

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 40709 B1

(51) Cl. internationale :
**A61P 3/04; C07K 14/605;
A61K 38/26**

(43) Date de publication :
31.07.2019

(21) N° Dépôt :
40709

(22) Date de Dépôt :
30.12.2015

(30) Données de Priorité :
30.12.2014 KR 10-2014-0193800

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/KR2015/014422 30.12.2015

(71) Demandeur(s) :
**HANMI PHARM. CO., LTD., 214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do
18536 (KR)**

(72) Inventeur(s) :
**JUNG, Sung Youb ; KWON, Se Chang ; KIM, Jung Kuk ; LEE, Jong Min ; KIM, Sang
Yun ; BAE, Sung Min**

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **DÉRIVÉ DU GLUCAGON À STABILITÉ AMÉLIORÉE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau peptide dérivé du glucagon, ainsi qu'une composition destinée à la prévention ou au traitement de l'hypoglycémie et de l'obésité, comprenant le peptide en tant que principe actif. Le dérivé de glucagon de la présente invention présente une activité maintenue dans le temps contre les récepteurs du glucagon et présente des propriétés physiques améliorées en raison d'une modification de son point isoélectrique, et est ainsi capable d'améliorer l'utilisation conforme

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي ببتيد مشتق غلوكاغون جديد، وتركيبية للوقاية من أو معالجة نقص السكر في الدم تحتوي ببتيد مشتق غلوكاغون الجديد كمكون نشط. لمشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي خواص فيزيائية محسنة بسبب التغيير في تساوي الكهربية (pI) في حين يمكنه الحفاظ على نشاط مستقبلات الغلوكاغون، ويمكنه بالتالي تحسين امتثال المريض عند استخدامه كعامل خافض لنقص السكر في الدم، وهو مناسب أيضاً للإعطاء بالاشتراك مع عوامل أخرى ضد السمنة. وفقاً لذلك، يمكن استخدام مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي على نحو فعال من أجل الوقاية من وعلاج نقص السكر في الدم والسمنة.

الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات غلوكاغون جديدة تملك خواص فيزيائية محسنة بسبب التغيير في نقطة تساوي الكهربية (PI)، وتركيبية للوقاية من أو معالجة نقص السكر في الدم والسمنة تحتويها كمكون نشط.

5

خلفية الاختراع

ترافقت التطورات الاقتصادية الأخيرة وتغيرات نمط الحياة مع تغيرات كبيرة في عادات النظم الغذائية. فعلى وجه التحديد، يعاني الأشخاص أصحاب المشاغل في يومنا هذا من الوزن الزائد والسمنة بسبب الأنظمة الغذائية ذات السرعات الحرارية المرتفعة وعدم كفاية التمارين. ولقد سجلت منظمة الصحة العالمية (WHO) أن أكثر من مليار شخص بالغ يعاني من الوزن الزائد عالمياً، ومن بينهم قد تم تشخيص سريرياً ما يزيد عن ثلاثة ملايين بأنهم يعانون من السمنة الشديدة، كما يموت في كل عام 25,000 شخص بسبب أمراض متعلقة بالوزن الزائد أو السمنة (منظمة الصحة العالمية، الاستراتيجية العالمية بشأن النظام الغذائي، النشاط الفيزيائي والصحة، 2004).

تعتبر السمنة والوزن الزائد مسؤولين عن ازدياد ضغط الدم ومستويات الكوليسترول ويسببان أو يآزمان العديد من الأمراض، كالأمراض القلبية، السكري، التهاب المفاصل، إلخ. بالإضافة إلى ذلك، فإن مشكلة السمنة تصبح أيضاً سبباً رئيسياً في الحدوث المتزايد للتصلب العصيدي، فرط ضغط الدم، فرط شحميات الدم، أو أمراض القلب لدى الأطفال والمراهقين بالإضافة إلى البالغين. من جهة أخرى، ليس من السهل معالجة السمنة، لأنها مرض معقد يترافق مع آليات ضبط الشهية واستقلاب الطاقة. وفقاً لذلك، لا تتطلب معالجة السمنة جهود المريض بحد ذاته فقط، بل أيضاً طريقة قادرة على معالجة الآليات الشاذة المترافقة مع ضبط الشهية واستقلاب الطاقة. بناءً عليه، تم القيام بالعديد من الجهود من أجل تطوير عقاقير لمعالجة الآليات الشاذة.

نتيجة لهذه الجهود تم تطوير عقاقير مثل ريمونابانت (سانوفي-أفينتيس)، سيبوترامين (أبيوت)، كونتراف (تاكيدا)، وأورليستات (روتش)، لكنها تعاني من مساوئ تتمثل بتأثيرات سلبية خطيرة أو تأثيرات مضادة للسمنة ضعيفة جداً. على سبيل المثال، وفقاً للتقارير، أظهر ريمونابانت تأثيراً جانبياً يتمثل باضطراب النظام العصبي المركزي، وأظهر سيبوترامين وكونتراف تأثيرات جانبية على النظام القلبي الوعائي، وأظهر أورليستات فقدان حوالي 4 كغ من الوزن فقط عند استعماله لمدة سنة واحدة. وفقاً لذلك، لم يكن هنالك عوامل علاجية للسمنة يمكن وصفها بشكل آمن لمرضى السمنة.

ولقد تم القيام بالعديد من الدراسات الشاملة لتطوير عوامل علاجية جديدة للسمنة قادرة على حل مشاكل العقاقير التقليدية المضادة للسمنة. فلقد لاقى مشتقات الغلوكاغون مؤخراً غالب الاهتمام. حيث ينتج الغلوكاغون بواسطة البنكرياس حين انخفاض مستويات الغلوكوز في الدم نتيجة لأدوية أو اضطرابات

30

- أخرى، أو عوز هرمون أو إنزيم. حيث أن الغلوكاغون يحرض تحلل الغليكوجين في الكبد، ويسهل تحرر الغلوكوز لرفع مستويات غلوكوز الدم إلى مدى طبيعي. فبالإضافة إلى تأثير زيادة مستويات غلوكوز الدم، يقوم الغلوكاغون بكبح الشهية وينشط ليباز الخلايا الشحمية الحساس للهرمون من أجل تسهيل تحلل الشحم، وبذلك يظهر تأثيراً مضاداً للسمنة. مع ذلك، فقد قيّد استخدام الغلوكاغون كعامل علاجية بسبب قابليته المتدنية للانحلال وخاصة أنه يترسب عند درجة حموضة pH حيادية.
- 5 إن أحد مشتقات الغلوكاغون، ببتيدي-1 الشبيه بالغلوكاغون (GLP-1)، قيد التطوير كعامل علاجي لمعالجة فرط السكر في الدم لدى مرضى يعانون من السكري. يملك GLP-1 وظائف حث تخليق وإفراز الأنسولين، تثبيط إفراز الغلوكاغون، إبطاء الإفراغ المعوي، زيادة الاستفادة من الغلوكوز، وتثبيط امتصاص الطعام.
- 10 كما سجل أيضاً أن الإكسيندين-4، المحضر من سم العظاءة ويملك تجانس حمض أميني من حوالي 50% مع GLP-1، يقوم بتنشيط مستقبلات GLP-1، وبذلك يخفض فرط السكر في الدم لدى المرضية اللذين يعانون من السكري. من جهة أخرى، فقد سجل أن العقاقير المضادة للسمنة التي تحتوي GLP-1 تظهر تأثيرات جانبية كالإقياء والغثيان.
- بالتالي، كبديل عن GLP-1، تم تركيز اهتمام كبير على أوكسينتومودولين، الذي يمكن أن يرتبط مع كلا مستقبلتي الببتيدين، GLP-1 وغلوكاغون. إن أوكسينتومودولين عبارة عن ببتيدي محضر من سليف غلوكاغون، سابق غلوكاغون، ويملك وظائف تثبيط امتصاص الطعام وتحسين تشبع GLP-1، ويملك نشاطاً حالاً للشحم مثل الغلوكاغون، مما يزيد من فاعليته في العلاج المضاد للسمنة.
- 15 رغم ذلك، يعاني أوكسينتومودولين أو مشتقاته من معوقات خطيرة من حيث أنه يجب إعطاء كمية مفرطة من العقار يومياً من أجل معالجة السمنة لأنها تملك فاعلية منخفضة ونصف عمر قصير في الجسم الحي.
- 20 إضافة إلى ذلك، عند وجود كلا نشاطي GLP-1 والغلوكاغون في ببتيدي واحد، تصبح نسبة نشاطهما ثابتة، وبالتالي يكون من الصعب استخدام ناهضة مزدوجة بعدة نسب. وفقاً لذلك، فإن علاجاً مشتركاً قادراً على استخدام نسب نشاط عديدة عن طريق تعديل محتويات GLP-1 والغلوكاغون، قد يكون أكثر فعالية.
- 25 من جهة أخرى، من أجل العلاج المشترك، يلزم تحسين الخواص الفيزيائية للغلوكاغون، الذي يتراكم عند درجة حموضة حيادية ويترسب مع الزمن، مظهراً بالتالي قابلية انحلال منخفضة.
- بموجب هذه الظروف، قام المخترعون الحاليون بتطوير مشتقات غلوكاغون مع تعديلات جزئية على متواليات الحمض الأميني الخاصة بالغلوكاغون من أجل تحسين التأثيرات العلاجية للغلوكاغون على نقص السكر في الدم والسمنة عن طريق تحسين الخواص الفيزيائية للغلوكاغون، ولقد اكتشفوا أن مشتقات

الغلوكاغون هذه تملك قابلية انحلال أفضل واستقراراً أعلى عند درجة حموضة حيادية، متضمنين بذلك الاختراع الحالي.

الكشف

5

المشكلة التقنية

إن أحد أهداف الاختراع الحالي هو تقديم مشتق غلوكاغون جديد بخواص فيزيائية محسنة. وهدف آخر من الاختراع الحالي هو تقديم تركيبة للوقاية من أو معالجة نقص السكر في الدم تحتوي مشتق الغلوكاغون كمكون نشط.

10

كذلك من أهداف الاختراع الحالي تقديم تركيبة للوقاية من أو معالجة السمنة وتحتوي مشتق الغلوكاغون كمكون نشط.

الحل التقني

من أجل تحقيق الأهداف السابقة، في أحد الجوانب، يقدم الاختراع الحالي مشتق غلوكاغون جديد يتضمن متواليات الحمض الأميني من الصيغة العامة 1 التالية ويملك نقطة تساوي كهربية (pI)، التي لا تشابه، أي مختلفة عن، الخاصة بالغلوكاغون الأصلي:

15

X1-X2-QGTF-X7-SDYS-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-
X21-F-X23-X24-W-L-X27-X28-T

(الصيغة العامة 1)

حيث أنه، في الصيغة العامة 1،

20

يكون X1 عبارة عن هيسثيدين، ديس أمينو-هيسثيدين، N-ثنائي ميثيل-هيسثيدين، حمض β -هيدروكسي إيميدازو بروبيونيك، حمض 4-إيميدازو أسيتيك، حمض β -كربوكسي إيميدازو بروبيونيك، تريبتوفان، تيروزين، أو محذوف؛

يكون X2 عبارة عن حمض α -ميثيل-غلوتاميك، حمض أمينو آيزو بيوتيريك (Aib)، D-آلانين، غليسين، سار (N-ميثيل غليسين) سيرين، أو D-سيرين؛

X7 عبارة عن ثيرونين أو فالين؛

25

X12 عبارة عن ليزين أو سيستئين؛

X13 عبارة عن تيروزين أو سيستئين؛

X14 عبارة عن ليوسين أو سيستئين؛

X15 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، أو سيستئين؛

X16 عبارة عن حمض غلوتاميك، حمض أسبارتيك، سيرين، حمض α -ميثيل-غلوتاميك، أو سيستئين؛

X17 عبارة عن حمض أسبارتيك، غلوتامين، حمض غلوتاميك، ليزين، أرجينين، سيرين، فالين، أو سيستئين؛

X18 عبارة عن حمض أسبارتيك، غلوتامين، حمض غلوتاميك، أرجينين، أو سيستئين؛

X19 عبارة عن ألانين أو سيستئين؛

5 X20 عبارة عن ليزين، حمض غلوتاميك، غلوتامين، حمض أسبارتيك، ليزين، أو سيستئين؛

X21 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، فالين، أو سيستئين؛

X23 عبارة عن فالين أو أرجينين؛

X24 عبارة عن فالين، ليوسين، غلوتامين، أو أرجينين؛

X27 عبارة عن أيزوليوسين أو ميثيونين؛ و

10 X28 عبارة عن أرجينين أو أسباراجين

(شريطة أنه عندما تكون متوالية الحمض الأميني من الصيغة العامة 1 مطابقة لرقم تعريف متوالية: 1، يتم استبعادها).

يتضمن مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي ببتيداً، مشتق ببتيد، أو محاكي ببتيد، يملك خواص فيزيائية محسنة بامتلاكه لـ pl مختلفة عن الخاصة بالغلوكاغون الأصلي عن طريق تعديل جزء من الحمض (الأحماض) الأميني الخاص بالغلوكاغون الأصلي.

15 كما استخدم هنا، يشير المصطلح "غلوكاغون أصلي" إلى الغلوكاغون البشري الأصلي الذي يملك المتوالية

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

20 (رقم تعريف متوالية: 1)

بالإشارة إلى المتوالية من الصيغة العامة 1 وفقاً للاختراع الحالي، تبدأ الأحماض الأمينية من النهاية-N على اليسار إلى النهاية-C على اليمين وفقاً للطريقة التقليدية من الوصف. وفقاً لذلك، عند الإشارة إلى "الموقع" من أي ثمالة محددة في متوالية الصيغة العامة 1، يجب تفسير هذا بالطريقة نفسها كما عند الإشارة إلى أي موقع في الغلوكاغون الأصلي أو جزيئات أخرى.

25 خلال الوصف الكامل للاختراع الحالي، يتم استخدام ليس فقط الرموز المكونة من حرف أو ثلاثة أحرف التقليدية للأحماض الأمينية التي تظهر بشكل طبيعي، وإنما أيضاً الرموز التي تتكون من ثلاثة أحرف المسموح بها عموماً للأحماض الأمينية الأخرى، مثل حمض α -أمينو أيزو بيوتيريك (Aib)، سار(N)-ميثيل غليسرين)، وحمض α -ميثيل-غلوتاميك.

إضافةً إلى ذلك، يتم هنا اختصار الأحماض الأمينية المذكورة وفقاً لقوانين مصطلحات IUPAC-IUB كما يلي:

	أرجينين R؛	A؛	ألانين
	حمض أسبارتيك D؛	N؛	أسبارجين
	حمض غلوتاميك E؛	C؛	سيسنتين
	جليسين G؛	Q؛	غلوتامين
5	آيزولوسين I؛	H؛	هيسثيدين
	ليزين K؛	L؛	لوسين
	فينيل ألانين F؛	M؛	ميثيونين
	سيرين S؛	P؛	برولين
	تريبتوفان W؛	T؛	ثريونين
10	وفالين V.	Y؛	تيروزين

- كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "بيتيد" إلى مركب من حمضين أمينيين اثنين أو أكثر أصليين أو غير أصليين أو مشتقات الحمض الأميني مثل أحماض α -أمينية مرتبطة برابط بيتيد. كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "مشتق غلوكاغون" إلى بيتيد يتضمن متواليات من الصيغة العامة 1 أو مشتق منه، نظير، أو منتج معدل منه. يتضمن البيتيد وفقاً للاختراع الحالي داعمات بيتيد، التي تملك تغير في pi مقارنةً بـغلوكاغون أصلي من خلال تعديل جزء من الحمض (الأحماض) الأميني لـغلوكاغون على شكل استبدال، إلخ. في تجسيد نموذجي وفقاً للاختراع الحالي، يملك مشتق الغلوكاغون نقطة تساوي كهربية مختلفة عن ذلك الغلوكاغون الأصلي حيث تحتفظ بنشاط مستقبل غلوكاغون. في تجسيد نموذجي خاص وفقاً للاختراع الحالي، يشير مشتق الغلوكاغون إلى بيتيد مع قابلية انحلال محسنة للغلوكاغون الأصلي عند درجة حموضة فيزيولوجية أثناء الحفاظ على نشاط مستقبل الغلوكاغون.
- كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح " pi " أو "نقطة تساوي كهربية" إلى قيمة درجة الحموضة التي فيها جزيء ضخم مثل بولي بيتيد لا يملك شحنة صافية (0). في حالة بولي بيتيد مع مختلف المجموعات الفعالة المشحونة، تكون الشحنة الصافية لإجمالي البولي بيتيد هي "0" عند نقطة حيث تكون قيمة درجة الحموضة هي نفسها كالـ pi . ستكون الشحنة الصافية للبولي بيتيد عند درجة حموضة أعلى من pi سلبية بينما ستكون الشحنة الصافية للبولي بيتيد عند درجة حموضة أدنى من pi إيجابية.
- يمكن قياس قيم الـ pi أو تقديرها من خلال طريقة تقليدية مستخدمة في المجال. على سبيل المثال، يمكن قياس قيم الـ pi على جل انحدار درجة حموضة جامدة يتألف من بولي أكريلاميد، نشاء، أو أغاروز من خلال رحلان كهربائي متساوي كهربية، أو، على سبيل المثال، يمكن تقديره من متواليات حمض أميني باستخدام أداة pi/MW (http://expasy.org/tools/pi_tool.html; Gasteiger et al., 2003) في خادم ExPASy.

- في تجسيد خاص وفقاً للاختراع الحالي، يحيط مشتق الغلوكاغون الذي يحتوي متواليته حمض أميني من الصيغة العامة 1 بأي ببتيد الذي يتم تحضيره من خلال الاستبدال، بالإضافة، الحذف، أو تعديل نقل مسبق (مثلاً، إضافة ميثيل، إضافة أسيل، إضافة يوبيكويتين، أو ربط تساهمي داخل الجزيء) للحمض (الأحماض) الأميني في متواليته الحمض الأميني للغلوكاغون الأصلي المتمثل برقم تعريف متواليته: 1،
- 5 حيث يثبت قابلية انحلال محسنة وفقاً لدرجة الحموضة من محلول بسبب اختلاف pi الخاص به من غلوكاغون أصلي أثناء الحفاظ على منشطات مستقبل الغلوكاغون كما هي، وبذلك يكون محسناً في استقرار كيميائي في الجسم الحي.
- أثناء استبدال أو إضافة الأحماض الأمينية، يمكن استخدام ليس فقط الـ 20 حمض أميني الموجود بشكل مشترك في البروتين البشري، وإنما أيضاً حدوث شاذ أو غير طبيعي للأحماض الأمينية والمشتقات منها.
- 10 يمكن أن تتضمن المصادر التجارية للأحماض الأمينية الشاذة Sigma-Aldrich, ChemPep Inc., Genzyme Pharmaceuticals، إلخ. يمكن تخليق الببتيدات التي تتضمن هذه الأحماض الأمينية ومتواليات الببتيد الشاذة وشرائها من المزودين التجاريين، مثلاً، American Peptide Company، Bachem (USA) أو Anygen (Korea). يمكن الحصول على مشتقات الحمض الأميني، مثلاً ديس أمينو-هستيدين، حمض β -هيدروكسي أميدو بروبينيك، حمض 4-إيميدازوأسيتيك، أو حمض β -
- 15 كربوكسي إيميدازو بروبينيك، بالطريقة نفسها.
- بما أن للغلوكاغون درجة حموضة من حوالي 7، فإنه يكون غير قابل للحل في محلول يتسم بدرجة حموضة من 6 إلى 8 ويميل إلى الترسب عند درجة حموضة محايدة. في محلول مائي مع درجة حموضة من 3 أو أدنى، يتم إذابة الغلوكاغون في المرحلة الأولية لكنه يترسب ضمن ساعة واحدة من خلال تشكيل جل. بما أن الغلوكاغون المهلم يتألف بشكل رئيسي من لييفات β -ورقة، سيكون إعطاء
- 20 الغلوكاغون المترسب بالتالي عبر إبرة حقن أو الحقن داخل الأوردة عبارة عن كتلة من الأوعية الدموية، وبالتالي ليس مناسباً للاستخدام كعامل حقن. من أجل تأخير عملية الترسب، يتم استخدام الصيغ الحمضية (بدرجة حموضة من 2 إلى 4) بشكل مشترك، ومن خلال القيام بذلك، يمكن الحفاظ على الغلوكاغون في حالة غير متكتلة نسبياً لفترة قصيرة من الوقت. ومع ذلك، يمكن أن يشكل الغلوكاغون لييفات بشكل سريع جداً عند درجة حموضة منخفضة، وبالتالي يجب حقن الصيغ الحمضية هذه عند
- 25 الترسب.
- من المعروف بشكل واسع في المجال أنه يمكن أن تختلف قابلية الانحلال، النشاط، واستقرار البروتين في المحلول وفقاً pi (Shaw, K. L. et al., Protein Science 10, pp 1206-1215,) (2001).
- وهكذا، طور المخترعون الحاليون مشتقات غلوكاغون ذات تأثيرات استقرار ووظيفية مديدة من خلال
- 30 تعديل متواليته الغلوكاغون الأصلي، وبذلك تبديل pi الخاص به. تتميز مشتقات الغلوكاغون وفقاً

للاختراع الحالي، بامتلاكها PI معدل مقارنةً بجلوكاغون أصلي، بأنها تعمل على تحسين قابلية الانحلال والاستقرار وفقاً لدرجة حموضة محلول معين، مقارنةً بالجلوكاغون الأصلي.

في تجسيد خاص، وفقاً للاختراع الحالي، يمكن أن يكون مشتق الجلوكاغون عبارة عن ببتيد الذي يكون فيه، في متوالية الحمض الأميني من الصيغة العامة 1،

5 X1 عبارة عن هستيدين أو تريبتوفان، تيروسين، أو يتم حذفه؛

X2 عبارة عن سيرين أو حمض أمينو آيزو بيوتريك (Aib)؛

X7 عبارة عن ثريونين أو فالين؛

X12 عبارة عن ليزين أو سيستئين؛

X13 عبارة عن تيروسين أو سيستئين؛

10 X14 عبارة عن ليوسين أو سيستئين؛

X15 عبارة عن حمض أسبارتيك أو سيستئين؛

X16 عبارة عن حمض غلوتاميك، حمض أسبارتيك، سيرين، أو سيستئين؛

X17 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، ليزين، أرجينين، فالين، أو سيستئين؛

X18 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، أرجينين، فالين، أو سيستئين؛

15 X19 عبارة عن ألانين أو سيستئين؛

X20 عبارة عن ليزين، حمض غلوتاميك، غلوتامين، حمض أسبارتيك، ليزين، أو سيستئين؛

X21 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، فالين، أو سيستئين؛

X23 عبارة عن فالين أو أرجينين؛

X24 عبارة عن فالين، لوسين، أو غلوتامين؛

20 X27 عبارة عن آيزو لوسين أو ميثيونين؛ و

X28 عبارة عن أرجينين أو أسبارجين

(شريطة أنه عندما تكون متوالية الحمض الأميني من الصيغة العامة 1 مطابقة لرقم تعريف متوالية: 1، يتم استبعادها).

بشكل مفضل أكثر، يمكن أن يكون مشتق الجلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن ببتيد يتضمن أي

25 متوالية حمض أميني واحدة فيما بين متواليات الحمض الأميني المتمثلة بأرقام تعريف المتوالية: 2 إلى

34.

يمكن تحضير الببتيد الذي يتضمن مشتق الجلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي من خلال طريقة تخليق

قياسية، نظام اعتصار مأشوب، أو أي طريقة أخرى في المجال. وفقاً لذلك، يمكن تخليق نظير

الجلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي من خلال العديد من الطرق التي تتضمن الطرق الموصوفة أدناه:

1

- (أ) طريقة تخليق ببتيد من خلال طريقة طور صلب أو طور سائل تدريجياً أو من خلال تجميع شذفة، متبوعة بعزل وتصفية منتج الببتيد النهائي؛ أو
- (ب) طريقة اعتصار بناء حمض نووي يرمز بببتيد في خلية مضيفة واسترداد منتج الاعتصار من مستتبت الخلية المضيفة؛ أو
- 5 (ج) طريقة تأدية اعتصار حر الخلية في مختبر لبناء حمض نووي يرمز بببتيد ويعمل على استرداد منتج الاعتصار منه؛ أو
- (د) طريقة للحصول على شذفات ببتيد من خلال أي توليفة من الطرائق (أ)، (ب)، و(ج)، الحصول على الببتيد من خلال ربط شذفات الببتيد، ومن ثم استرداد الببتيد.
- في جانب نموذجي وفقاً للاختراع الحالي، تم تأكيد أن مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي يملك اختلاف pi مقارنةً بغلوكاغون (انظر الجدول 1). كنتيجة لذلك، لقد حسن مشتق الغلوكاغون وفقاً
- 10 للاختراع الحالي قابلية انحلال واستقرار أعلى وفقاً لدرجة الحموضة لمحلول معطى، مقارنةً بغلوكاغون أصلي. ووفقاً لذلك، يمكن أن يزيد مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي استجابة المريض عند استخدامه كعامل نقص السكر في الدم ويكون كذلك ملائماً للإعطاء المدمج الذي يجب إعطاؤه بالاشتراك مع عوامل مضادة للسمنة أخرى، وبالتالي يمكن أن يُستخدم بفعالية للوقاية ولمعالجة نقص
- 15 السكر في الدم والسمنة.
- وفي هذا الصدد، يمكن أن يزود مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي اختيار علاج بديل من حيث نقص السكر في الدم، السمنة، أو أمراض مرتبطة بذلك.
- على سبيل المثال، يكون مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن هرمون متحكم باستجابة أنسولين أساسي، كما يمكن استخدامه بفعالية لمعالجة نقص السكر في الدم خطير لدى مرضى مصابين
- 20 بالسكري.
- إضافةً إلى ذلك، يمكن استخدام مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي كعقار صيدلاني ليس فقط لمنع زيادة وزن الجسم، تعزيز نقص وزن الجسم، تقليل الوزن الزائد، والسمنة المتضمنة سمنة مرضية (مثلاً، من خلال التحكم بالشهية، الابتلاع، امتصاص الطعام، امتصاص السعرات الحرارية، و/أو استهلاك الطاقة)، وإنما أيضاً لمعالجة التهاب مرتبط بالسمنة، مرض مرارة مرتبط بالسمنة، وتوقف التنفس أثناء
- 25 النوم الناجم عن السمنة، ولكنه ليس محصوراً أيضاً، ويمكن استخدامه لمعالجة المرض المرتبط أو الشروط الصحية من ذلك. يمكن استخدام مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي أيضاً لمعالجة الحالات الصحية التي ترتبط بالسمنة، كالمتلازمة الأيضية، ضغط الدم المرتفع، عسر شحميات الدم الناجم عن تصلب الشرايين، تصلب الشرايين، داء اخضرار الشرايين، مرض القلب التاجي، السكتات، إلخ. مع ذلك، يمكن أن تكون تأثيرات مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي متوسطة كلياً أو جزئياً من
- 30 خلال التأثيرات المرتبطة بوزن الجسم الموصوفة أعلاه أو يمكن أن تكون مستقلة بنفسها.

- في الوقت نفسه، يؤثر تحسين العلاج على مشتق الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي، يمكن تعديل مشتق الغلوكاغون باستخدام التقنيات النموذجية في المجال، وتتضمن تعديل بواسطة بوليمرات مثل غليكول بولي إيثيلين (PEG) وسلاسل السكر، أو انصهار بواسطة ألبومين، ترانسفيرين، حمض دهني، وغلوبولين مناعي، إلخ. على سبيل المثال، يمكن إرفاق سلسلة جانبية من الحمض الدهني واحدة على الأقل داخل مركبات الاختراع الحالي ببوليمر من أجل زيادة قابلية انحلال و/أو نصف أعمار في الجسم الحي، و/أو ازدياد التوافر البيولوجي من ذلك. تعد هذه التعديلات معروفة لتقليل تصفية البروتينات والبيبتيدات العلاجية.
- بالنسبة لهذه البوليمرات، تكون البوليمرات القابلة للحل (متقابلة الزمر أو الأليفة للماء)، غير السمية، والخاملة صيدلانياً مناسبة، وبشكل مفضل، يمكن أن تتضمن PEG، بوليمرات متجانسة أو بوليمرات مشتركة من PEG، بوليمرات مستبدلة أحادية الميثيل (mPEG)، وأحماض أمينية متعددة مثل بولي-ليزين، بولي-حمض أسبارتيك، وحمض بولي-غلوتاميك.
- 10 تنتمي أيضاً الأشكال المختلفة لمشتق الغلوكاغون كما تم وصفها مسبقاً إلى مجال الاختراع الحالي. في جانب آخر، يوفر الاختراع الحالي بولي نوكلويد الذي يرمز مشتقات الغلوكاغون الموصوفة مسبقاً. يشير المصطلح "تجانس"، كما هو مستخدم هنا للبولي نوكلويد، إلى درجة التشابه لمتوالية حمض أميني من نوع بري و متوالية حمض نووي من نوع بري، ويتضمن متوالية جينية أي 75% أو أكبر، بفضل 85% أو أكبر، يفضل أكثر 90% أو أكبر، وحتى يفضل أكثر 95% أو أكبر مطابقة لمتوالية البولي نوكلويد بترميز مشتقات الغلوكاغون. يمكن إتمام تقييم التجانس بالعين المجردة أو باستخدام برنامج متاح تجارياً. باستخدام برنامج متاح تجارياً، يمكن التعبير عن التجانس بين متوالتين أو أكثر كنسبة مئوية (%)، ويمكن تقدير التجانس (%) بين المتوالات المتجاورة. يمكن إدخال البولي نوكلويد الذي يرمز مشتقات الغلوكاغون إلى ناقل واعتصارها للحصول على كمية كبيرة من مشتقات الغلوكاغون.
- 20 بالنسبة لاعتصارات التأسيس هذه، يتم بشكل عام إدخال البولي نوكلويدات وفقاً للاختراع الحالي إلى ناقلات مناسبة لإنشاء ناقلات قريبة أو ناقلات مأسوية تحتوي هذه البولي نوكلويدات، كما تخص هذه الناقلات هدف الاختراع الحالي.
- كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "ناقل مأسوب" إلى بناء DNA يتضمن متوالية بولي نوكلويد الذي يرمز ببتيد مستهدف، الذي يرتبط بشكل قابل للتشغيل بمتوالية تنظيمية مناسبة لتمكين اعتصار الببتيد المستهدف، مثلاً، مشتق غلوكاغون، في خلية مضيفة. تتضمن المتوالية التنظيمية معزز قادر على البدء بالاستسناخ، أي متوالية مشغل بالنسبة لتنظيم الاستسناخ، متوالية ترمز نطاق ربط ريباسة mRNA مناسب، و متوالية تنظم نتيجة الاستسناخ والنقل. يمكن نسخ الناقل المأسوب، بعد تحويله إلى خلية مضيفة مناسبة، أو يكون ذو وظيفة بغض النظر عن الجينوم المضيف، أو يمكن دمجها إلى الجينوم المضيف نفسه.
- 30

لا يمكن أن يكون الناقل المأشوب المستخدم في الاختراع الحالي بشكلٍ محصوراً طالما أن الناقل يمكن تكراره في الخلية المضيفة، ويمكن إنشاؤه باستخدام أي ناقل معروف في المجال. يمكن أن تتضمن أمثلة الناقل بلازميدات، كوزميدات، فيروسات، وعاثيات طبيعية أو مأشوبة. على سبيل المثال، كناقل عاثية أو ناقل كوزميد، يمكن استخدام pWE15، M13، MBL3، MBL4، IXII، ASHII، APII، t10، t11، Charon4A، Charon21A، إلخ؛ وكناقل بلازميد، يمكن استخدام تلك التي تعتمد على pBR، pUC، pBluescriptII، pGEM، pTZ، pCL، pET، إلخ. لا تكون الناقلات التي يمكن استخدامها في الاختراع الحالي محصورة بشكلٍ محدد وإنما يمكن استخدام أي ناقل اعتصار معروف.

يتم استخدام الناقل المأشوب من أجل تحويل خلية مضيفة لإنتاج مشتقات غلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي. إضافةً إلى ذلك، يمكن استخدام الخلايا المحولة هذه، كجزء من الاختراع الحالي، لتضخيم شذافات الحمض النووي والناقلات، أو يمكن أن تكون عبارة عن خلايا مستتبّة أو خطوط خلية في الإنتاج المأشوب لمشتقات الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي.

كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "تحويل" إلى عملية إدخال ناقل مأشوب يتضمن بولي نوكليويتيد الذي يرمز بروتين مستهدف إلى خلية مضيفة، وبهذه الطريقة تمكين اعتصار البولي نوكليويتيد الذي تم ترميزه من خلال البروتين في الخلية المضيفة. بالنسبة للبولي نوكليويتيد المحول، فإنه لا يهم ما إذا كان يتم إدخاله في كروموسوم خلية مضيفة ووضعه فيه أو وضعه خارج الكروموسوم، طالما أنه يمكن اعتصاره في الخلية المضيفة، ويتم تضمين كلتا الحالتين.

إضافةً إلى ذلك، يتضمن البولي نوكليويتيد DNA و RNA حيث يرمز كل منها البروتين المستهدف. يمكن إدخال البولي نوكليويتيد في أي شكل بقدر ما يمكن إدخاله إلى خلية مضيفة ويعتصر فيه. على سبيل المثال، يمكن إدخال البولي نوكليويتيد إلى خلية مضيفة على شكل علبية اعتصار. يمكن أن تتضمن علبية الاعتصار بشكل تقليدي معزز مرتبط بشكل قابل للتشغيل بالبولي نوكليويتيد، إشارة إنهاء استنساخ، نطاق ربط ريباسة، وإشارة إنهاء نقل. يمكن أن تكون علبية الاعتصار على شكل ناقل اعتصار قابل للتضاعف ذاتياً. إضافةً إلى ذلك، يمكن إدخال البولي نوكليويتيد إلى خلية مضيفة كما يمكن ربطه بشكل قابل للتشغيل بمتواليّة أساسية لاعتصاره في الخلية المضيفة، ولكن دون الحد منه.

إضافةً إلى ذلك، كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "مرتبط بشكل قابل للتشغيل" إلى اتصال فعال بين متواليّة معزز، حيث تبدأ وتتوسط استنساخ البولي نوكليويتيد الذي يرمز البروتين المستهدف وفقاً للاختراع الحالي، ومتواليّة الجين السابقة.

قد لا يكون مضيف مناسب التي يجب استخدامها في الاختراع الحالي محصوراً بشكلٍ محدد طالما بإمكانه أن يعتصر البولي نوكليويتيد وفقاً للاختراع الحالي. يمكن أن تتضمن أمثلة المضيف المناسب بكتريا تنتمي إلى إشريكية الجنس مثل بكتريا E. coli، تنتمي إلى جنس العصوية مثل العصوية الرقيقة، بكتريا تنتمي إلى زائفة الجنس مثل بوتيدا زائفة، خمائر مثل باستوريس بيشيا، السيكرأ الجعوية،

والسيكراء البشرية، خلايا الحشرات مثل (*Spodoptera frugiperda* (Sf9)، خلايا حيوانية مثل CHO، COS، وBSC.

في جانب آخر، يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية لوقاية أو معالجة نقص السكر في الدم أو السمعة التي تحتوي مشتقات الجلوكاغون.

5 كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "وقاية" إلى أي عمل ناتج عن كبت أو إعاقة بداية السمعة من خلال إعطاء مشتقات الجلوكاغون أو التركيبة الصيدلانية، ويشير المصطلح "معالجة" إلى أي عمل ناتج عن تحسين أعراض السمعة أو التبديل المفيد من خلال إعطاء مشتقات الجلوكاغون أو التركيبة الصيدلية.

كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "إعطاء" إلى إدخال مادة محددة إلى مريض بأسلوب مناسب، ويمكن إعطاء التركيبة عبر المسارات المشتركة طالما أن التركيبة يمكنها الوصول إلى نسيج مستهدف. 10 فعلى سبيل المثال، يتم إجراء الإعطاء داخل الوريد، داخل الوريد، الحقن العضلي، تحت الجلد، بين طبقات البشرة، عن طريق الفم، موضعياً، داخل الأنف، داخل الوريد الرئوي، عن طريق الشرج، إلخ.

كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "نقص السكر في الدم" إلى عارضة حادة لمرض السكري، التي تكون فيها مستويات جلوكوز الدم أدنى من تلك التي لدى الناس العاديين، وبشكل عام، يشير إلى حالة 15 عندما تكون مستويات جلوكوز الدم 50 ملغ/ديسي لتر (dl) أو أقل. يتسبب نقص السكر في الدم بشكل متكرر عندما يكون شخص ما يتناول عامل نقص السكر في الدم عن طريق الفم قد أكل أقل من المعتاد أو قام بأنشطة أو ممارسة أكثر من المعتاد. إضافةً إلى ذلك، قد يحدث نقص السكر في الدم بسبب استخدام عقاقير انخفاض مستوى الجلوكوز، أمراض جسدية شديدة، ونقص الهرمون مثل هرمونات القشرية الكظرية والجلوكاغون، ورم في البنكرياس المنتج للأنسولين، ومتلازمة المناعة الذاتية للأنسولين، مرضى استئصال المعدة، والخطأ الطبيعي من اضطراب استقلاب الكربوهيدرات، إلخ. 20

تتضمن أعراض نقص السكر في الدم ضعف، ارتجاف، جلد شاحب، عرق بارد، دوخة، اهتياج، قلق، خفقان القلب، المعدة الفارغة، الصداع، والتعب، إلخ. في حال استمرار نقص السكر في الدم، قد يؤدي إلى التشنج أو النوبة، ويمكن أن يسبب صدمة وبالتالي الإغماء.

كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "سمعة" إلى حالة طبية تتسم بفرط في الدهون في الجسم، وعندما يتم تشخيص شخص ما يملك مؤشر كتلة جسم (BMI؛ كتلة الجسم (كغ) مقسم على مربع ارتفاع الجسم (م)) من 25 أو أعلى على أنه يملك سمعة. تحدث السمعة بشكل عام تبعاً لعدم التوازن في الطاقة طويل الأمد الذي يتجاوز فيه امتصاص الطاقة صرف الطاقة. تكون السمعة عبارة عن مرض استقلابي يؤثر على كامل الجسم، يزيد من خطورة مرض السكري، فرط الدهون في الدم، الاختلال الوظيفي الجنسي، التهاب المفاصل، ومرض جهاز الدوران، وفي بعض الحالات، يرتبط أيضاً مع حدوث السرطانات. 25

- قد تحتوي التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي على حامل مقبول صيدلانياً، سواغ، أو مخفف. كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "مقبول صيدلانياً" إلى الخواص التي تملك كمية كافية لتبدي تأثير علاجي ولا تسبب تأثيرات معاكسة، وقد يتم تحديدها بسهولة بواسطة ذو المهارة في المجال بناءً على العوامل المعروفة جيداً في المجال الطبي، مثل نوع المرض، العمر، وزن الجسم، الحالات الصحية، الجنس، حساسية المريض للعقار، مسلك الإعطاء، طريقة الإعطاء، تكرار الإعطاء، مدة العلاج، العقار الذي سيتم خلطه أو إعطائه بنفس الوقت في توليفة، إلخ.
- 5 قد تحتوي التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي التي تحتوي على مشتق الغلوكاغون من الاختراع الحالي بشكل إضافي على حامل مقبول صيدلانياً. قد يتضمن الحامل المقبول صيدلانياً، من أجل الإعطاء الفموي، رابط، مزلق، مفتت، سواغ، عامل مذوب، مشتت، عامل مثبت، عامل معلق، عامل ملون، عامل منكه، إلخ؛ من أجل عمليات الحقن، عامل دارئ، عامل حافظ، مسكن ألم، عامل مذوب، عامل مساوي للتوتر، عامل مثبت، إلخ، التي قد يتم دمجها لكي يتم استخدامها؛ ومن أجل الإعطاءات الموضوعية، أساس، سواغ، مزلق، عامل حافظ، إلخ، على الرغم من أنه غير مقتصر عليهم.
- 10 قد يتم تحضير نوع المستحضر من التركيبة وفقاً للاختراع الحالي بشكل متنوع عن طريق دمج مع حامل مقبول صيدلانياً كما تم وصفه سابقاً. على سبيل المثال، من أجل الإعطاء الفموي، قد يتم صنع التركيبة بشكل حبوب، أقراص، كبسولات، أكاسير، معلقات، شراب، رقاقت، إلخ. من أجل الحقن، قد تتم صياغة التركيبة بداخل أمبولات وحيدة الجرعة أو حاويات متعددة الجرعة. قد تتم أيضاً صياغة التركيبة بداخل محاليل، معلقات، حبوب، كبسولات، ومستحضرات إطلاق مستديم.
- 15 وفي الوقت نفسه، قد تتضمن أمثلة عن حوامل، سواغات، ومخففات مناسبة لاكتوز، ديكستروز، سكروز، سوربيتول، مانيتول، زيليتول، إريثريتول، مالتيتول، نشاء، مطاطا الأكاسيا، ألجينات، جيلاتين، فوسفات الكالسيوم، سيليكات الكالسيوم، سيلولوز، سيلولوز الميثيل، سيلولوز الميكروكريستالين، بولي فاينيل بيروليدون، ماء، هيدروكسي بنزوات الميثيل، هيدروكسي بنزوات البروبيل، طلق، ستيارات المغنيزيوم، زيت معدني، إلخ. إضافةً إلى ذلك، قد تحتوي التركيبة بشكل إضافي على حشوة، مضاد تجلط، مزلق، مرطب، عامل منكه، حافظ، إلخ.
- 20 إضافةً إلى ذلك، قد يتم تحضير التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي بأي نوع مستحضر مختار من المجموعة المكونة من، أقراص، حبوب، مساحيق، حبيبات، كبسولات، معلقات، دواء سائل للاستخدام الداخلي، مستحلبات، شراب، محاليل حقن معقمة، مذيبات غير مائية، مستحضرات مجفدة، وتحاميل.
- 25 إضافةً إلى ذلك، قد تتم صياغة التركيبة بشكل جرعة واحدة مناسبة لجسم المريض، وبشكل مفضل تتم صياغتها كمحضر مفيد لعقاقير الببتيد وفقاً للطريقة النموذجية في المجال الصيدلاني من أجل أن يتم إعطائها عن طريق مسلك فموي أو حقناً، مثل عن طريق الجلد، وريدياً، داخل العضلات داخل الشرايين، داخل النقي، داخل القناة الفقرية، داخل البطين، رئوياً، تحت الجلد، داخل الصفاق، داخل
- 30

الأنف، داخل المعدة، موضعياً، تحت اللسان، عن طريق المهبل، أو عن طريق الشرج، لكن لا تقتصر عليهم.

إضافةً إلى ذلك، قد يتم استخدام مشتق الغلوكاغون عن طريق مزجه مع عدة حوامل مقبولة صيدلانياً مثل سالين فيزيولوجي أو مذيبيات عضوية. من أجل زيادة الثبات أو الماصية، قد يتم استخدام كربوهيدرات مثل الغلوكوز، السكروز، أو الديكستران، مضادات التأكسد مثل حمض الأسكوربيك أو الغلوتاثيون، عوامل خالبة، بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض، أو مثبتات أخرى.

يتم تحديد جرعة الإعطاء وتكرار التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي بواسطة نوع المقوم (المقومات) النشطة، سويةً مع عوامل مختلفة مثل المرض الذي ستم معالجته، مسلك الإعطاء، عمر المريض، الجنس، ووزن الجسم، وشدة المرض.

10 قد يتم إعطاء الجرعة الفعالة الكلية من تركيبة الاختراع الحالي إلى مريض ما بجرعة واحدة، أو قد يتم إعطاؤها على مدى فترة طويلة من الزمن بجرعات متعددة وفقاً لبروتوكول علاج مجزأ. في التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي، قد يتفاوت محتوى المقوم (المقومات) النشطة بناءً على شدة المرض.

بشكل مفضل، قد تكون الجرعة اليومية الكلية من البيبتيد من الاختراع الحالي تقريباً 0,0001 ميكرو

15 غرام إلى 500 ملغ لكل 1 كغ من وزن جسم المريض. بالرغم من ذلك، يتم تحديد الجرعة الفعالة من مشتق الغلوكاغون مع أخذ عوامل متنوعة بعين الاعتبار من ضمنها عمر المريض، وزن الجسم، الظروف الصحية، الجنس، شدة المرض، الغذاء، ومعدل الإفراغ، إضافةً إلى مسلك الإعطاء وتكرار

العلاج من التركيبة الصيدلانية. بهذا الخصوص، قد يقوم أصحاب المهارة في المجال بسهولة بتحديد الجرعة الفعالة المناسبة للاستخدام المحدد من التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي. لا تقتصر

20 التركيبة الصيدلانية بشكل محدد وفقاً للاختراع الحالي على المستحضر ومسلك الإعطاء والوضع، لطالما تبين تأثيرات الاختراع الحالي.

تعرض التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي مدة بقاء ممتازة داخل الجسم الحي من الفعالية والعيار، مقللةً بذلك بشكل ملحوظ من عدد وتكرار إعطائها.

بشكل محدد، بما أنه تحتوي التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي، كمقوم نشط، على مشتق غلوكاغون يملك PI معدل مختلف عن الغلوكاغون الأصلي، تبين ذوبانية محسنة وثبات مرتفع وفقاً

25 لدرجة الحموضة من محلول معطى، وبالتالي يمكن بشكل فعال استخدام التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي في تحضير مستحضر غلوكاغون ثابت من أجل علاج نقص السكر في الدم أو السمنة.

إضافةً إلى ذلك، قد يتم إعطاء التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي لوحدها أو بالاشتراك مع مستحضر (مستحضرات) صيدلانية أخرى تبين تأثيرات وقائية أو علاجية على السمنة. إضافةً إلى ذلك،

قد تحتوي أيضاً التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي مستحضرات صيدلانية يبين تأثيرات وقائية أو علاجية على السمنة.

لا تقتصر بشكل محدد المستحضرات الصيدلانية التي تعرض تأثيرات وقائية وعلاجية على السمنة، وقد تتضمن ناهضة مستقبلية GLP-1، ضادة مستقبلية بيتيد موجه للأسولين تعتمد على الغلوكوز (GIP)، ناهضة مستقبلية لبيتين، مثبط DPP-IV، ضادة مستقبلية Y5، ضادة مستقبلية هرمون يحتوي على الميلانين (MCH)، ناهضة مستقبلية Y2/3/4، ناهضة مستقبلية MC3/4، مثبط لبياز معدي/بنكرياسي، ناهضة 5HT2c، ناهضة مستقبلية β 3A، ناهضة مستقبلية أميلين، ضادة غرلين وناهضة مستقبلية غرلين، FGF1، ناهضة مستقبلية FGF21، ناهضة مستقبلية كوليبيستوكينين (CCK)، ناهضة مستقبلية بولي بيتيد بنكرياسي (PP)، مثبط إعادة امتصاص الدوبامين، إلخ.

10 في جانب آخر أيضاً، يقدم الاختراع الحالي طريقة للوقائية من نقص السكر في الدم والسمنة وعلاجهما، تتضمن إعطاء مشتق الغلوكاغون أو التركيبة الصيدلانية التي تحتوي عليه إلى حالة مرضية.

كما هو مستخدم هنا، يشير المصطلح "حالة مرضية" لأولئك الذين يشتهب بأنهم يعانون من نقص السكر في الدم أو السمنة، الذين يكونون عبارة عن ثدييات تتضمن البشر، الفئران، وحيوانات الماشية التي تعاني من نقص السكر في الدم أو السمنة، أو مع احتمالية معاناتها من نقص السكر في الدم أو السمنة. بالرغم من ذلك، يتم تضمين أي حالة مرضية سيتم علاجها بمشتقات الغلوكاغون أو التركيبة الصيدلانية من الاختراع الحالي من دون تحديد. قد يتم إعطاء التركيبة الصيدلانية التي تحتوي على مشتق الغلوكاغون من الاختراع الحالي إلى حالة مرضية مشتبه فيها على أنها تعاني من نقص السكر في الدم أو السمنة، بذلك علاج الحالة المرضية بفعالية. يكون نقص السكر في الدم والسمنة هما ذات الشيء كما تم وصفهما سابقاً.

20 قد تتضمن الطريقة العلاجية من الاختراع الحالي إعطاء التركيبة الصيدلانية التي تحتوي على مشتق الغلوكاغون بكمية فعالة صيدلانياً. بشكل مفضل، يجب تحضير الجرعة اليومية الكلية بناءً على تشخيص طبي ملائم من قبل طبيب ويجب أن يتم إعطاؤها مرة واحدة أو عدة مرات. بالنظر إلى أهداف الاختراع الحالي، قد تتفاوت الجرعة الفعالة علاجياً المحددة من أجل أي مريض محدد بناءً على عدة عوامل، مثل نوع ودرجة الاستجابة التي سيتم تحقيقها، يتم استخدام تركيبات محددة تملك عامل(عوامل) آخر (أخرى) معها أو لا يتم استخدامها معها، عمر المريض، وزن الجسم، الحالة الصحية، الجنس، والغذاء، زمن ومسلك الإعطاء، معدل إفراز التركيبة، فترة العلاج، عقار(عقاقير) أخرى مستخدمة بالاشتراك مع أو بنفس الوقت مع التركيبات المحددة، وعوامل مماثلة معروفة جيداً في المجال الطبي.

25 في جانب آخر أيضاً، يقدم الاختراع الحالي استخدام مشتقات الغلوكاغون في تحضير العقاقير الصيدلانية من أجل الوقاية من نقص السكر في الدم أو السمنة أو علاجهما.

التأثيرات المفيدة

تملك مشتقات الغلوكاغون الجديدة من الاختراع الحالي ثبات وذويانية ممتازين وفقاً لدرجة الحموضة لمحلول معطى بامتلاكها PI مختلف عن ذلك الخاص بالغلوكاغون الأصلي. لذلك، عندما يتم استخدام مشتقات الغلوكاغون الجديدة من الاختراع الحالي كعامل علاجي لعلاج نقص السكر في الدم، يمكن أن تقوم بزيادة امتثال المريض. إضافةً إلى ذلك، تكون مشتقات الغلوكاغون الجديدة من الاختراع الحالي مناسبة للإعطاء بالاشتراك مع عوامل أخرى مضادة للسمنة، وبالتالي يمكن استخدامها بشكل فعال للوقاية من نقص السكر في الدم والسمنة وعلاجهما.

الوصف التفصيلي للاختراع

فيما يلي، سيتم وصف الاختراع الحالي بمزيد من التفصيل بالإشارة إلى الأمثلة التالية. ومع ذلك، فإن هذه الأمثلة لأغراض توضيحية فقط ولا ليس المقصود بها الحد من مجال الاختراع الحالي.

المثال 1: إنتاج سلالة خلوية تملك استجابة cAMP للغلوكاغون

تمت تأدية PCR باستخدام منطقة موافقة لإطار قراءة مفتوح (ORF) في cDNA (OriGene Technologies, Inc., USA) من جين مستقبل غلوكاغون بشري كمرصاف، والمشرعات الأمامية والخلفية التالية من أرقام تعريف متواليات 35 و36، بما فيها من مواقع التقييد HindIII و EcoRI. بشكل خاص، تمت تأدية PCR من أجل مجموع كلي من 30 دورة باستخدام الظروف التالية: 95 درجة مئوية تمسخ لمدة 60 ثانية، تصليب عند 55 درجة مئوية لمدة 60 ثانية، وتمديد عند 68 درجة مئوية لمدة 30 ثانية. تم ترحيل منتج PCR المكتسب بهذه الطريقة كهربائياً في 1,0% من هلام أغاروس، وتم الحصول على مجموعة ذات حجم من 450 زوج قاعدة من ذلك عن طريق الشطف.

المشروع الأمامي: 5'-CAGCGACACCGACCGTCCCCCGTACTTAAGGCC-3' (رقم تعريف متوالي: 35)

المشروع الخلفي: 5'-CTAACCGACTCTCGGGGAAGACTGAGCTCGCC-3' (رقم تعريف متوالي: 36)

تم استنساخ منتج PCR إلى متجه اعتصار خلوية حيوانية معروفة، dhfr/x0GC، لتحضير متجه مأشوب GCGR/x0GC. تمت تعدية سلالة خلوية CHO DG44 مستتبنة في وسط F12/DMEM (10% FBS) مع المتجه المأشوب GCGR/x0GC باستخدام لبيوفيكتامين، وتم استنباتها بشكل انتقائي في وسط انتقاء يحتوي 1 ملغ/ملي لتر G418 و10 نانو مولي ميثوتراكسات. تم انتقاء سلالات خلوية وحيدة النسيلة منها بواسطة طريقة تخفيف محدود، ومن ضمنهم، أخيراً تم منها انتقاء سلالة خلوية تبين استجابة cAMP ممتازة للغلوكاغون بطريقة تعتمد على التركيز.

المثال 2: تخليق مشتقات غلوكاغون

من المعروف جيداً في المجال أنه يمكن أن تتفاوت ذوبانية، نشاط، وثبات البروتين في محلول وفقاً لـ (Shaw, K. L. et al., Protein Science 10, pp 1206-1215, 2001) pl من أجل تحضير مشتقات غلوكاغون ذات خواص فيزيائية محسنة، تم استبدال متواليّة الحمض الأميني من 5 الغلوكاغون الأصلي الممتلئة من خلال رقم تعريف متواليّة: 1 بثمالات حمض أميني تملك شحنات موجبة وسالبة، وبذلك تم تخليق مشتقات الغلوكاغون كما هو مبين في الجدول 1 بالأسفل.

[الجدول 1]

تشكل الخاتم	متواليّة الحمض الأميني	رقم تعريف متواليّة
-	HSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQDFVQWLMNT	رقم تعريف متواليّة: 1
-	HSQGTFTSDYSKYLDCDRAQDFVQWLMNT	رقم تعريف متواليّة: 2
-	HSQGTFTSDYSKYLDCERAQDFVQWLMNT	رقم تعريف متواليّة: 3
-	HSQGTFTSDYSKYLDSCDAQDFVQWLMNT	رقم تعريف متواليّة: 4
-	HSQGTFTSDYSKYLDSCEAQDFVQWLMNT	رقم تعريف متواليّة: 5
-	HSQGTFTSDYSKYLDSCEADDFVQWLMNT	رقم تعريف متواليّة: 6
-	YSQGTFTSDYSKYLDSCEADDFVQWLMNT	رقم تعريف متواليّة: 7
-	YXQGTFTSDYSKYLDSCDAQDFVQWLINT	رقم تعريف متواليّة: 8
-	YXQGTFTSDYSKYLDSCDAQDFVWVWLINT	رقم تعريف متواليّة: 9
-	YXQGTFTSDYSKYLDSCDADDFVWVWLINT	رقم تعريف

		متوالية: 10
-	YXQGTFTSDYSKYLDEKCAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 11
-	YXQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 12
-	YXQGTFTSDYSCYLDEKRAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 13
-	YXQGTFTSDYSKYLDCKRAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 14
-	YXQGTFTSDYSKYLCEKRAQDFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 15
-	YXQGTFTSDYSKYLDCRRAQVFVQWLMRT	رقم تعريف متوالية: 16
-	YXQGTFTSDYSKYLDCVRAQDFVQWLMRT	رقم تعريف متوالية: 17
-	YXQGTFTSDYSKYLDSRRACDFRLWLMNT	رقم تعريف متوالية: 18
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYLCEKRAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 19

خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 20
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KCA <u>K</u> EFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 21
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRC <u>K</u> EFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 22
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYC <u>D</u> E <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 23
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKCL <u>D</u> E <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 24
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> CFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 25
خاتم مشكل	WXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> DFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 26
خاتم مشكل	YXQGT <u>F</u> SDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> DFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 27
خاتم مشكل	WXQGT <u>F</u> SDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> DFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه: 28
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKCL <u>D</u> E <u>R</u> RA <u>K</u> DFVQWLMNT	رقم تعريف متواليه:

53/78

A

		29
خاتم مشكل	WXQGTFTSDYSKCLDERRAKDFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 30
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYLDCKRAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 31
خاتم مشكل	SQGTFTSDYSKYLDECRAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 32
خاتم مشكل	WXQGTFTSDYSKYCDERRAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 33
خاتم مشكل	YXQGTFTSDYSKYCDERRAKEFVQWLMNT	رقم تعريف متوالية: 34

بخصوص أرقام تعريف المتواليات: 8 إلى 31 و 33 إلى 34 المبينة في الجدول 1، يمثل الحمض الأميني الممثل بـ X حمض أميني غير أصلي، حمض أمينو آيزو بيوتيريك (Aib)؛ تعني "-" في متوالية الحمض الأميني من رقم تعريف متوالية: 32 أنه توجد ثمالة حمض أميني على الموقع الموافق؛ وتمثل ثمالي الحمض الأميني المكتوبة بالخط العريض والموضوع تحتها خط صيغة خاتم بين ثمالي الحمض الأميني الاثنتين.

المثال 3: قياس pi لمشتقات الغلوكاغون.

من أجل قياس الخواص الفيزيائية المحسنة لمشتقات الغلوكاغون المخلفة في المثال 2، تم

10 حساب قيم pi بناءً على متواليات الحمض الأميني باستخدام أداة Mw/ pi (http://expasy.org/tools/pi_tool.html; Gasteiger et al., 2003) في مخدم الـ .ExpASY

[الجدول 2]

pl	مشتقات الغلوكاغون
6,8	رقم تعريف متوالية: 1
4,56	رقم تعريف متوالية: 2
4,66	رقم تعريف متوالية: 3
4,13	رقم تعريف متوالية: 4
4,22	رقم تعريف متوالية: 5
4,03	رقم تعريف متوالية: 6
3,71	رقم تعريف متوالية: 7
3,77	رقم تعريف متوالية: 8
3,77	رقم تعريف متوالية: 9
3,66	رقم تعريف متوالية: 10
4,78	رقم تعريف متوالية: 11
6,04	رقم تعريف متوالية: 12
4,78	رقم تعريف متوالية: 13
8,12	رقم تعريف متوالية: 14
6,11	رقم تعريف متوالية: 15
9,11	رقم تعريف متوالية: 16
6,03	رقم تعريف متوالية: 17
8,15	رقم تعريف متوالية: 18
8,12	رقم تعريف متوالية: 19
4,78	رقم تعريف متوالية: 20
4,78	رقم تعريف متوالية: 21
6,20	رقم تعريف متوالية: 22
6,20	رقم تعريف متوالية: 23
6,21	رقم تعريف متوالية: 24
8,12	رقم تعريف متوالية: 25
4,68	رقم تعريف متوالية: 26
4,68	رقم تعريف متوالية: 27

A

رقم تعريف متوالية: 28	4,68
رقم تعريف متوالية: 29	6,15
رقم تعريف متوالية: 30	4,44
رقم تعريف متوالية: 31	8,12
رقم تعريف متوالية: 32	4,78
رقم تعريف متوالية: 33	6,21
رقم تعريف متوالية: 34	6,21

- كما هو مبين في الجدول 2 بالأعلى، بينما يملك الغلوكاغون الأصلي رقم تعريف متوالية: 1 pi من 6,8، أظهرت مشتقات الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي قيم pi في مدى من حوالي 4 إلى حوالي 9، مظهرةً بذلك خواص فيزيائية محسنة. بما أنه تملك مشتقات الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي قيم pi مختلفة عن تلك التي يملكها الغلوكاغون الأصلي، يمكن أن تبدي ذوبانية محسنة وثبات أعلى وفقاً لظروف درجة الحموضة لمحلول معطى.
- بناءً على ذلك، عندما يتم استخدام مشتقات الغلوكاغون وفقاً للاختراع الحالي كعامل علاجي من أجل علاج نقص السكر في الدم، التي يمكنها تحسين امتثال المريض، وتكون مناسبة أيضاً للإعطاء بالاشتراك مع عوامل مضادة للسمنة أخرى، مثلاً، ضادة مستقبلية GLP-1، ضادة مستقبلية بيتيد موجه للأنسولين تعتمد على الغلوكوز (GIP)، إلخ، وبالتالي يمكن استخدامها بفعالية كعامل علاجي من أجل معالجة نقص السكر في الدم والسمنة.
- سيدرك أصحاب المهارة العادية في المجال أنه قد يتم تجسيد الاختراع الحالي بأشكال محددة أخرى من دون الخروج عن روحه أو خصائصه الأساسية. سيتم اعتبار التجسيديات الموصوفة في كل النواحي على أنها توضيحية فقط وليست مقيدة. وبالتالي، فإنه يُشار إلى مجال الاختراع الحالي، من خلال عناصر الحماية الملحقة بدلاً من خلال الوصف السابق. سيتم شمل كل التغيرات التي تأتي ضمن معنى ومدى تكافؤ عناصر الحماية ضمن مجال الاختراع الحالي.

عناصر الحماية

1. مشتق غلوكاغون، يشتمل على متواليه الحمض الأميني من الصيغة العامة 1 التالية ويملك نقطة تساوي كهربية (pI) مختلفة عن الخاصة بالغلوكاغون الأصلي:
- 5 X1-X2-QGTF-X7-SDYS-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-F-X23-X24-W-L-X27-X28-T
(الصيغة العامة 1)
- حيث أنه، في الصيغة العامة 1،
- 10 يكون X1 عبارة عن هيسثيدين، ديس أمينو-هيسثيدين، N-ثنائي ميثيل-هيسثيدين، حمض β -هيدروكسي إيميدازو بروبيونيك، حمض 4-إيميدازو أسيتيك، حمض β -كربوكسي إيميدازو بروبيونيك، تريبتوفان، تيروزين، أو محذوف؛
- يكون X2 عبارة عن حمض α -ميثيل-غلوتاميك، حمض أمينو آيزو بيوتيريك (Aib)، D-آلانين، غليسين، سار (N-ميثيل غليسين) سيرين، أو D-سيرين؛
- 15 X7 عبارة عن ثيرونين أو فالين؛
X12 عبارة عن ليزين أو سيستئين؛
X13 عبارة عن تيروزين أو سيستئين؛
X14 عبارة عن ليوسين أو سيستئين؛
X15 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، أو سيستئين؛
- 20 X16 عبارة عن حمض غلوتاميك، حمض أسبارتيك، سيرين، حمض α -ميثيل-غلوتاميك، أو سيستئين؛
X17 عبارة عن حمض أسبارتيك، غلوتامين، حمض غلوتاميك، ليزين، أرجينين، سيرين، فالين، أو سيستئين؛
- X18 عبارة عن حمض أسبارتيك، غلوتامين، حمض غلوتاميك، أرجينين، أو سيستئين؛
X19 عبارة عن ألانين أو سيستئين؛
- 25 X20 عبارة عن ليزين، حمض غلوتاميك، غلوتامين، حمض أسبارتيك، ليزين، أو سيستئين؛
X21 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، فالين، أو سيستئين؛
X23 عبارة عن فالين أو أرجينين؛
X24 عبارة عن فالين، ليوسين، غلوتامين، أو أرجينين؛
X27 عبارة عن آيزوليوسين أو ميثيونين؛ و
- 30 X28 عبارة عن أرجينين أو أسباراجين

(شريطة أنه عندما تكون متوالية الحمض الأميني من الصيغة العامة 1 مطابقة لرقم تعريف متوالية: 1 أو رقم تعريف متوالية: 12 ، يتم استبعادها).

2. مشتق الغلوكاغون وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث أنه، في متوالية الحمض الأميني من الصيغة العامة 1،

5

X1 عبارة عن هيسثيدين أو تريبتوفان، ثيروزين، أو محذوف؛

X2 عبارة عن سيرين أو حمض أمينو آيزوبيوتيريك (Aib)؛

X7 عبارة عن ثيرونين أو فالين؛

X12 عبارة عن ليزين أو سيستئين؛

X13 عبارة عن ثيروزين أو سيستئين؛ 10

X14 عبارة عن ليوسين أو سيستئين؛

X15 عبارة عن حمض أسبارتيك أو سيستئين؛

X16 عبارة عن حمض غلوتاميك، حمض أسبارتيك، سيرين، أو سيستئين؛

X17 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، ليزين، أرجينين، فالين، أو سيستئين؛

X18 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، أرجينين، أو سيستئين؛ 15

X19 عبارة عن ألانين أو سيستئين؛

X20 عبارة عن ليزين، حمض غلوتاميك، غلوتامين، حمض أسبارتيك، ليزين، أو سيستئين؛

X21 عبارة عن حمض أسبارتيك، حمض غلوتاميك، فالين، أو سيستئين؛

X23 عبارة عن فالين أو أرجينين؛

X24 عبارة عن فالين، ليوسين، أو غلوتامين؛ 20

X27 عبارة عن آيزوليوسين أو ميثيونين؛ و

X28 عبارة عن أرجينين أو أسباراجين

(شريطة أنه عندما تكون متوالية الحمض الأميني من الصيغة العامة 1 مطابقة لرقم تعريف متوالية: 1 أو رقم تعريف متوالية: 12 ، يتم استبعادها).

25

3. مشتق الغلوكاغون وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يملك مشتق الغلوكاغون نشاطاً محفزاً لمستقبل الغلوكاغون.

4. مشتق الغلوكاغون وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يشتمل مشتق الغلوكاغون على متواليه حمض أميني مختارة من المجموعة المكونة من متواليات الحمض الأميني المقدمة من خلال تعريف متواليات: 2 إلى 11، و 13 إلى 34.

5. 5. بولي نوكلويد يرمز مشتق الغلوكاغون وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4.

6. 6. تركيبة صيدلانية للوقاية من أو معالجة نقص السكر في الدم، تشتمل على مشتق الغلوكاغون وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4 كمكون نشط.

7. 10. تركيبة صيدلانية للوقاية من أو معالجة السمنة، تشتمل على مشتق الغلوكاغون وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4 كمكون نشط.

8. 8. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 6، تشتمل أيضاً على حامل مقبول صيدلانياً.

9. 15. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 7، تشتمل أيضاً على حامل مقبول صيدلانياً.

10. 10. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يتم إعطاء التركيبة الصيدلانية لوحدها أو بالاشتراك مع عامل صيدلاني يملك تأثير الوقاية من أو معالجة السمنة.

11. 20. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 7، تشتمل أيضاً على عامل صيدلاني يملك تأثير الوقاية من أو معالجة السمنة.

12. 25. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث أن العامل الصيدلاني الذي يملك تأثير الوقاية من أو معالجة السمنة يكون مختاراً من المجموعة المكونة من ناهضة مستقبلية GLP-1، ضادة مستقبلية بيتيد موجه للأنسولين يعتمد على الجلوكوز (GIP)، ناهضة مستقبلية ليبتين، مثبط DPP-IV، ضادة مستقبلية Y5، ضادة مستقبلية هرمون مركز للميلانين (MCH)، ناهضة مستقبلية Y2/3/4، ناهضة مستقبلية MC3/4، مثبط لبياز معوي/بنكرياسي، ناهضة 5HT2c، ناهضة مستقبلية β 3A، ناهضة مستقبلية أميلين، ضادة غريلين، ضادة مستقبلية غريلين، FGF1، ناهضة مستقبلية FGF21، ناهضة مستقبلية كوليسيستوكينين (CCK)، ناهضة مستقبلية بولي بيتيد بنكرياسي (PP)، مثبط إعادة امتصاص دويامين، وتوليفة منها. 30

13. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 11، حيث أن العامل الصيدلاني الذي يملك تأثير الوقاية من أو معالجة السمنة يكون مختاراً من المجموعة المكونة من ناهضة مستقبلية GLP-1، ضادة مستقبلية ببتيد موجه للأنسولين يعتمد على الغلوكوز (GIP)، ناهضة مستقبلية ليبتين، مثبط DPP-IV، ضادة مستقبلية Y5، ضادة مستقبلية هرمون مركز للميلانين (MCH)، ناهضة مستقبلية Y2/3/4، ناهضة مستقبلية MC3/4، مثبط ليباز معوي/بنكرياسي، ناهضة 5HT2c، ناهضة مستقبلية β 3A، ناهضة مستقبلية أميلين، ضادة غريلين، ضادة مستقبلية غريلين، FGF1، ناهضة مستقبلية FGF21، ناهضة مستقبلية كوليسيستوكينين (CCK)، ناهضة مستقبلية بولي ببتيد بنكرياسي (PP)، مثبط إعادة امتصاص دوبامين، وتوليفة منها.

5

10

14. مركب للاستخدام الطبي مشتق من الغلوكاغون وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4، أو تركيبة صيدلانية تحتويه، في تحضير عقار صيدلاني للوقاية من أو معالجة السمنة.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للحماية الصناعية والتجارية

RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée
par la loi 23-13

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 40709	Date de dépôt : 30/12/2015
	Date d'entrée en phase nationale : 24/07/2017
Déposant : HANMI PHARM. CO., LTD.	Date de priorité: 30/12/2014
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉ DU GLUCAGON À STABILITÉ AMÉLIORÉE	
Classement de l'objet de la demande : CIB : C 07K 14/605, A 61K 38/26, A 61P 3/04	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 15/05/2019
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<input checked="" type="checkbox"/> Demande telle qu'initialement déposée		
<input checked="" type="checkbox"/> Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Revendications</u> 14 		
<input type="checkbox"/> Observations à l'appui des revendications maintenues		
<input type="checkbox"/> Observations des tiers suite à la publication de la demande		
<input type="checkbox"/> Réponses du déposant aux observations des tiers		
<input type="checkbox"/> Nouveaux documents constituant des antériorités :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Suite à la recherche complémentaire</u> (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire) • <u>Suite à la recherche additionnelle</u> (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire) 		
<input type="checkbox"/> Observations à l'encontre de la décision de rejet		
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité		
Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle		
Nouveauté	Revendications 1-14 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-14 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-14 Revendications aucune	Oui Non
Il est fait référence aux documents suivants:		
D1 : WO 2011/117415 A1		
1. Nouveauté		
Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-14 d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13		

2. Activité inventive

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit un dérivé de glucagon qui comprend la séquence d'acides aminés représentée par His-X2-Gln-Gly-Thr-X6-X7. -Ser-Asp-X10-Ser- X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-X18-Ala-X2-X21-Phe-Val-X24-X25-Leu-X27-X28-X29-X30 [formule 1] où X2 est Aib, X6 est Phe, X7 est Thr, X10 est Tyr, X12 est Lys, X16 est Ser, X17 est Arg, X18 est Arg, X20 est Gln, X21 est Asp, X24 est Gln, X25 est Trp, X27 est M et, X28 est Asn et X29 est Thr et est chargé négativement (voir lignes 6-32 à la page 51).

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par le dérivé du glucagon ayant un pl différent du pl du glucagon naturel

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'autre dérivé du glucagon pour le traitement l'hypoglycémie et l'obésité.

La solution proposée dans la présente demande est inventive, en effet, le document D1 ne décrit pas un dérivé pl ayant le glucagon natif.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-14 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.