



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41985 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 38/10; C07K 7/64; C07K 7/54; A61K 38/12**
- (43) Date de publication : **28.04.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **41985**
- (22) Date de Dépôt : **29.04.2016**
- (30) Données de Priorité : **01.05.2015 US 201562156077 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/030061 29.04.2016**
- (71) Demandeur(s): **Ironwood Pharmaceuticals, Inc. 100 Summer Street, Suite 2300 Boston, MA 02110 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CURRIE, Mark, G. ; SOLINGA, Robert ; LEITHEISER, Christopher**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16721609.2**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION POUR LE NETTOYAGE DU CÔLON ET LE TRAITEMENT DE TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX**
- (57) Abrégé : La présente invention propose des peptides et des compositions qui sont utiles pour le traitement de troubles gastro-intestinaux ou pour le nettoyage du côlon. La présente invention concerne également des compositions et des procédés de traitement de troubles gastro-intestinaux et des compositions pharmaceutiques pour accomplir ceux-ci. Dans certains modes de réalisation, ces compositions pharmaceutiques comprennent des formes posologiques orales. (71) US:Ironwood Pharmaceuticals, Inc.@100 Summer Street, Suite 2300 Boston, MA 02110@

REVENDICATIONS

1. Peptide ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le peptide comprend la séquence d'acides aminés :
(SEQ ID NO: 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
(SEQ ID NO: 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
(SEQ ID NO: 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
(SEQ ID NO: 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-NH₂;
(SEQ ID NO: 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-NH₂;
(SEQ ID NO: 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
(SEQ ID NO: 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
(SEQ ID NO: 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH₂;
(SEQ ID NO: 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
(SEQ ID NO: 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
(SEQ ID NO: 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
(SEQ ID NO: 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
(SEQ ID NO: 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

- (SEQ ID NO: 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- (SEQ ID NO: 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- (SEQ ID NO: 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- (SEQ ID NO: 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH₂;
- (SEQ ID NO: 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH₂;
- (SEQ ID NO: 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH₂;
- (SEQ ID NO: 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH₂;
- (SEQ ID NO: 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- (SEQ ID NO: 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- (SEQ ID NO: 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- (SEQ ID NO: 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(SEQ ID NO: 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;
(SEQ ID NO: 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 72) H- Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 73) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 74) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 75) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 76) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 77) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 79) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 80) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
(SEQ ID NO: 81) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;
(SEQ ID NO: 82) H- Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;
(SEQ ID NO: 83) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 84) H- Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 85) H- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH₂;
(SEQ ID NO: 86) H- Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(SEQ ID NO: 87) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 88) H- Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 89) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;
 (SEQ ID NO: 90) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (SEQ ID NO: 91) H- Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂; oder
 (SEQ ID NO: 92) H- Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;

dans lequel Ag est une allylglycine ; BE est un acide glutamique, dans lequel la chaîne latérale acide carboxylique forme la liaison peptidique ; BK est une lysine, dans lequel la chaîne latérale amine forme la liaison peptidique ; (4-F)Phe est une 4-fluorophénylalanine ; Cha est une cyclohexylalanine ; Pen est une pénicillamine ; OH-Pro est une hydroxyproline ; Nme-Tyr est une tyrosine de N-méthyle ; Sar est une sarcosine ; Hag est une allylglycine avec une liaison dicarba réduite ; Cth est une cystathionine ; 4-Mepip est un acide l-méthyl-pipéridine-4-carboxylique ; Dpr est un acide di-aminopropionique ; et dans lequel Ac- indique une extrémité N-terminale acétylée ; Pent- indique une extrémité N-terminale coiffée avec un acide penténoïque ; C12- indique une extrémité N-terminale coiffée avec un acide carboxylique renfermant un alkyle en C12 ; C14- indique une extrémité N-terminale coiffée avec un acide carboxylique renfermant un alkyle en C14 ; C16- indique une extrémité N-terminale coiffée avec un acide carboxylique renfermant un alkyle en C16 ; C18- indique une extrémité N-terminale coiffée avec un acide carboxylique renfermant un alkyle en C18 ; H- indique une extrémité N-terminale non modifiée ; -NH₂ indique une extrémité C-terminale amidée ; et -COOH indique une extrémité C-terminale non modifiée.

2. Peptide ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel le peptide comprend la séquence d'acides aminés :

(SEQ ID NO : 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂ ;
 (SEQ ID NO : 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂ ;
 (SEQ ID NO : 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH ;
 (SEQ ID NO : 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂ ;
 (SEQ ID NO : 62) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂ ;
 (SEQ ID NO : 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH ;
 (SEQ ID NO : 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂ ;
 (SEQ ID NO : 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH ;
 (SEQ ID NO : 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH ; ou

(SEQ ID NO : 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH.

3. Peptide ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le peptide est constitué de l'une desdites séquences d'acides aminés.
4. Composition pharmaceutique comprenant un peptide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, et au moins un excipient, un diluant ou un support pharmaceutiquement acceptable.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, dans laquelle la composition pharmaceutique est une forme galénique solide.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle la composition pharmaceutique est formulée comme une forme galénique solide orale.
7. Composition de nettoyage du côlon destinée à être utilisée dans un procédé de nettoyage du côlon d'un sujet pour préparer une procédure de coloscopie, dans laquelle la composition comprend un excipient, un diluant ou un support pharmaceutiquement acceptable, et un peptide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
8. Composition de nettoyage du côlon destinée à être utilisée selon la revendication 7, dans laquelle le procédé comprend :
 - a. l'administration par voie orale ou rectale au sujet d'une première dose efficace de la composition de nettoyage du côlon ; et
 - b. l'administration au sujet d'une deuxième dose efficace de la composition de nettoyage de côlon pour nettoyer substantiellement le côlon du sujet.
9. Composition de nettoyage de côlon destinée à être utilisée selon la revendication 8, dans laquelle la deuxième dose efficace est administrée le lendemain matin de l'administration de la première dose efficace.

10. Procédé de production du peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant la fourniture d'une cellule abritant une molécule d'acide nucléique codant pour le peptide, la mise en culture de la cellule dans des conditions dans laquelle le peptide est exprimé, et l'isolation du peptide exprimé.

11. Procédé de production du peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant la synthèse chimique du peptide et la purification du peptide synthétisé.

12. Peptide ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, destiné à être utilisé dans un procédé de traitement d'un trouble gastro-intestinal ou viscéral chez un sujet.

13. Peptide ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, destiné à être utilisé dans un procédé de traitement d'un trouble choisi parmi le cancer du côlon, le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), le syndrome de Lynch, la gastroparésie (GP), les polypes, la douleur, la douleur abdominale générale, l'iléus postopératoire, la constipation induite par les opioïdes, la dyspepsie fonctionnelle, la maladie diverticulaire incluant mais sans s'y limiter la maladie diverticulaire symptomatique non compliquée (SUDD) et la colite segmentaire associée à la diverticulose (SCAD), la diverticulose, le syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante, la douleur associée au syndrome de l'intestin irritable (IBS), la colite ulcéreuse, la proctite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la maladie inflammatoire de l'intestin (IBD), la proctopathie radio-induite chronique ou aiguë, la douleur rectale, la proctalgie chronique, la proctalgie fugace, la douleur anale, la fissure anale chronique, la douleur anale postopératoire, le syndrome de la vessie hyperactive, l'incontinence de stress, la cystite interstitielle, le syndrome douloureux vésical, le cancer colorectal, la douleur associée au cancer, la douleur pelvienne générale, l'endométriose, l'orchialgie, la prostatite chronique, la prostatodynie, la vulvodynie, le syndrome urétral, la douleur pénienne, la douleur péri-anale et autres troubles gastro-intestinaux et viscéraux chez un sujet.

14. Peptide destiné à être utilisé selon la revendication 13, dans lequel le procédé comprend en outre l'administration au sujet d'une composition pharmaceutique comprenant un ingrédient actif choisi parmi des opioïdes, le tramadol, des agonistes du récepteur bêta-3-adrénergique, des agents anticholinergiques, et des antidépresseurs tricycliques.