



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012143747/15, 14.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2010 US 61/340,290

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2014 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/028283 (14.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/115871 (22.09.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Автор(ы):

ДУН Чжэн Синь (US),
ЧЖАН Цзюньдун (US)(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРОВ СЕКРЕТАГОГОВ
ГОРМОНА РОСТА**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция прозрачного раствора, геля или полутвердого вещества, или суспензии, содержащей пептид, действующий в качестве лиганда рецептора GHS, или его фармацевтически приемлемую соль, в которой данный пептид образует депо *in situ* после подкожной или внутримышечной инъекции субъекту.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанное депо *in situ* медленно растворяется и высвобождается в жидкость тела и кровотока, и в которой указанный прозрачный раствор представляет собой водный раствор, органический раствор, или водный раствор, содержащий органический компонент.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой указанный пептид представляет собой:

H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH₂;H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-Lys-NH₂;H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Orn-Lys-NH₂;H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-Lys-NH₂;H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-Lys-NH₂;H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;

H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
H-Inp-D-Bpa-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Bpa-Phe-Lys-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-4Pal-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-3Pal-NH₂;
H-Inp-D-Bip-D-Trp-Phe-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Thr(Bzl)-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Pff-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
H-Inp-D-Dip-D-Trp-Phe-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Dip-Phe-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Bal-Phe-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-3Pal-Lys-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Lys-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Lys-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-Apc-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Lys-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Apc-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-2Nal-Phe-Apc-NH₂;

H-Apc-D-1Nal-D-1Nal-Phe-Lys-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Apc-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Apc-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-1Nal-Phe-Lys-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-2Nal-Phe-Lys-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Phe-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-2Thi-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-NH₂;
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-2Thi-NH₂;
H-Apc-D-2Nal-D-Trp-Taz-NH₂;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
H-Inp-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
H-Apc-D-1Nal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
H-Apc-D-Bal-D-Trp-Taz-Apc-NH₂;
H-Inp-D-2Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
H-Inp-D-1Nal-D-Trp(Ψ)-Pim;
H-Inp-D-Bal-D-Trp(Ψ)-Pim;
H-Aib-D-Ser(Bzl)-D-Trp(Ψ)-Pim; или
H-Inp-D-Trp-D-2Nal(Ψ)-Pim;
или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой указанный пептид представляет собой H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой указанный пептид находится в виде памоатной соли.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, дополнительно содержащая органический компонент.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой указанный органический компонент представляет собой органический полимер, спирт, ДМСО, ДМФА или ДМА.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой указанный органический полимер представляет собой ПЭГ, и в которой указанный спирт представляет собой этанол или изопропиловый спирт.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой указанный ПЭГ имеет среднюю молекулярную массу от около 200 до около 10000.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой указанный пептид растворяют в водном растворе ПЭГ200 или ПЭГ400, в котором соотношение объем-к-объему ПЭГ и воды составляет от около 1:9 до около 1:1.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой концентрация масса-к-объему указанного пептида находится в интервале от около 0,1 мг/мл до около 2000 мг/мл, и в которой рН указанной композиции находится в интервале от около 3,0 до около 8,0.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой указанную памоатную соль H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ растворяют в водном растворе ПЭГ400, в котором соотношение объем-к-объему ПЭГ400 и воды составляет примерно 1:1, и в котором концентрация масса-к-объему пептида составляет примерно 200 мг/мл, в водном

растворе ПЭГ200, в котором соотношение объем-к-объему ПЭГ200 и воды составляет примерно 1:1, и в котором концентрация масса-к-объему пептида составляет примерно 200 мг/мл, в растворе ПЭГ400/PBS, в котором соотношение объем-к-объему ПЭГ400 и PBS составляет примерно 1:1, и в котором концентрация масса-к-объему пептида составляет примерно 300 мг/мл, или в солевом растворе ПЭГ400, в котором соотношение объем-к-объему ПЭГ400 и солевого раствора составляет примерно 1:1, и в котором концентрация масса-к-объему пептида составляет примерно 300 мг/мл.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, дополнительно содержащая двухвалентный металл.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой указанный двухвалентный металл представляет собой цинк.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая изотонический агент.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой указанный изотонический агент присутствует в концентрации, составляющей от около 0,01 мг/мл до около 100 мг/мл.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, дополнительно содержащая стабилизатор.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, в которой указанный стабилизатор выбирают из группы, включающей имидазол, аргинин и гистидин.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество, хелатирующий агент и буферный раствор.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, в которой указанный буферный раствор выбирают из группы, включающей Tris, ацетат аммония, ацетат натрия, глицин, аспарагиновую кислоту и Bis-Tris.

А
7
4
7
3
4
1
2
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
2
1
4
3
7
4
7
A