



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2010150947/15, 12.05.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

14.05.2008 US 61/127,584

24.11.2008 US 61/200,058

(43) Дата публикации заявки: **20.06.2012** Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **14.12.2010**

(86) Заявка РСТ:

US 2009/002943 (12.05.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2009/139855 (19.11.2009)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Автор(ы):

ДОНГ Чжен Ксин (US),

ЧЖАН Цзюньдун (US)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ КОНЬЮГАТОВ СОМАТОСТАТИН-ДОФАМИН

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция чистого водного раствора или геля или полутвердого материала, содержащая конъюгат соматостатин-дофамин или его фармацевтически приемлемую соль, в которой конъюгат соматостатин-дофамин образует осадок, или депо или осадок *in situ* после подкожного или внутримышечного введения субъекту.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанный конъюгат соматостатин-дофамин представляет собой:

Dop2-DLys(Dop2)-цикло[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 1)

Dop2-DPhe-цикло[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 2)

Dop2-DPhe-цикло[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 3)

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-цикло[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 4)

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-цикло[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 5)

Dop3-DPhe-цикло[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 6)

Dop4-DPhe-цикло[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 7)

Dop2-Doc-DPhe-цикло[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 8)

Dop2-Lys(Dop2)-цикло[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 9)

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DТур-цикло[Cys-Тур-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 10)

Ac-Lys(Dop2)-DTyr-DТур-цикло[Cys-Тур-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 11)

Dop2-DPhe-цикло[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 12)

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-цикло[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 13)

Ac-DLys(Dop2)-DPhe-цикло[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 14)

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-цикло[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 15)

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DТур-цикло[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 16)

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-цикло[Cys-Тур-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 17)

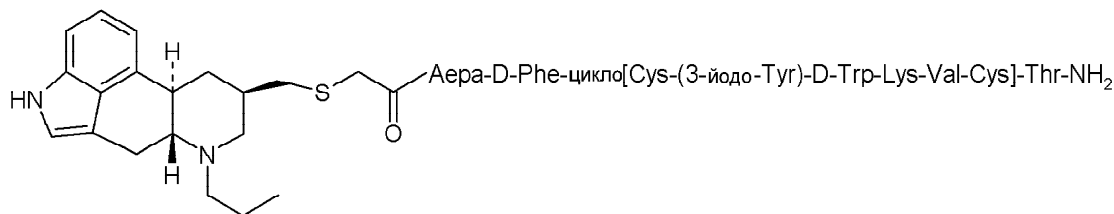
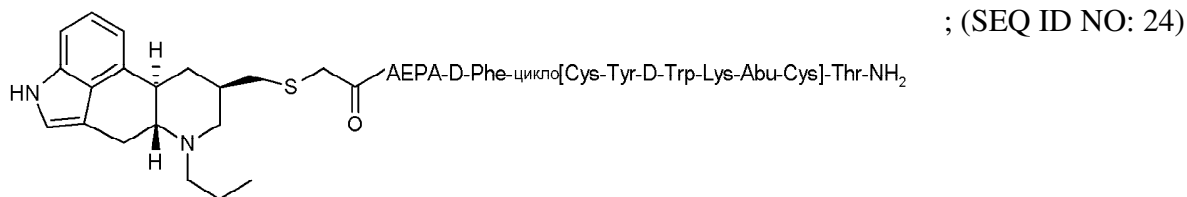
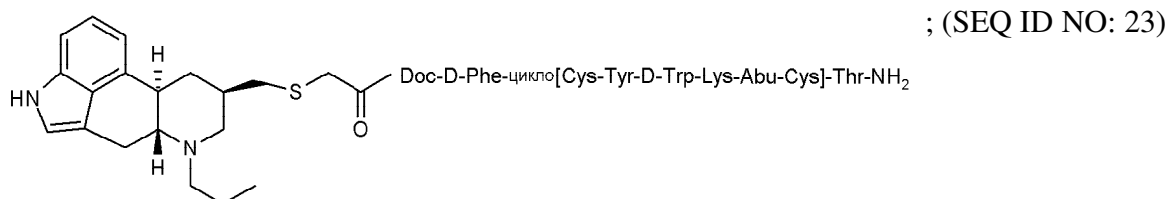
Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-цикло[Cys-Тур-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 18)

Dop5-DPhe-цикло[Cys-Тур-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 19)

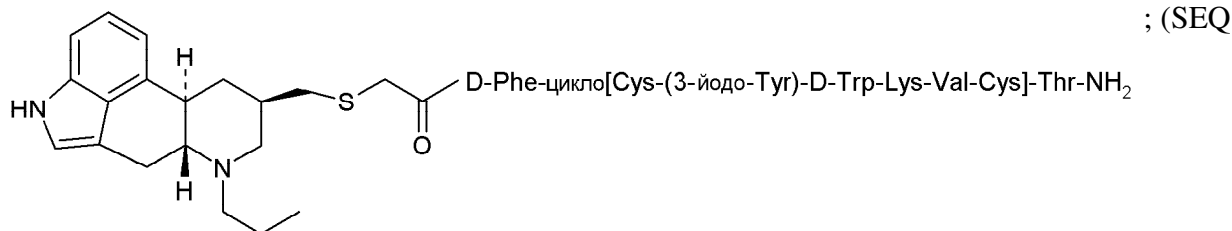
Dop6-DPhe-цикло[Cys-Тур-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; (SEQ ID NO: 20)

Dop2-Тур-цикло[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; (SEQ ID NO: 21)

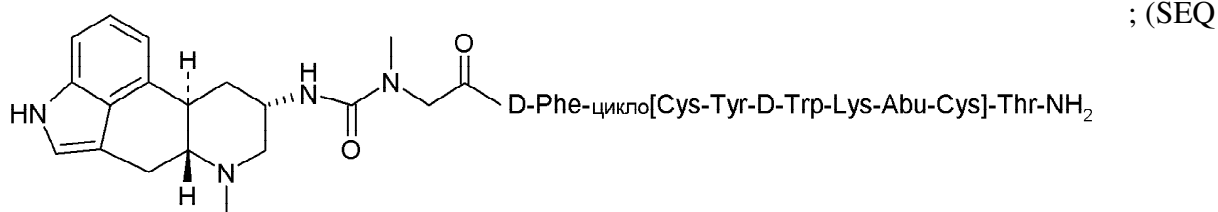
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Тур-цикло[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; (SEQ ID NO: 22)



(SEQ ID NO: 25)



ID NO: 26)



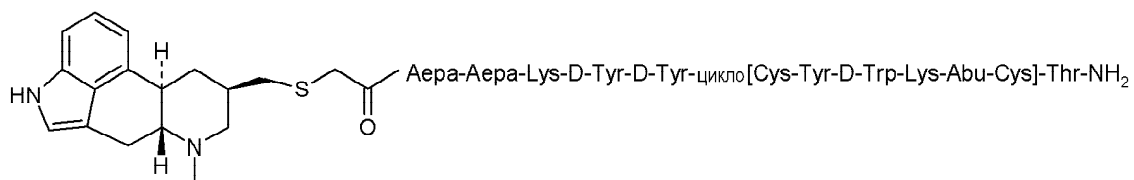
ID NO: 27)

A
7
4
6
0
5
1
0
1
0
2
RU

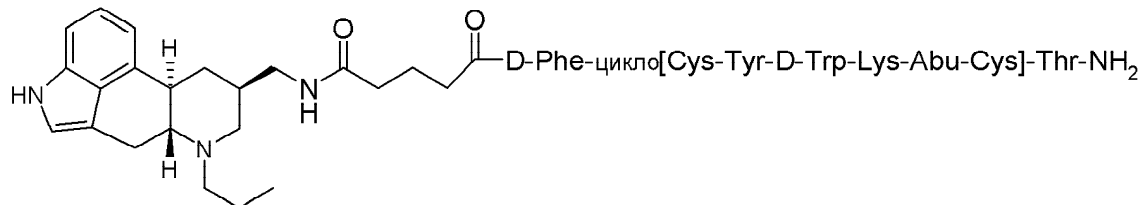
RU
2
0
1
0
1
5
0
9
4
7
A

A
7
4
6
0
5
1
0
1
0
2
R
U

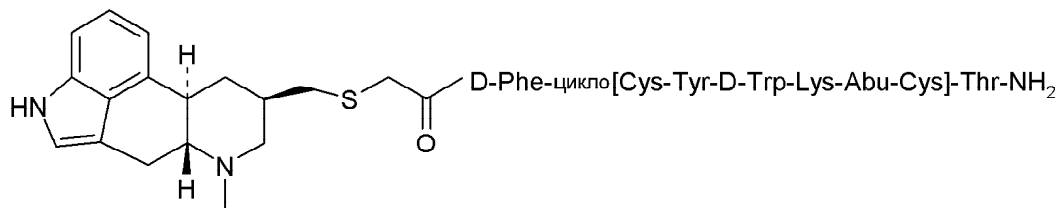
R
U
2
0
1
0
1
5
0
9
4
7
A



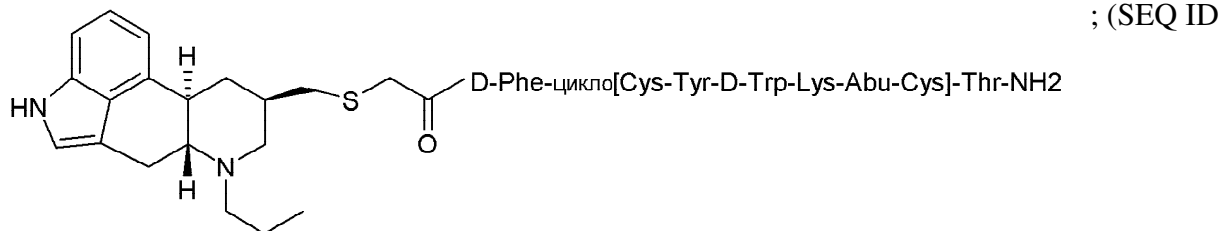
ID NO: 28)



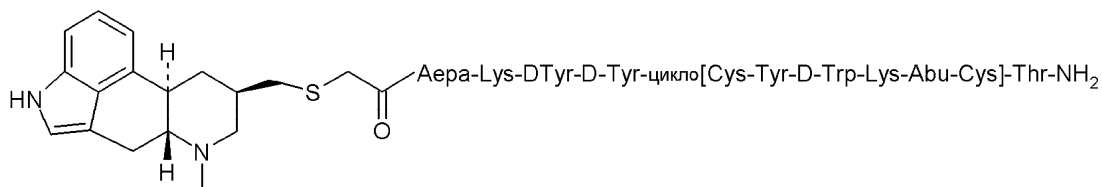
(SEQ ID NO: 29)



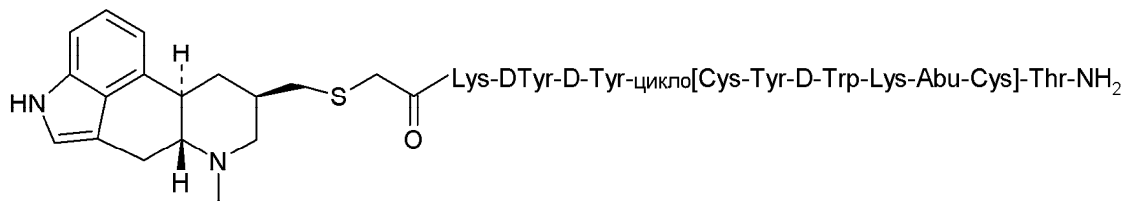
NO: 30)



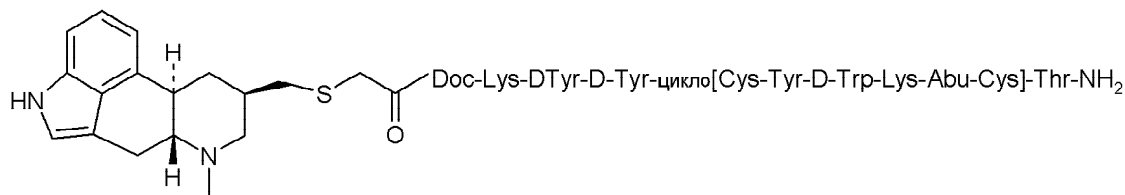
NO: 31)



ID NO: 32)

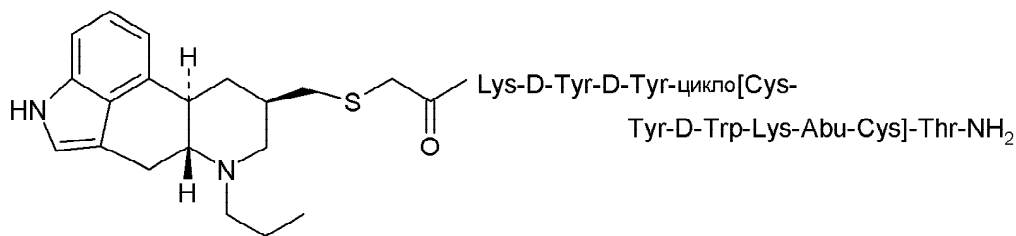


ID NO: 33)



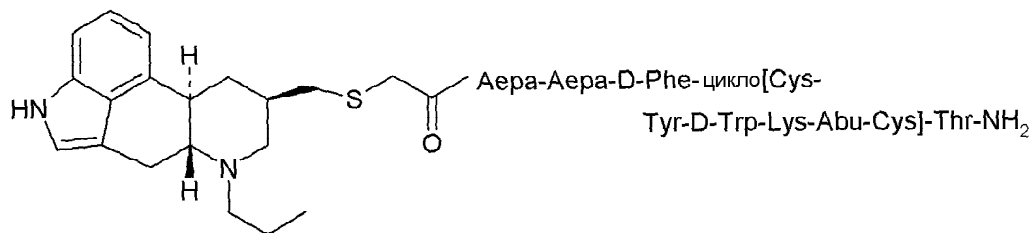
ID NO: 34)

; (SEQ ID



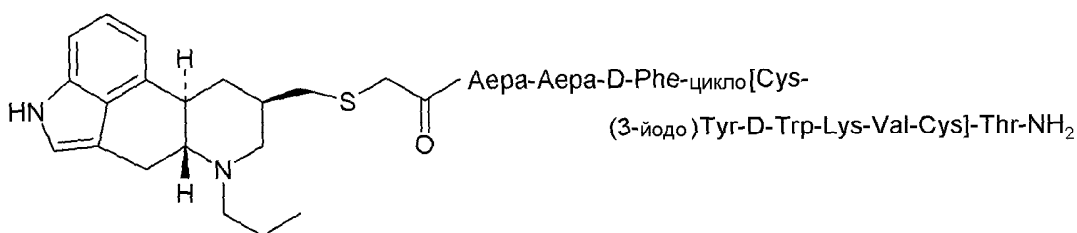
NO: 35)

; (SEQ ID



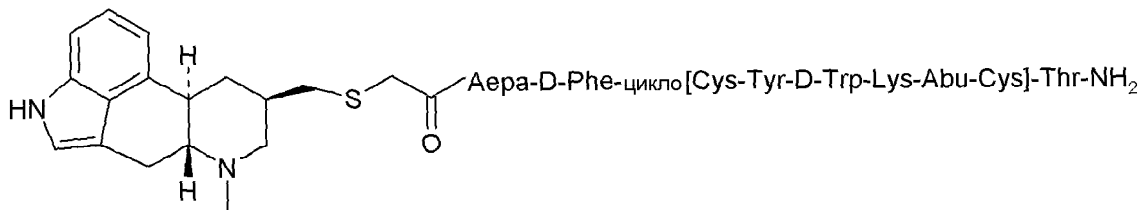
NO: 36)

; (SEQ



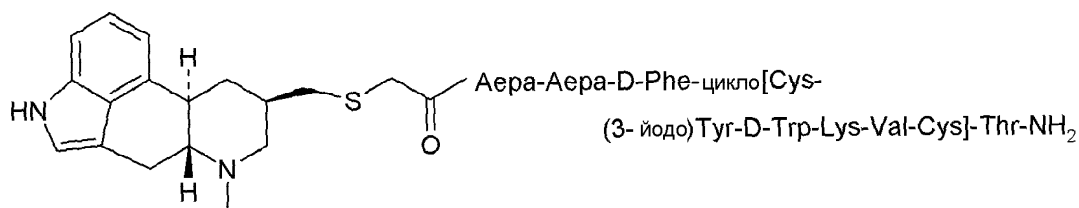
ID NO: 37)

;



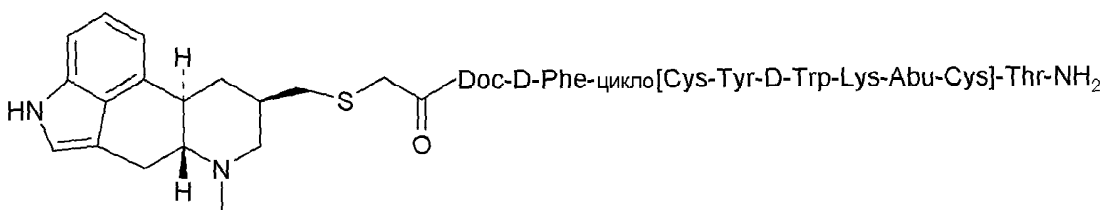
(SEQ ID NO: 38)

; (SEQ ID



NO: 39)

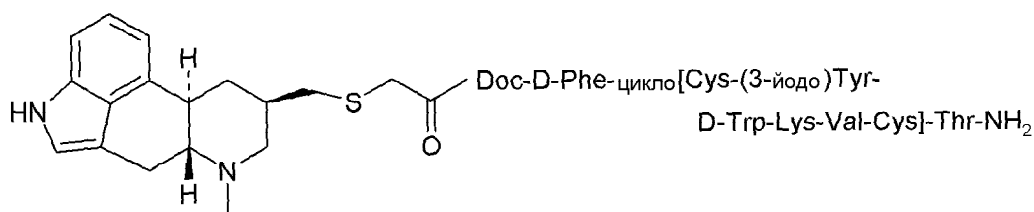
;



(SEQ ID NO: 40)

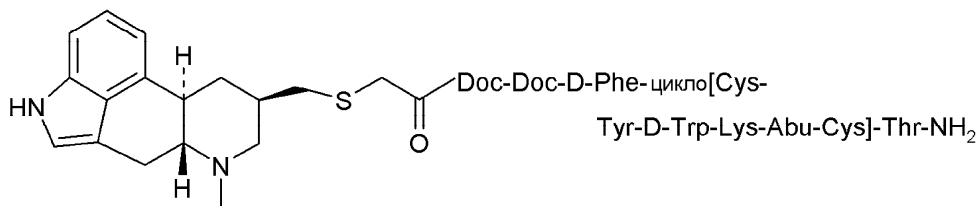
A
7
4
6
0
5
1
0
1
0
2
RU

RU
2
0
1
0
1
5
0
9
4
7
A



NO: 41) или

; (SEQ ID NO:



42)

или их фармацевтически приемлемые соли.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где указанный конъюгат соматостатин-дофамин представляет собой Dop2-DLys(Dop2)-цикло[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂ (SEQ ED NO: 1).

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, дополнительно содержащая органический компонент, где указанный органический компонент увеличивает растворимость конъюгата соматостатин-дофамин в водном растворе или снижает вязкость геля или полутвердого материала.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, где указанный органический компонент выбирают из группы, состоящей из органического полимера, органического растворителя, спирта, сахара, циклодекстрина, фосфолипида, водорастворимого органического растворителя, неионогенного поверхностно-активного вещества и сложного эфира.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где указанный органический полимер представляет собой PEG; указанный органический растворитель представляет собой амид; указанный спирт выбирают из группы, состоящей из этанола, пропанола и пропиленгликоля; указанный циклодекстрин выбирают из группы, состоящей из гидроксипропил-циклодекстрина и простого сульфобутилового эфира-циклодекстрина; указанный фосфолипид выбирают из группы, состоящей из гидрогенизированного фосфатидилхолина бобов сои, дистеароил-фосфатидилглицерина, 1-димиристоил-фосфатидилхолина и 1-димиристоил-фосфатидилглицерина; указанный водорастворимый органический растворитель выбирают из группы, состоящей из PEG300, этанола, пропиленгликоля, глицерина, N-метил-2-пирролидона, диметилацетамида и диметилсульфоксида; указанное неионное поверхностно-активное вещество выбирают из группы, состоящей из Кремофора EL, Кремофора RH 40, Кремофора RH 60, d-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцината, полисорбата 20, полисорбата 80, сорбитан моноолеата, полоксамера 407, Лабрафила М-1944CS, Лабрафила М-2125CS, Лабразола, Gellucire 44/14, Софтигена 767 и моно- и дисложных эфиров жирных кислот и PEG300, PEG400 или PEG1750; и указанный сложный эфир представляет собой сложный полигликолевый эфир.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где указанный PEG выбран из группы, состоящей из PEG300, PEG400 и PEG1750.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, где указанный амид является диметилацетамидом.

9. Фармацевтическая композиция по п.7 или 8, где указанный конъюгат соматостатин-дофамин растворяют в 20%-ном водном растворе PEG400 в концентрации приблизительно 30% (мас./об.); или указанный конъюгат соматостатин-дофамин растворяют в 5%-ном водном растворе DMA в концентрации приблизительно 200 мг/мл.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где указанный конъюгат соматостатин-дофамин растворяют в воде в диапазоне концентрации приблизительно 15-30% (мас./об.).

11. Фармацевтическая композиция по п.1, где конъюгат соматостатин-дофамин находится в водном растворе с рН между 1,0 и 10,5, предпочтительно между 3 и 8 и более предпочтительно между 5 и 6.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, где конъюгат соматостатин-дофамин находится в концентрации от приблизительно 0,0001 до 500 мг/мл, предпочтительно от приблизительно 0,1 до 300 мг/мл.

13. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая консервант, изотоническое средство, стабилизатор, поверхностно-активное вещество, хелатирующее средство, буфер и/или двухвалентный металл.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где указанный консервант выбран из группы, состоящей из м-крезола, фенола, бензилового спирта и метил парабена, и присутствует в концентрации от 0,01 мг/мл до 100 мг/мл; где указанное изотоническое средство присутствует в концентрации от 0,01 мг/мл до 100 мг/мл; указанный стабилизатор выбран из группы, состоящей из имидазола, аргинина и гистидина; указанный буфер выбран из группы, состоящей из Tris, аммоний ацетата, ацетата натрия, глицина, аспарагиновой кислоты и Bis-Tris; и указанный двухвалентный ион представляет собой цинк.

15. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, где указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-14, где указанное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из рака легких, глиомы, анорексии, гипотиреоза, гиперальдостеронизма, поражения *H. pylori*, акромегалии, рестеноза, болезни Крона, системной склеродермии, наружных и внутренних ложных кист поджелудочной железы и асцитов, ВИПомы, незидиобластоза, гиперинсулинизма, гастриномы, синдрома Золлингера-Эллисона, диареи, диареи, связанной со СПИД, диареи, связанной с химиотерапией, склеродермии, синдрома раздраженного толстого кишечника, панкреатита, тонкокишечной непроходимости, гастроэзофагиального рефлюкса, дуоденогастрального рефлюкса, синдрома Кушинга, гонадотропиномы, гиперпаратиреоза, болезни Грейвса, диабетической невропатии, болезни Педжета, поликистоза яичников, рака щитовидной железы, гепатомы, лейкоза, менингиомы, кахексии при злокачественной опухоли, ортостатической гипотензии, гипотензии, возникающей после приема пищи, приступов паники, аденом, секретирующих ГР, акромегалии, аденом, секретирующих ТТГ, аденом, секретирующих пролактин, инсулиномы, глюкагономы, сахарного диабета, гиперлипидемии, устойчивости к инсулину, синдрома X, ангиопатии, пролиферативной ретинопатии, феномена “утренней зари”, нефропатии, секреции кислоты желудочного сока, пептических язв, тонкокишечного-кожного свища, панкреато-кожного свища, демпинг-синдрома, синдрома “водянистой” диареи, панкреатита, опухоли, секретирующей гастроинтестинальные гормоны, ангиогенеза, артрита, отторжения аллотрансплантата, кровотечения сосуда трансплантата, портальной гипертензии, желудочно-кишечного кровотечения, ожирения и передозировки опиоидов.