fullføring av testen ble fettvevene dissekert ut og veid. Vekttapseffektene av det insulinotropiske peptidkonjugatet i ZDF-rotter er vist i tabell 3.

10

Tabell 3

Testmateriale	Byetta	Insulinotropisk peptidkonjugat		
Dosering (µg/kg)	100	20	50	100
Totaldose (µg/kg)	2800	80	200	400
Injeksjonsintervall (4 uker)	Dag	Uke	Uke	Uke
Kroppsvekt (%)	100	91,3	87,3	84,7
Fett i subkutan (%)	100	78,5	76,9	61,6
Fett i adipocyt (%)	100	87,1	82,3	74,6

15 Som vist i tabell 3 og på figurene 4 og 5 viste det insulinotropiske peptidkonjugatet effektene av å redusere kroppsvekt og kroppsfett og undertrykke matinntak som var overlegne i forhold til Byetta ved en dose på 1/35, og effektene var doseavhengige. I tillegg ble virkningen av administrering av det insulinotropiske peptidkonjugatet én gang i uken opprettholdt lenger enn i den daglige administreringen av exendin-4.

<110> HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

20 <120> Farmasøytisk sammensetning omfattende insulinotropisk peptidkonjugat for behandling av fedmerelaterte sykdommer

<130> OPA08097

- <140> PCT/KR2008/007074
- <141> 2008-11-28
- <150> US11/947,697
- <151> 2007-11-29
- 5 <150> KR10-2008-0083194
- <151> 2008-08-26
- <160> 3
- <170> Kopatentln 1.71
- <210> 1
- 10 <211> 38
- <212> PRT
- <213> Kunstig Sekvens
- <220>
- <223> En del X av insulinotropisk peptidkonjugat (Formel 1)
- 15 <220>
- <221> PEPTID
- <222> (1)..(38)
- <223> Xaa i aminosyreposisjon 11 og Xaa i aminosyreposisjon 26, som kan være identisk eller forskjellig, er hver uavhengig Lys, Ser or Arg.
- 20 <400> 1

17

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Xaa Gln Met Glu Glu Glu
 1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser Ser
 20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 2

<211> 29

5 <212> PRT

<213> Kunstig Sekvens

<220>

<223> En del X av insulinotropisk peptidkonjugat (Formel 1)

<220>

10 <221> PEPTID

<222> (1)..(29)

<223> Xaa i aminosyreposisjon 11 og Xaa i aminosyreposisjon 26, som kan være identisk eller forskjellig, er hver uavhengig Lys, Ser or Arg.

<400> 2

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Xaa Gln Met Glu Glu Glu
 1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly
 15 20 25

<210> 3

<211> 38

<212> PRT

<213> Kunstig Sekvens

<220>

5 <223> En del X av insulinotropisk peptidkonjugat (Formel 1)

<220>

<221> PEPTID

<222> (1)..(38)

10 <223> Xaa i aminosyreposisjon 11 og Xaa i aminosyreposisjon 26, som kan være identisk eller forskjellig, er hver uavhengig Lys, Ser or Arg.

<400> 3

Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Xaa Gln Met Glu Glu Glu

1

5

10

15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly Pro Ser Ser

20

25

30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

PATENTKRAV

1. Sammensetning for anvendelse i behandlingen av hyperlipidemi, fedmerelatert gastroesofagus-refluks, steatohepatitt eller hyperkolesterolemi, omfattende et insulinotropisk peptidkonjugat som er:

5

(i) exendin-4 koblet til en immunglobulin-Fc-region via en ikke-peptidyl-linker; eller

(ii) representert ved den følgende formel 1:

10

R_1 -X- R_2 -L-F <formel 1>

der R_1 er valgt fra gruppen som består av des-amino-histidyl, dimetyl-histidyl, beta-hydroksyimidazopropionyl, 4-imidazoacetyl og beta-karboksyimidazopropionyl,

15

R_2 er valgt fra gruppen bestående av $-NH_2$, $-OH$ og $-Lys$,

X er Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Y-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Z-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser eller Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Y-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Z-Asn-Gly-Gly,

20

Y er valgt fra gruppen bestående av Lys, Ser og Arg,

Z er valgt fra gruppen bestående av Lys, Ser og Arg,

L er en ikke-peptidyl-linker, og

F er en immunoglobulin-FC,

25

der ikke-peptidyl-linkeren er valgt fra gruppen bestående av SMCC (suksinimidyl-4-(N-maleimidometyl)sykloheksan-1-karboksylat), SFB (suksinimidyl-4-formylbenzoat), polyetylenglykol, polypropylenglykol, polivinylpyrrolidon, kopolymerer av etylenglykol og propylenglykol, polyoksyetylerter polyoler, polyvinylalkohol, polysakkarider, dekstran, polyvinyletyleter, biologisk nedbrytbare polymerer slik som PLA (polymelkesyre) og PLGA (polymelke-glykolsyre), lipidpolymerer, kitiner, hyaluronsyre og kombinasjoner derav.

30

2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, der L er polyetylenglykol.

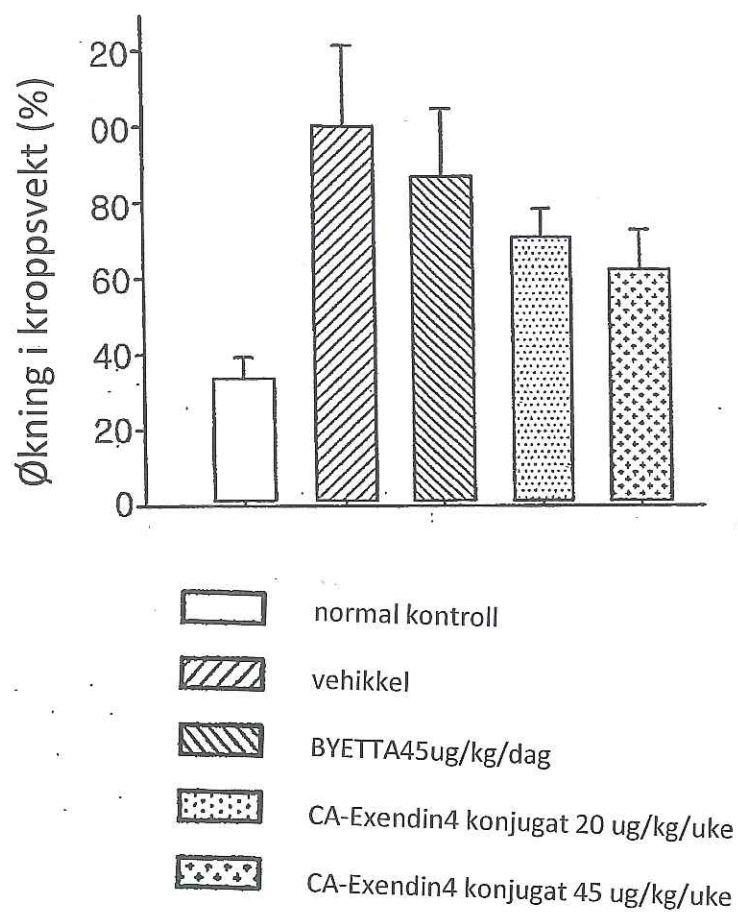
35

3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, der R_1 er 4-imidazoacetyl, Y er Lys eller Ser, Z er Lys og R_2 er $-NH_2$.

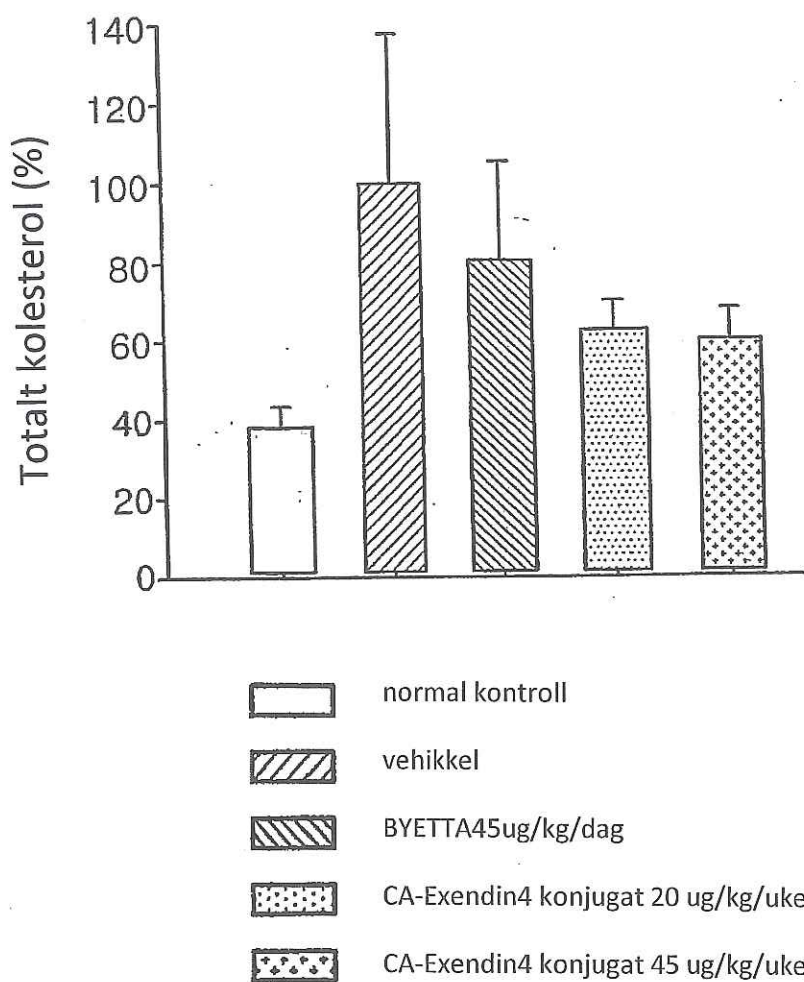
4. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, ytterligere omfattende et stoff valgt fra gruppen bestående av GLP-1, amylin, PYY (peptid YY), leptin,

kolecystokinin (CCK), oxyntomodulin, ghrelin-antagonist, rimonabant, sibutramin og orlistat.

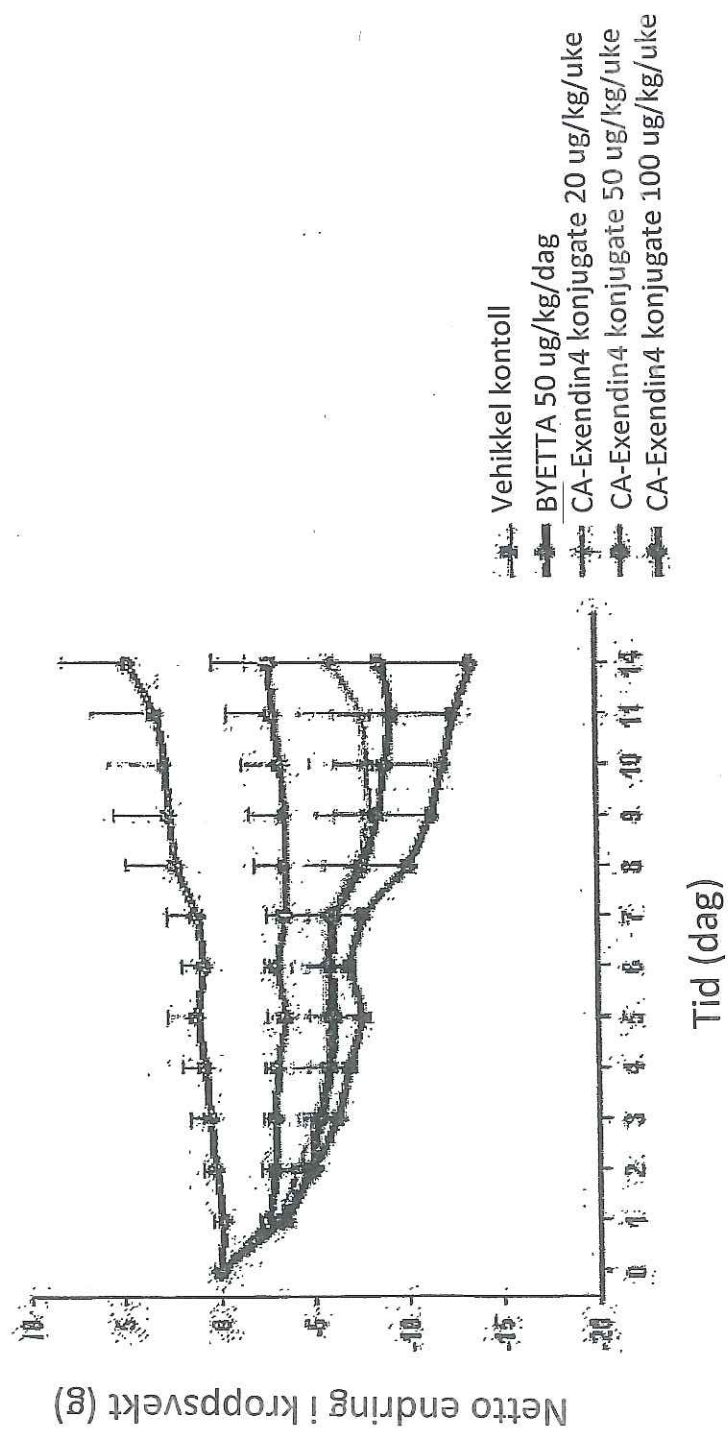
[Fig. 1]



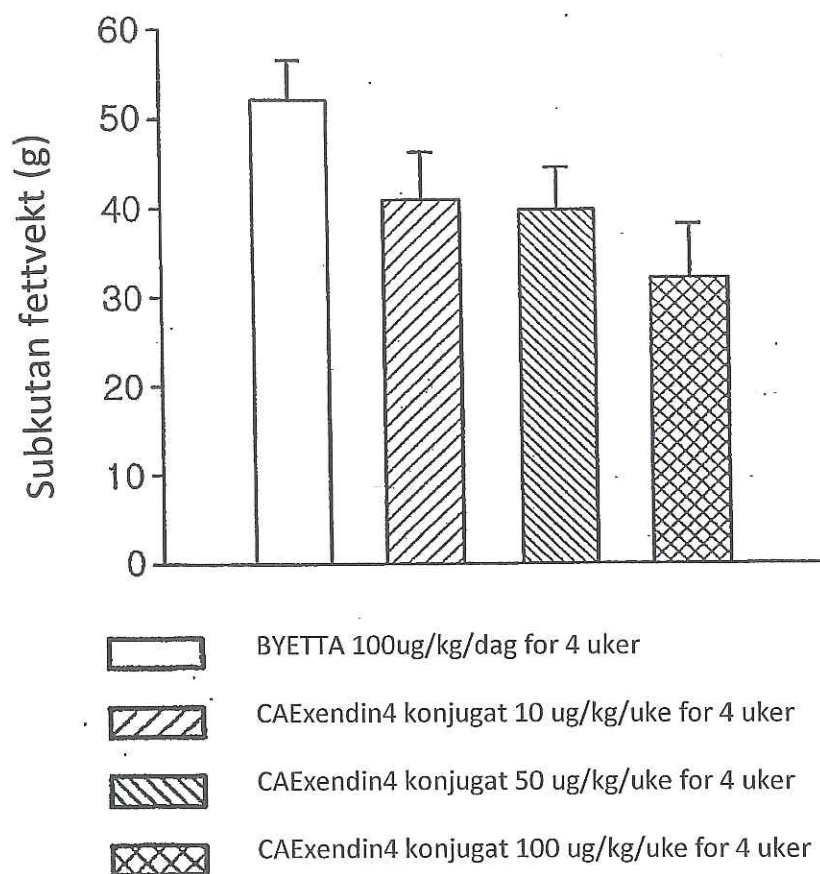
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

