



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 114088

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 38/03 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

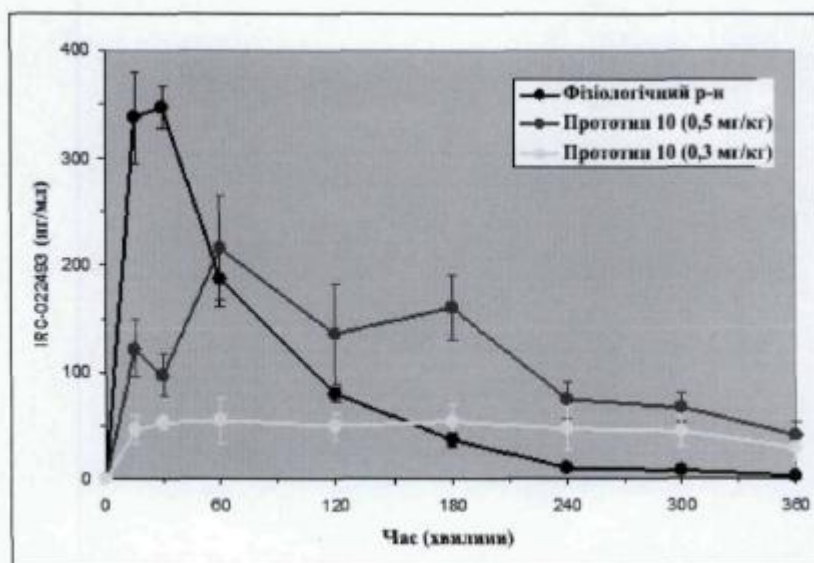
(21) Номер заявки:	а 2014 00165	(72) Винахідник(и):	Рішар Жоель (FR), Ларедж Фаїза (FR), Баронне Марі-Мадлен (FR), Нурріссон Дідьє (FR), Харнетт Жереміа (FR), Хашер Бсатріс (FR), Мондолі Наталі (FR), Бертоккі Лоран (FR)
(22) Дата подання заявки:	13.06.2012	(73) Власник(и):	ІПСЕН ФАРМА С.А.С., 65 Quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne- Billancourt, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.04.2017	(74) Представник:	Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11290270.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2002197328 A1, 26.12.2002. GB 761061 A, 07.11.1956 WO 0100224 A1, 04.01.2001 WO 2011060352 A1, 19.05.2011 WO 2011017209 A1, 10.02.2011 WO 2009061411 A2, 14.05.2009 WO 2008156677 A2, 24.12.2008 Huang J. Synthesis of agarose-graft-hyaluronan copolymer and its potential application as a peptide carrier / J. Hyang et al. // Journal of applied polymer science. - 2010. - Vol. 117. - No. 6. - P. 3568-3574
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14.06.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2014, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2017, Бюл.№ 8		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2012/001588, 13.06.2012		

(54) ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ**(57) Реферат:**

Винахід належить до лікарської композиції з пролонгованим вивільненням для ін'єкцій, яка складається з мікрочасточок пептиду як активної речовини і біосумісного водорозчинного полімеру, причому пептид і біосумісний водорозчинний полімер становлять щонайменше 90 мас. % від вмісту мікрочасточок, а активна речовина вибирається з ліганду одного або більше меланокортинових (МС) рецепторів, в якій пептид є Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ або його фармацевтично прийнятна сіль, причому активна речовина є присутньою в концентрації від 20 до 70 % (мас.) від вмісту мікрочасточок, та біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, що має молекулярну масу (Мм), нижчу ніж 2000 кДа. Винахід також

UA 114088 C2

належить до ін'єкційного препарату, який містить лікарську композицію з пролонгованим вивільненням, суспендовану в рідкому ін'єкційному середовищі.



ФІГ. 2

Даний винахід стосується лікарської композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить в основному мікрочасточки біосумісного водорозчинного полімеру і пептид в якості активної речовини, зокрема такий пептид, як ліганд рецептору меланокортину. Даний винахід стосується також ін'єкційного препарату, що містить лікарську композицію з пролонгованим вивільненням, суспендовану в ін'єкційному середовищі.

Меланокортини – це родина регуляторних пептидів, які утворюються при пост-трансляційній обробці про-гормону про-опіомеланокортину. Меланокортини були виявлені в різноманітних нормальних тканинах людського організму, включаючи головний мозок, надниркову залозу, шкіру, яєчка, селезінку, нирки, яєчник, легені, щитовидну залозу, печінку, товсту кишку, тонку кишку і підшлункову залозу. Було показано, що меланокортинові пептиди демонструють різноманітну фізіологічну активність, включаючи контроль поведінки і пам'яті, вплив на нейротрофічні і жарознижуючі властивості, а також вплив на модулювання імунної системи, контроль серцево-судинної системи, аналгезію, терморегуляцію і вивільнення інших нейрогуморальних агентів, включаючи пролактин, лютеїнізуючий гормон та біогенні аміни. До сьогодні охарактеризовано п'ять меланокортинових рецепторів (MC-R): меланоцит-специфічний рецептор (MC1-R), специфічний до кори надниркової залози (кортикоадrenalний) АКТГ рецептор (MC2-R), меланокортиновий-3 (MC3-R), меланокортиновий-4 (MC4-R) і меланокортиновий-5 (MC5-R) рецептори. Меланокортинові рецептори (MC-R) викликали значний інтерес в якості мішеней для створення нових терапевтичних засобів для лікування пов'язаних з масою тіла розладів, таких як ожиріння і кахексія. І генетичні, і фармакологічні свідчення вказують на центральні рецептори MC4-R як на головну мішень. Сучасні досягнення в царині селективних до рецепторів агоністів та антагоністів засвідчують терапевтичний потенціал активації меланокортинових рецепторів, зокрема MC4-R. Цей терапевтичний потенціал обумовлює необхідність розробки нових препаратів для такого типу сполук, зокрема необхідність розробки ін'єкційних препаратів.

Парентеральна ін'єкція розчинного у фізіологічному розчині активного фармацевтичного інгредієнту типово приводить до високої пікової концентрації препарату у плазмі (C_{max}) і початкової високої швидкості зміни концентрації препарату в плазмі, що має своїм результатом короткий час (T_{max}) до досягнення максимальної концентрації C_{max} , тобто має вибуховий ефект. Ці дві особливості фармакокінетичного (ФК) профілю можуть викликати побічні ефекти, які можуть перешкоджати розробці і використанню такого препарату.

Композиція за даним винаходом призначається для зменшення цих недоліків і забезпечення пролонгованого вивільнення активного інгредієнту впродовж щонайменше 3 годин.

Метою даного винаходу є лікарська композиція з пролонгованим вивільненням, яка складається в основному з мікрочасточок пептиду в якості активної речовини і біосумісного водорозчинного полімеру.

Коли не вказується інше, використовуються наступні дефініції, щоб ілюструвати і визначати значення і об'єм різних термінів, застосованих тут для опису винаходу.

Коли не вказується інше, всі згадані в даному винаході відсотки є масовими відсотками (мас.).

Термін «мікрочасточки» означає часточки розміром від 1 до 100 мкм.

Термін «полімер» означає будь-який полімер або сополімер або їх суміш. Термін «біополімер» означає полімерну речовину, утворену в біологічній системі.

Термін «біосумісний» означає біологічно сумісний, тобто такий, що не викликає токсичної, шкідливої або імунологічної реакції в живих тканинах, біологічних системах або біологічних функціях.

Термін «такий, що піддається біологічному розкладанню» означає здатність розкладатись під дією біологічних агентів, біологічних (мікро)організмів або при поміщенні в біологічні рідини.

Пептид означає будь-який пептид, що містить до 50 амінокислот та/або має молекулярну масу приблизно до 6000 Да (6000 ± 200 Да).

Пролонговане вивільнення означає вивільнення препарату, яке може тривати впродовж щонайменше 2 годин.

Під терміном «полісахарид з високою молекулярною масою» розуміється, що полісахарид, використаний в композиції за цим винаходом, має молекулярну масу (Мм) понад 1000 кДа.

Лікарська композиція з пролонгованим вивільненням складається в основному з мікрочасточок пептиду в якості активної речовини і біосумісного водорозчинного полімеру. У відповідності до даного винаходу, термін «в основному» означає, що відсоток (мас.) пептиду як активного інгредієнту і біосумісного водорозчинного полімеру становить щонайменше 90% від загального вмісту мікрочасточок.

Іншою метою даного винаходу є лікарська композиція з пролонгованим вивільненням, яка

складається з мікрочасточок пептиду в якості активної речовини і біосумісного водорозчинного полімеру, причому пептид і біосумісний водорозчинний полімер становлять щонайменше 90 мас. % від вмісту мікрочасточок.

Це означає, що мікрочасточки за цим винаходом є представленими пептидом в якості активної речовини і біосумісним водорозчинним полімером, причому пептид і біосумісний водорозчинний полімер становлять щонайменше 90 мас. % від вмісту мікрочасточок.

В одному кращому варіанті здійснення відсоток пептиду і біосумісного водорозчинного полімеру становить щонайменше 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% (мас.) від загального вмісту мікрочасточок.

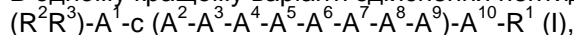
В іншому кращому варіанті здійснення відсоток (мас.) пептиду і біосумісного водорозчинного полімеру становить щонайменше 95% від загального вмісту мікрочасточок, переважно щонайменше 99%, а краще щонайменше 99,5%.

Активним інгредієнтом лікарської композиції за даним винаходом є пептид. Переважно, цим пептидом є ліганд одного або більше меланокортинових рецепторів (MC-R). Меланокортиновий рецептор може вибиратись з меланоцит-специфічного рецептору (MC1-R), специфічного до кори надниркової залози (кортикоадrenalного) АКТГ рецептору (MC2-R), меланокортинового-3 (MC3-R), меланокортинового-4 (MC4-R) і меланокортинового-5 (MC5-R) рецепторів.

Активний інгредієнт лікарської композиції за даним винаходом може вибиратись з тих, що описані в заявках РСТ WO 2007/008704 або WO 2008/147556.

В одному кращому варіанті здійснення пептидом є ліганд меланокортинового-4 (MC4-R) рецептору.

В одному кращому варіанті здійснення пептидом є сполука формули (I):



де:

A^1 – це Acc, $HN-(CH_2)_m-C(O)$, L- або D-амінокислота або видалений;

A^2 – це Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp або Glu;

A^3 – це Gly, Ala, β -Ala, Gaba, Aib, D-амінокислота або видалений;

A^4 – це His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi або $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$;

A^5 – це D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$, L-Phe або D-(Et)Tyr;

A^6 – це Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn або $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;

A^7 – це Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Bal або D-Bip;

A^8 – це Gly, D-Ala, Acc, Ala, β -Ala, Gaba, Apr, Ahx, Aha, $HN-(CH_2)_s-C(O)$ або видалений;

A^9 – це Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn або Lys;

A^{10} – це Acc, $HN-(CH_2)_t-C(O)$, L- або D-амінокислота або видалений;

R^1 – це -OH або -NH₂;

R^2 і R^3 , незалежно в кожному випадку, представляють собою H, (C₁-C₃₀)алкіл, (C₁-C₃₀)гетероалкіл, (C₁-C₃₀)ацил, (C₂-C₃₀)алкеніл, (C₂-C₃₀)алкініл, арил(C₁-C₃₀)алкіл, арил(C₁-C₃₀)ацил, заміщений (C₁-C₃₀)алкіл, заміщений (C₁-C₃₀)гетероалкіл, заміщений (C₁-C₃₀)ацил, заміщений (C₂-C₃₀)алкеніл, заміщений (C₂-C₃₀)алкініл, заміщений арил(C₁-C₃₀)алкіл або заміщений арил(C₁-C₃₀)ацил;

R^4 і R^5 , незалежно в кожному випадку, представляють собою H, (C₁-C₄₀)алкіл, (C₁-C₄₀)гетероалкіл, (C₁-C₄₀)ацил, (C₂-C₄₀)алкеніл, (C₂-C₄₀)алкініл, арил(C₁-C₄₀)алкіл, арил(C₁-C₄₀)ацил, заміщений (C₁-C₄₀)алкіл, заміщений (C₁-C₄₀)гетероалкіл, заміщений (C₁-C₄₀)ацил, заміщений (C₂-C₄₀)алкеніл, заміщений (C₂-C₄₀)алкініл, заміщений арил(C₁-C₄₀)алкіл, заміщений арил(C₁-C₄₀)ацил, (C₁-C₄₀)алкілсульфоніл або -C(NH)-NH₂;

m, незалежно в кожному випадку, – це 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

n, незалежно в кожному випадку, – це 1, 2, 3, 4 або 5;

s, незалежно в кожному випадку, – це 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

t, незалежно в кожному випадку, – це 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7; i

X^1, X^2, X^3, X^4 і X^5 , незалежно в кожному випадку, представляють собою H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₁₀)алкіл, заміщений (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₁₀)алкеніл, заміщений (C₂-C₁₀)алкеніл, (C₂-C₁₀)алкініл, заміщений (C₂-C₁₀)алкініл, арил, заміщений арил, OH, NH₂, NO₂ або CN;

за тієї умови, що:

(I). коли R^4 представляє собою (C₁-C₄₀)ацил, арил(C₁-C₄₀)ацил, заміщений (C₁-C₄₀)ацил, заміщений арил(C₁-C₄₀)ацил, (C₁-C₄₀)алкілсульфоніл або -C(NH)-NH₂, то R^5 має бути H, (C₁-C₄₀)алкіл, (C₁-C₄₀)гетероалкіл, (C₂-C₄₀)алкеніл, (C₂-C₄₀)алкініл, арил(C₁-C₄₀)алкіл, заміщений (C₁-C₄₀)алкіл, заміщений (C₁-C₄₀)гетероалкіл, заміщений (C₂-C₄₀)алкеніл, заміщений (C₂-C₄₀)алкініл або заміщений арил(C₁-C₄₀)алкіл;

(II). коли R^2 представляє собою (C₁-C₃₀)ацил, арил(C₁-C₃₀)ацил, заміщений (C₁-C₃₀)ацил або заміщений арил(C₁-C₃₀)ацил, то R^3 має бути H, (C₁-C₃₀)алкіл, (C₁-C₃₀)гетероалкіл, (C₂-

C₃₀)алкеніл, (C₂-C₃₀)алкініл, арил(C₁-C₃₀)алкіл, заміщений (C₁-C₃₀)алкіл, заміщений (C₁-C₃₀)гетероалкіл, заміщений (C₂-C₃₀)алкеніл, заміщений (C₂-C₃₀)алкініл або заміщений арил(C₁-C₃₀)алкіл;

(III). A³ або A⁸ або обидва повинні бути присутніми у вказаній сполуці;

5 (IV). коли A² представляє собою Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen або D-Pen, то A⁹ має бути Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen або D-Pen;

(V). коли A² представляє собою Asp або Glu, то A⁹ має бути Dab, Dap, Orn або Lys;

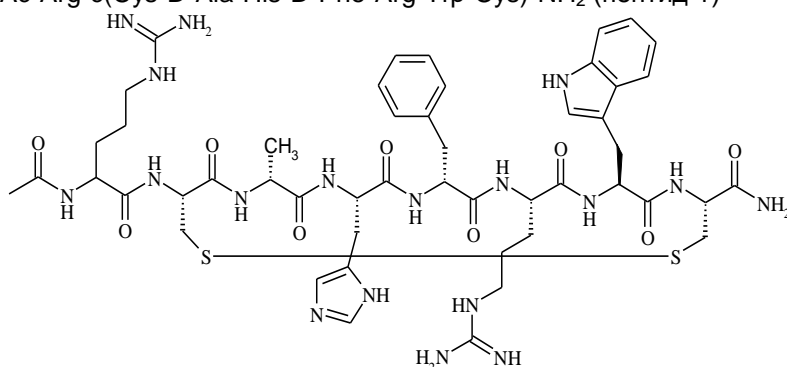
(VI). коли A⁸ представляє собою Ala або Gly, то A¹ не має бути Nle; і

(VII). коли A¹ є видаленим, то жодний з R² і R³ не може бути H;

10 або її фармацевтично прийнятна сіль. В одному кращому варіанті здійснення такий пептид є сполукою формули (I), де A¹ – це Arg, D-Arg, hArg або D-hArg; або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Переважно, активною речовиною лікарської сполуки за даним винаходом є пептид формули:

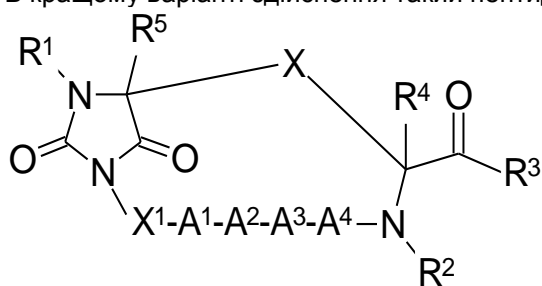
15 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (пептид 1)



пептид 1

або його фармацевтично прийнятна сіль.

В кращому варіанті здійснення такий пептид є сполукою формули (II):



(II),

20 де гідантоїнова частина є утвореною злиттям аміногрупи X¹, тобто, де:

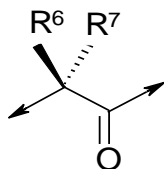
X вибирається з групи, яка складається з -CH₂-S-S-CH₂-, -C(CH₃)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₂-S-S-CH₂-, -CH₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-S-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-S-C(CH₃)₂-, -(CH₂)_t-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r- і -(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_t-;

25 R¹ і R², незалежно в кожному випадку, представляють собою H, (C₁-C₁₀)алкіл або заміщений (C₁-C₁₀)алкіл;

R³ – це -OH або -NH₂;

R⁴ і R⁵, незалежно в кожному випадку, представляють собою H, (C₁-C₁₀)алкіл або заміщений (C₁-C₁₀)алкіл;

X¹ – це



30 A¹ – це His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe або видалений;

A² – це D-Bal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe або D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

A³ – це Arg, hArg, Dab, Dap, Lys або Orn ;

A⁴ – це Bal, 1-Nal, 2-Nal, (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe або Trp;

35 R⁶ і R⁷, незалежно в кожному випадку, представляють собою H, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₁-C₁₀)гетероалкіл, арил(C₁-C₅)алкіл, заміщений (C₁-C₁₀)алкіл, заміщений (C₁-C₁₀)гетероалкіл або

заміщений арил(C_1 - C_5)алкіл або R^6 і R^7 можуть бути з'єднаними разом з утворенням циклічної частини;

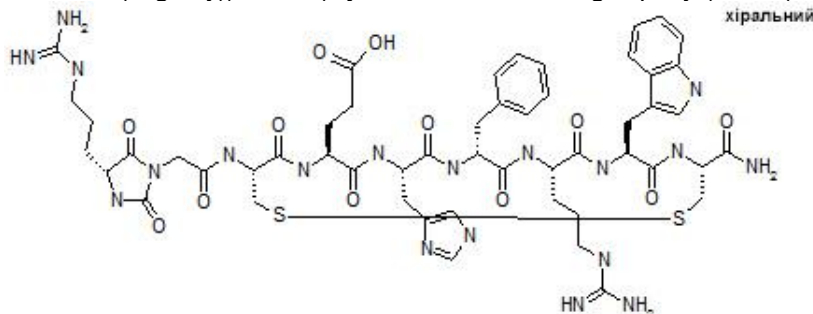
R^8 представляє собою H, (C_1 - C_{10})алкіл або заміщений (C_1 - C_{10})алкіл;

г, незалежно в кожному випадку, представляє собою 1, 2, 3, 4 або 5; і

5 т, незалежно в кожному випадку, представляє собою 1 або 2; або

або її фармацевтично прийнятною сіллю. Переважно, активною речовиною лікарської композиції за даним винаходом є пептид формули:

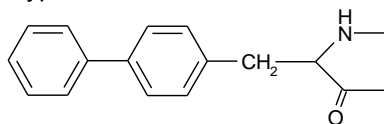
Гідантоїн(Arg-Gly))-цикло(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (пептид 2)



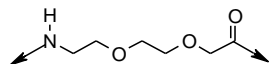
10 або його фармацевтично прийнятна сіль.

Для визначення пептидів застосовується номенклатура, яка типово використовується в цій галузі, де аміногрупа на N-кінці проставляється зліва, а карбоксильна група на C-кінці – справа. Коли амінокислота має ізомерні форми, представленою є L форма цієї амінокислоти, якщо чітко не вказується інше. Коли не вказується інше, всі технічні і наукові терміни, використані тут, 15 мають те саме значення, яке є зрозумілим звичайному спеціалісту в галузі, до якої належить даний винахід. До того ж, всі публікації, патентні заявки, патенти та інші згадані тут посилання є включеними за посиланням. Значення різних позначень, використаних вище, є наступним:

Abu: α -аміномасляна кислота; Ac: ацильна група; Acc: 1-аміно-1-цикло(C_3 - C_9)алкіл карбонова кислота; A3c: 1-аміно-1-циклопропанкарбонова кислота; A4c: 1-аміно-1-циклобутанкарбонова кислота; A5c: 1-аміно-1-циклопентапкарбонова кислота; A6c: 1-аміно-1-циклогексанкарбонова кислота; A7c: 7-аміногептанова кислота; A8c: 8-амінооктанова кислота; A9c: 9-амінононанова кислота; A10c: 10-амінодеканова кислота; Aib: α -аміноізомасляна кислота; Ala або A: аланін; β -Ala: β -аланін; Apr: 5-амінопентанова кислота (HN-(CH₂)₄-C(O)); Arg або R: аргінін; hArg: гомоаргінін; Asn або N: аспарагін; Asp або D: аспарагінова кислота; Val: 3-бензотієнілаланін; Bip: 4,4'-біфенілаланін, представлений 25 структурою:

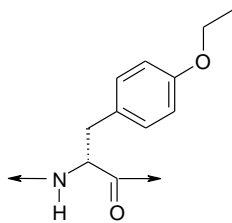


Вра: 4-бензоїлфенілаланін; 4-Br-Phe: 4-бром-фенілаланін; Cha: β -циклогексилаланін; hCha: гомо-циклогексилаланін; Chg: циклогексилгліцин; Cys або C: цистеїн; hCys: гомоцистеїн; Dab: 2,4-діаміномасляна кислота; Dar: 2,3-діамінопропіонова кислота; Dip: β , β -діфенілаланін; Doc: 8-аміно-3,6-діоксаоктанова кислота зі структурою:



2-Fua: β -(2-фурил)-аланін; Gaba: 4-аміномасляна кислота; Gln або Q: глютамін; Glu або E: глютамінова кислота; Gly або G: гліцин; His або H: гістидин; 3-Hyp: транс-3-гідрокси-L-пролін, тобто (2S, 3S)-3-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота; 4-Hyp: 4-гідроксипролін, тобто (2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота; Ile або I: ізолейцин; Leu або L: лейцин; hLeu: гомолейцин; Lys або K: лізин; Met або M: метіонін; β -hMet: β -гомометіонін; 1-Nal: β -(1-нафтил)аланін; 2-Nal: β -(2-нафтил)аланін; Nip: ніпекотинова кислота; Nle: норлейцин; Oic: октагідроіндол-2-карбонова кислота; Orn: орнітин; 2-Pal: β -(2-піридил)аланін; 3-Pal: β -(3-піридил)аланін; 4-Pal: β -(4-піридил)аланін; Pen: пеніциламін; Phe або F: фенілаланін; hPhe: гомофенілаланін; Pro або P: пролін; hPro: гомопролін.

Ser або S: серин; Tle: трет-лейцин; Taz: β -(4-тіазоліл)аланін; 2-Thi: β -(2-тієніл)аланін; 3-Thi: β -(3-тієніл)аланін; Thr або T: треонін; Trp або W: триптофан; Tyr або Y: тирозин; D-(Et)Tyr має структуру:



; Val або V: валін.

Далі наведені дефініції термінів, використаних в даному описі. Початкове визначення, передбачене тут для групи або терміну, є застосовним до цієї групи або терміну у всьому цьому описі, індивідуально або як частина іншої групи, коли не вказується інше. Коли не вказується інше, всі технічні і наукові терміни, використані тут, мають те саме значення, яке є зрозумілим звичайному спеціалісту в галузі, до якої належить даний винахід.

Термін «алкіл» стосується вуглеводневих груп з лінійним або розгалуженим ланцюгом, які мають від 1 до 12 атомів вуглецю, переважно від 1 до 8 атомів вуглецю. Перевага віддається нижчим алкільним групам, тобто алкільним групам, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю. Коли в позначенні алкільної або іншої групи використовується нижній індекс, він стосується кількості атомів вуглецю, які може містити така група. Термін «заміщений алкіл» стосується алкільної групи, як її визначено вище, що має одне, два або три заміщення, вибрані з групи, яка включає гало, аміно, ціано, кето ($=O$), $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-(C=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_cC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_d$, $-SO_2R_d$, $-SO_3R_d$, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикл, де групи R_a , R_b і R_c вибираються з водню, (C_1-C_6) алкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, циклоалкілу або (C_1-C_6) алкілу, заміщеного воднем, гідрокси, метокси, нітро, аміно, ціано, $-(C=O)H$, $-CO_2H$, $-(C=O)$ алкілу, $-CO_2$ алкілу, $-NH$ (алкілу), $-NH$ (циклоалкілу), $-N$ (алкілу) $_2$, карбокси, ацилу, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ фенілу, $-CO_2$ -алкілу, циклоалкілу, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NH$ (алкілу), $-(C=O)NH$ (циклоалкілу), $-(C=O)N$ (алкілу) $_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ (алкілу), $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ (алкілу) $_2$, $-NH-CH_2$ -карбокси, $-NH-CH_2-CO_2$ -алкілу, фенілу, бензилу, фенілетилу або фенілокси. Група R_d може вибиратись з тих самих груп, що й R_a , R_b і R_c , але не є воднем. Як варіант, групи R_a і R_b можуть разом утворювати кільце гетероциклу або гетероарилу. Має бути зрозумілим, що коли заміщена алкільна група заміщується арилом, циклоалкілом, гетероарилом або гетероцикло, то ці кільця є такими, як визначено далі, і отже можуть мати від одного до трьох заміщень, як наведено далі в дефініціях для цих термінів. Коли термін «алкіл» використовується як суфікс після іншої конкретно названої групи, наприклад арилалкіл або гетероарилалкіл, такий термін визначає, з більшою специфічністю, щонайменше одне з заміщень, які буде містити заміщений алкіл. Наприклад, арилалкіл стосується арилу, зв'язаного через алкіл, або, іншими словами, заміщеної алкільної групи, що має від 1 до 12 атомів вуглецю і щонайменше одне заміщення, яке є арилом (наприклад, бензилом або біфенілом). «Нижчий арилалкіл» стосується заміщених алкільних груп, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю і щонайменше одне арильне заміщення.

Термін «алкеніл» стосується вуглеводневих груп з лінійним або розгалуженим ланцюгом, які мають від 2 до 12 атомів вуглецю і щонайменше один подвійний зв'язок. Перевага віддається алкенільним групам з 2-6 атомами вуглецю, що мають один подвійний зв'язок. Термін «алкініл» стосується вуглеводневих груп з лінійним або розгалуженим ланцюгом, які мають від 2 до 12 атомів вуглецю і щонайменше один потрійний зв'язок. Перевага віддається алкінільним групам з 2-6 атомами вуглецю, що мають один потрійний зв'язок. Заміщений алкеніл або алкініл буде містити одне, два або три заміщення, як визначено вище, для алкільних груп. Термін «алкілен» стосується двохвалентних вуглеводневих груп з лінійним або розгалуженим ланцюгом, які мають від 1 до 12 атомів вуглецю, переважно від 1 до 8 атомів вуглецю, наприклад $\{-CH_2-\}_n$, де n становить від 1 до 12, переважно від 1 до 8. Перевага віддається нижчим алкіленовим групам, тобто алкіленовим групам з 1-4 атомами вуглецю. Терміни «алкенілен» і «алкінілен» стосуються двохвалентних радикалів алкенільних і алкінільних груп, відповідно, як визначено вище. Заміщені алкіленові, алкеніленові і алкініленові групи можуть мати заміщення, як визначено вище, для заміщених алкільних груп.

Термін «алкокси» стосується групи OR_e , де R_e – це алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероцикл або циклоалкіл. Отже, алкокси включає такі групи, як метокси, етокси, циклопропілокси, піролідінілокси і т.д. Термін «арилокси» стосується груп O (арил) або O (гетероарил), де арил і гетероарил є такими, як визначено далі.

Термін «алкілтіо» стосується алкільної або заміщеної алкільної групи, як визначено вище, зв'язаної через один або більше атомів сірки ($-S-$), наприклад $-S$ (алкіл) або $-S$ (алкіл- R_a).

Термін «алкіламіно» стосується алкільної або заміщеної алкільної групи, як визначено вище,

зв'язаної через одну або більше груп азоту ($-NR_f-$), де R_f є воднем, алкілом, заміщеним алкілом або циклоалкілом. Термін «ацил» стосується алкільної або заміщеної алкільної групи, як визначено вище, зв'язаної через одну або більше карбонільних груп $\{-C(=O)-\}$. Коли термін ацил використовується в сполученні з іншою групою, як в ациламіно, це стосується карбонільної групи $\{-C(=O)\}$, зв'язаної з групою, названою другою. Отже, ациламіно стосується $-C(=O)NH_2$, заміщений ациламіно стосується групи $-C(=O)NRR$, а ациларил стосується $-C(=O)(арилу)$.

Термін «аміноацил» стосується групи $-NR_fC(=O)R_g$, де R_g є воднем, алкілом або заміщеним алкілом, а R_f є таким, як визначено вище для груп алкіламіно.

Термін «гало» або «галоген» стосується хлоро, бромо, фторо і йодо. Коли не вказується інше, будь-яка група галоалкіл, галоалкокси або галоалкілтіо містить один або більше атомів гало, які можуть бути однаковими або різними.

Термін «карбокси», коли використовується окремо, стосується групи CO_2H . Карбоксиалкіл стосується групи CO_2R , де R є алкілом або заміщеним алкілом.

Термін «сульфоніл» стосується сульфоксидної групи (тобто $-S(O)_{1-2}-$), зв'язаної з органічним радикалом, включаючи групи алкіл, алкеніл, алкініл, заміщений алкіл, заміщений алкеніл або заміщений алкініл, як визначено вище. Органічний радикал, до якого є приєднаною сульфоксидна група, може бути одновалентним (наприклад, $-SO_2$ -алкіл) або двохвалентним (наприклад, $-SO_2$ -алкілен і т.п.).

Термін «циклоалкіл» стосується заміщених і незаміщених моноциклічних або біциклічних вуглеводневих груп з від 3 до 9 атомів вуглецю, які є, відповідно, повністю насиченими або частково ненасиченими, включаючи зшите арильне кільце, наприклад індан. Циклоалкільна група може бути заміщеною одним або більше (наприклад, від одного до трьох) заміщень, вибраних з алкілу, заміщеного алкілу, аміноалкілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, гідрокси, алкокси, алкіламіно, сульфонілу, $-SO_2(арилу)$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -алкілу, $-C(=O)H$, кето, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH(алкілу)$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N(алкілу)_2$, ацилу, арилу, гетероциклу, гетероарилу або іншого циклоалкільного кільця з від 3 до 7 атомів вуглецю. Термін «циклоалкілен» стосується циклоалкілу, який утворює зв'язок або проміжну ланку між двома іншими групами, тобто циклоалкілен є циклоалкілом, зв'язаним з щонайменше двома іншими групами. Термін циклоалкіл включає насичені або частково ненасичені карбоциклічні кільця, що мають місток вуглець-вуглець з трьох-чотирьох атомів вуглецю або мають приєднане бензольне кільце. Коли циклоалкільна група заміщується додатковим кільцем, вказане додаткове кільце може мати від одного до двох заміщень, вибраних з R_k , де R_k є нижчим алкілом, гідрокси, нижчим алкокси, аміно, галогеном, ціано, трифторметилом, трифторметокси, нітро і нижчим алкілом, заміщеним одним або двома гідрокси, нижчим алкокси, аміно, галогеном, ціано, трифторметилом, трифторметокси та/або нітро.

Термін «арил» стосується заміщеного і незаміщеного фенілу, 1-нафтилу і 2-нафтилу, причому перевага віддається фенілу. Арил може мати нуль, одне, два або три заміщення, вибрані з групи, яка включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси, алкілтіо, гало, гідрокси, нітро, ціано, аміно, трифторметил, трифторметокси, сульфоніл, $-SO_2(арил)$, $-NH(алкіл)$, $-NH(циклоалкіл)$, $-N(алкіл)_2$, карбокси, ацил, $-C(=O)H$, $-C(=O)феніл$, $-CO_2$ -алкіл, циклоалкіл, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(алкіл)$, $-C(=O)NH(циклоалкіл)$, $-C(=O)N(алкіл)_2$, $-NH-CH_2$ -карбокси, $-NH-CH_2-CO_2$ -алкіл, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH(алкіл)$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N(алкіл)_2$, феніл, бензил, фенілетил, фенілокси, фенілтіо, гетероцикло, гетероарил або (C_3-C_7) циклоалкільне кільце. Термін «арилен» стосується арилу, як його визначено вище, який утворює зв'язок або проміжну ланку між двома іншими групами, тобто арилен – це арил, що зв'язаний з щонайменше двома іншими групами. Коли арильна група заміщується додатковим кільцем, вказане додаткове кільце може мати від одного до двох заміщень, вибраних з R_k , де R_k є таким, як визначено вище.

Термін «гетероцикло» або «гетероцикл» стосується заміщених і незаміщених неароматичних 3-7-членних моноциклічних груп, 7-11-членних біциклічних груп і 10-15-членних трициклічних груп, які мають щонайменше один гетероатом (O, S або N) в принаймні одному з кілець. Кожне кільце групи гетероцикло, яке включає гетероатом, може містити один або два атоми кисню або сірки та/або від одного до чотирьох атомів азоту за тієї умови, що загальна кількість гетероатомів в кожному кільці становить чотири або менше, і також за умови, що таке кільце містить щонайменше один атом вуглецю. Конденсовані кільця, які завершають біциклічні і трициклічні групи, можуть містити тільки атоми вуглецю і можуть бути насиченими, частково насиченими або ненасиченими. Атоми азоту і сірки необов'язково можуть бути окисленими і атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізованими. Група гетероцикло може приєднуватись до будь-якого наявного атому азоту або вуглецю. Кільце гетероцикло може містити одне, два або три заміщення, вибрані з групи, яка включає гало, аміно, ціано, алкіл,

заміщений алкіл, трифторметил, трифторметокси, сульфоніл, $-\text{SO}_2(\text{арил})$, $-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{NH}(\text{циклоалкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})_2$, алкокси, алкілтіо, гідрокси, нітро, феніл, бензил, фенілетил, фенілокси, фенілтіо, карбокси, $-\text{CO}_2\text{-алкіл}$, циклоалкіл, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, ацил, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{алкіл})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{циклоалкіл})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{алкіл})_2$, $-\text{NH-CH}_2\text{-карбокси}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CO}_2\text{-алкіл}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{N}(\text{алкіл})_2$, гетероцикло, гетероарил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкільне кільце}$, кето, $=\text{N-OH}$, $=\text{N-O-нижчий алкіл}$ або п'яти- або шестичленний кетал, а саме 1,3-діоксолан або 1,3-діоксан. Коли група гетероцикло заміщується також кільцем, вказане додаткове кільце може мати від одного до двох заміщень, вибраних з R_k , де R_k є таким, як було визначено вище. Показові моноциклічні групи включають азетидиніл, піролідиніл, оксетаніл, імідазолініл, оксазолініл, ізоксазолініл, тiazолініл, ізотіазолініл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, 4-піперидоніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфон, 1,3-діоксолан і тетрагідро-1,1-діоксотієніл і т.п. Показові біциклічні групи гетероцикло включають хінуклідиніл.

Термін «гетероарил» стосується заміщених і незаміщених ароматичних 5- або 6-членних моноциклічних груп, 9- або 10-членних біциклічних груп та від 11- до 14-членних трициклічних груп, які мають щонайменше один гетероатом (O, S або N) в принаймні одному з кілець. Кожне кільце гетероарильної групи, яке включає гетероатом, може містити один або два атоми кисню або сірки та/або від одного до чотирьох атомів азоту за тієї умови, що загальна кількість гетероатомів в кожному кільці становить чотири або менше і кожне кільце має щонайменше один атом вуглецю. Конденсовані кільця, які завершують біциклічні і трициклічні групи, можуть містити тільки атоми вуглецю і можуть бути насиченими, частково насиченими або ненасиченими. Атоми азоту і сірки необов'язково можуть бути окисленими і атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізованими. Гетероарильні групи, що є біциклічними або трициклічними, повинні включати щонайменше одне повністю ароматичне кільце, тоді як інше зшиті кільце або кільця можуть бути ароматичними або неароматичними. Гетероарильна група може приєднуватись до будь-якого наявного атому азоту або вуглецю будь-якого кільця. Гетероарильна кільцева система може містити одне, два або три заміщення, вибрані з групи, що включає гало, аміно, ціано, алкіл, заміщений алкіл, трифторметил, трифторметокси, сульфоніл, $-\text{SO}_2(\text{арил})$, $-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{NH}(\text{циклоалкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})_2$, алкокси, алкілтіо, гідрокси, нітро, феніл, бензил, фенілетил, фенілокси, фенілтіо, карбокси, $-\text{CO}_2\text{-алкіл}$, циклоалкіл, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, ацил, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{алкіл})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{циклоалкіл})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{алкіл})_2$, $-\text{NH-CH}_2\text{-карбокси}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CO}_2\text{-алкіл}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{N}(\text{алкіл})_2$, гетероцикло, гетероарил або $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкільне кільце}$. Кільце гетероцикло може мати гетероатом сірки, що заміщується одним або більше атомами кисню ($=\text{O}$). Показові моноциклічні гетероарильні групи включають піроліл, піразоліл, піразолініл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, фураніл, тієніл, оксадіазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тріазиніл і т.п. Показові біциклічні гетероарильні групи включають індоліл, бензотіазоліл, бензодіоксоліл, бензоксаксоліл, бензотієніл, хінолініл, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофураніл, хромоніл, кумариніл, бензопіраніл, цінолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролопіридил, фуропіридиніл, дигідроізоіндоліл, тетрагідрохінолініл і т.п. Показові трициклічні гетероарильні групи включають карбазоліл, бензіндоліл, фенантролініл, акридиніл, фенантридиніл, ксантеніл і т.п.

Пептид лікарської композиції за цим винаходом може бути у формі солі або як вільна основа. Він може бути присутній в лікарській композиції в концентрації в межах від близько 20 до близько 70% (мас.) від вмісту мікрочасточок. В одному кращому варіанті здійснення, пептид лікарської композиції є присутнім в концентрації від 20 до 70% (мас.) від вмісту мікрочасточок. В одному кращому варіанті здійснення, пептид лікарської композиції є лігандом меланокортинового рецептору MC4 і є присутнім в концентрації від 25 до 60% (мас.), а краще в концентрації від 30 до 50% від вмісту мікрочасточок.

Лікарська композиція за цим винаходом містить полімер, який є біосумісним і водорозчинним (змішується при концентрації 5% у воді при 25 °C). Такий біосумісний і водорозчинний полімер може вибиратись з моно- або полісахаридів, полівінілпіролідону (PVP), целюлози і похідних целюлози, природних або рекомбінантних білків і похідних білка. Моно- або полісахариди тау можуть вибиратись з гіалуронової кислоти або її солі, декстранів або модифікованих декстранів, хітозанів, крохмалю або модифікованого крохмалю, альгінової кислоти або її солей. Біосумісний водорозчинний полімер може бути таким, що піддається біологічному розкладанню. Коли біосумісний полімер має піддаватись біологічному розкладанню, він може вибиратись з гіалуронової кислоти або її солі, декстранів або модифікованих декстранів, альгінової кислоти або її солей. Біосумісний водорозчинний полімер

може бути біополімером. Коли полімер, що піддається біологічному розкладанню, є біополімером, він може вибиратись з гіалуронової кислоти або її неорганічних солей, таких як натрію гіалуронат, альгінової кислоти або її неорганічних солей, таких як натрію альгінат, або хітозану.

5 В одному кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є таким, що піддається біологічному розкладанню, і краще, коли він є біополімером.

В одному кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом. В іншому кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, що має молекулярну масу (Мм), меншу за 2000 кДа, а краще меншу за 1800 кДа.

10 Переважно, біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом з високою молекулярною масою.

В іншому кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, що має молекулярну масу (Мм), більшу за 1000 кДа, а краще більшу за 1200 кДа.

15 В іншому кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, що має молекулярну масу (Мм) між 1000 кДа і 2000 кДа, а краще між 1200 кДа і 1800 кДа.

В одному кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, вибраним з гіалуронової кислоти або її солі. В іншому кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, вибраним з солей гіалуронової кислоти, і переважно є натрію гіалуронатом (SH).

20 В одному кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, вибраним з солей гіалуронової кислоти, що має молекулярну масу (Мм) між 1000 кДа і 2000 кДа. В одному кращому варіанті здійснення біосумісний водорозчинний полімер є натрію гіалуронатом (SH), що має молекулярну масу (Мм) між 1000 кДа і 2000 кДа, а краще між 1200 кДа і 1800 кДа.

25 В іншому кращому варіанті здійснення масове відношення пептид/полімер в мікрочасточках може змінюватись від 3:1 до 1:4.

В ще кращому варіанті здійснення пептид є пептидом 1, як описано вище, або його фармацевтично прийнятною сіллю, біосумісний водорозчинний полімер є натрію гіалуронатом, а масове відношення становить від 3 до 0,25, краще від 1,5 до 0,33, а ще краще від 1 до 0,33.

30 Мікрочасточки можуть необов'язково містити добавки, такі як сурфактанти. Такі добавки включають жирні кислоти та їх солі, поліолі, поліоксифіри, поллоксамери, полісорбати і поліоксиетиленові ефіри жирних кислот.

В іншому кращому варіанті здійснення мікрочасточки містять будь-яку добавку. В іншому кращому варіанті здійснення мікрочасточки містять будь-який сурфактант. В іншому кращому варіанті здійснення мікрочасточки не містять сурфактанту. В кращому варіанті здійснення мікрочасточки включають тільки пептид в якості активної речовини і біосумісний полімер.

40 Мікрочасточки за цим винаходом можуть готуватись шляхом змішування пептиду, водорозчинного полімеру і необов'язкових добавок (якщо вони передбачаються) у воді і наступної сушки розпилюванням. Отриманий порошок може фасуватись у флакони і піддаватись гамма-опроміненню, щоб мати стерильний продукт для ін'єкції.

У відповідності до іншого аспекту даного винаходу, мікрочасточки за цим винаходом отримуються розпилювальною сушкою, переважно при температурі між 130 і 170°C, а ще краще розпилювальною сушкою без застосування органічного розчинника.

45 Середній розмір мікрочасточки, отриманої у такий спосіб, коливається в межах від 2 до 50 мкм, краще від 5 до 30 мкм, а ще краще від 6 до 24 мкм.

Іншою метою даного винаходу є ін'єкційний препарат, що містить лікарську композицію, як описано вище, при цьому вказана лікарська композиція є суспендованою в ін'єкційному рідкому середовищі.

50 Ін'єкційне рідке середовище може вибиратись з пропілену гліколю, поліетилену гліколю, рослинної олії, мінеральної олії, сквалену, гліцерину, моно-, ди- або тригліцеридів або їх сумішей. Суспензійне середовище для введення лікарської композиції може бути неводною ін'єкційною рідиною низької в'язкості, такою як суміші тригліцеридів середнього ланцюга (ефіри жирних кислот гліцерину). Кращими тригліцеридами середнього ланцюга є Miglyol® 812 (від компанії Sasol GmbH, Німеччина), Labrafac® WL1349 (тригліцерид каприлової кислоти від компанії Gattefosse, Франція) або Lipoid MCT (від компанії Lipoid, Німеччина). Неводне ін'єкційне суспензійне середовище може містити також допоміжні речовини, такі як придатні сурфактанти (Поллоксамер 188, Solutol® HS 15, Cremophor® Tween® 20, 40 і 80, лецитин).

В кращому варіанті здійснення ін'єкційним середовищем є ліпофільне суспензійне середовище.

60 Ін'єкційне рідке середовище, використовуване в якості суспензійного середовища, може

вибиратись з моно-, ди- або тригліцеридів або їх сумішей.

В кращому варіанті здійснення середовищем ін'єкційного препарату є моно-, ди- або тригліцериди або їх суміші. В ще кращому варіанті здійснення середовищем є тригліцерид або суміш тригліцеридів, переважно тригліцерид середнього ланцюга (MCT) або суміш таких тригліцеридів.

Тригліцерид середнього ланцюга (MCT) може вибиратись з Miglyol® 810 (каприновий/каприловий тригліцерид; Реєстраційний Номер (RN) = 8540909-2), Miglyol® 812 (каприновий/каприловий тригліцерид; Реєстраційний Номер (RN) = 8540909-2), Miglyol® 818 (Реєстраційний Номер (RN) = 308067-10-9), Miglyol® 829 (Реєстраційний Номер (RN) = 97708-73-1), Miglyol® 840 (Реєстраційний Номер (RN) = 77466-09-2), або їх суміші. В ще кращому варіанті здійснення, три гліцеридом, використовуваним в якості рідкого середовища в ін'єкційному препараті, є Miglyol® 812.

Ін'єкційний препарат може містити інші добавки, такі як диспергатор. Диспергатори включають амфифільні рідини, фосфоліпіди, жирні кислоти, полісахариди, полііоли, поліоксифіри, поллоксамери, полісорбати і поліоксидетиленові ефіри жирних кислот.

Диспергатор може вибиратись, наприклад, з фосфоліпідів і переважно з лецитину. Концентрація диспергатору в суспензійному середовищі (коли він додається) не перевищує 5% (мас.).

В одному кращому варіанті здійснення, середовище ін'єкційного препарату містить диспергатор. В одному кращому варіанті здійснення, середовище ін'єкційного препарату містить диспергатор, що має гідроліпідний баланс (HLB) нижчий за 17. В одному ще кращому варіанті здійснення, диспергатор вибирається з лецитину.

В одному ще кращому варіанті здійснення, середовище представляє собою суміш тригліцериду середнього ланцюга (MCT) і лецитину, а переважно середовище представляє собою суміш Miglyol® 812 і лецитину.

В одному ще кращому варіанті здійснення, середовище представляє собою суміш Miglyol® 812 і лецитину, а масове відношення лецитин / Miglyol® 812 становить від близько 0,1% (0,1 ± 0,1) до 2% (2 ± 0,1), переважно від 0,1 до 1%.

В одному ще кращому варіанті здійснення, ін'єкційний препарат включає:

- мікрочасточки, які містять тільки пептид 1 в якості активного інгредієнту і біополімер, і
- суміш тригліцериду середнього ланцюга і диспергатору в якості суспензійного середовища;
- а ще краще, коли
- мікрочасточки містять тільки пептид 1 в якості активного інгредієнту і натрію гіалуронат в якості біополімеру, і
- суміш тригліцериду середнього ланцюга і лецитину в якості суспензійного середовища.

Ін'єкційний препарат можна приготувати змішуванням мікрочасточок і суспензійного середовища. Різні складові суспензійного середовища можуть змішуватись, потім стерилізуватись, наприклад фільтрацією, і поміщатись у флакон. Мікрочасточки можуть поміщатись у флакони, а потім стерилізуватись гамма-випромінюванням. Мікрочасточки і суспензійне середовище можуть змішуватись попередньо, щоб суспендувати мікрочасточки в середовищі для ін'єкції перед введенням.

Ін'єкційний препарат за даним винаходом може використовуватись для парентерального введення з пролонгованим вивільненням пептиду впродовж щонайменше 3 годин. Ін'єкційний препарат за даним винаходом може використовуватись для парентерального введення з пролонгованим вивільненням пептиду впродовж щонайменше 4 годин, 5 годин, 6 годин, 12 годин або 24 годин. В одному кращому варіанті здійснення, ін'єкційний препарат за даним винаходом забезпечує пролонговане вивільнення впродовж щонайменше 3 годин. В іншому кращому варіанті здійснення, ін'єкційний препарат за даним винаходом забезпечує пролонговане вивільнення впродовж щонайменше 6 годин. В одному ще кращому варіанті здійснення, ін'єкційний препарат за даним винаходом забезпечує пролонговане вивільнення впродовж щонайменше 12 годин, а краще впродовж 24 годин.

Ін'єкційний препарат за даним винаходом є особливо корисним для лікування розладів, пов'язаних з вагою тіла, таких як ожиріння і кахексія.

Наступні приклади наведені для того, щоб проілюструвати вищезгадані методики, і не повинні розглядатись як такі, що обмежують об'єм цього винаходу.

Експериментальна частина

Приклад 1:

Приготування мікрочасточок

Мікрочасточки були отримані розпилювальною сушкою з використанням сушильного міні-

апарату, такого як BUCHI 190, Micro SD або BUCHI B-290.

Натрію гіалуронат (SH) розчинили асептично у воді для ін'єкцій (WFI) ($\approx 0,4\%$ м/о) з використанням магнітної мішалки впродовж 2 годин.

Пептид 1 точно зважили і розчинили у воді з використанням магнітної мішалки.

5 Гомогенізацію кінцевого препарату було завершено за допомогою турбіни Ultraturax впродовж 30 хвилин. Значення pH кінцевої суміші було в межах від 4 до 5.

Приготували вихідний матеріал з концентрацією твердої фази, що не перевищує 0,33% м/о, який містить 3,325 г загальної твердої речовини на літр, щоб забезпечити ефективне розпилювання суміші. Гомогенність цього препарату підтримували шляхом помірного

10 перемішування під час подачі матеріалу на розпилювальний сушильний апарат. Використані експлуатаційні параметри розпилювальної сушки були наступними: температура на вході 130-170°C, швидкість подачі вихідного матеріалу 5-6 мл/хв., швидкість подачі розпилювального газу 2-4 кг/год., аспірація 30 м³/год., швидкість потоку повітря 650-700 н.л/год.

15 Отриманий порошок був розфасований у флакони і міг бути гамма-опромінений при 25 кГр.

Приготування ін'єкційного препарату

Порошок суспендували в середовищі, яке містило 99% MCT (Miglyol® 812N) і 1% лецитину (EpiKuron 200), перед застосуванням. Середовище приготували наступним чином: лецитин розчинили в Miglyol® 812 N при 55 °C \pm 5 °C з використанням магнітної мішалки, до отримання

20 гомогенної дисперсії. Отриманий розчин потім профільтрували через 0,22-мкм фільтр з метою стерилізації перед асептичним наповненням флаконів.

Приклад 2: Дослідження придатності для ін'єкції і оцінка розподілу часточок за розмірами

Дослідження придатності для ін'єкції здійснювалось на ін'єкційній композиції, яка містила:

- мікрочасточки пептиду 1 / натрію гуалуронату 40/60 (мас.) і
- 25 - суспензійне середовище, яке включало Miglyol® 812 N і лецитин (1%).

Мікрочасточки були отримані, як описано в Прикладі 1, з використанням устаткування для розпилювальної сушки більшого масштабу, а саме устаткування для розпилювальної сушки ASD-1. Мікрочасточки, отримані у такий спосіб, були охарактеризовані у відношенні їх розподілу за розмірами (PSD) до і після здійснення етапу сухого просіювання (Таблиця 1).

30

Таблиця 1:

	Розподіл мікрочасточок за розмірами - Партія C15	
	1 хвилина ультразвуку - без просіювання	Після просіювання через 63-мкм сито
D10 (мкм)	4,79	8,84
D50 (мкм)	21,33	32,23
D90 (мкм)	68,88	64,94
Середній розмір (мкм)	30,63	35,11

Хорошої дисперсії було досягнуто без необхідності в застосуванні до просіяних мікрочасточок ультразвукової обробки.

35 Придатність для ін'єкції оцінювалась з використанням машини для витяжки/стискання, яка вимірює силу ін'єкції під час екструзії препарату з 1-мл шприца, оснащеного голкою. Максимальна сила, що переноситься, становить 15 Н, а тестовані діаметри голки, придатні для щоденної підшкірної ін'єкції, належать щонайменше до 25-27 калібру. Придатність для ін'єкції оцінювалась при 50 мг/мл або 20 мг/мл для активних, вільних від лецитину прототипів мікрочасточок. Результати дослідження придатності для ін'єкції підсумовані в Таблиці 2 далі.

40

Таблиця 2:

Прототип	1		2	3
Чистий пептид, теоретичний вміст (% мас.)	30		40	30
SH (% мас.)	61,4		48,5	60
Суспензійне середовище	Miglyol® 812 N	Miglyol® 812 N + 1% лецитину	Miglyol® 812 N + 1% лецитину	Miglyol® 812 N + 1% лецитину
Активна концентрація (мг/мл)	50	50	50	20
Кількість порошку на мл (мг)	167	167	125	70
Сила ін'єкції для голки 25G (Н)	<15			

Для такого високого вмісту мікрочасточок в олійному ін'єкційному середовищі ін'єкція суспензії мікрочасточок через голку 25 калібру дозволяла доставляти цю суспензію з прийнятною силою ін'єкції, коли прототипи мікрочасточок виготовлялись з вмістом пептиду від 30 до 40%.

Результати, отримані під час «ручного» тестування придатності для ін'єкції, підсумовані в Таблиці 3.

Таблиця 3:

Партія C15	Концентрація пептиду (мг/мл)	Придатність для ін'єкції	
		25 калібр	27 калібр
До просіювання	10	так	ні
	20	так	ні
Після просіювання	20	так	так

«Так» означає, що суспензію можна було ін'єкувати через голку вказаного калібру;

«ні» означає, що суспензію не можна було ін'єкувати через голку вказаного калібру.

Дослідження придатності для ін'єкції показало багатообіцяючі результати для матеріалу, виготовленого у великому масштабі, після етапу сухого просіювання через 63-мкм сито. У випадку концентрації 20 мг/мл суспензію можна було ін'єкувати через голку 27 калібру.

Приклад 3: Тестування in vivo

ФК профілі вибраних прототипів з пептидом 1 в якості активного інгредієнту оцінювались на щурах (Фіг. 1 і 2). Вісім щурів, поділених на дві групи по чотири тварини, було використано на кожному прототипі. Кожна тварина отримувала підшкірну ін'єкцію мікрочасточок, диспергованих в суспензійному середовищі (Miglyol® 812 N без лецитину або з 1% лецитину, профільтованого через 0,22 мкм) в дозі 0,5 мг/кг, а потім в дозі 0,3 мг/кг. Забір крові здійснювався через катетер в яремній вені через різні інтервали часу в кожній групі по черзі. Концентрація пептиду в плазмі визначалась методом РХ-МС.

ФК параметри порівнювались з тими, які були отримані після ін'єкції пептиду в фізіологічному розчині в таких самих умовах; це було обрано в якості контролю, оскільки пептид, суспендований в Miglyol® 812 N, ін'єкувати не можна, оскільки це дає дуже гетерогенні суспензії з поганою стабільністю. ФК параметри мікрочасточок і контролю в фізіологічному розчині показані в Таблиці 4 далі.

Таблиця 4:

Композиція	#	C _{max} (нг/мл)	% C _{max} vs. Контр.	ППК _{остання} (хв.*нг/мл)	% ППК _{остання} vs. Контр.	MRT (хв.)	T _{max} (хв.)	T _{1/2} (хв.)
Контроль NaCl 0,9 %	/	346	/	29.6	/	75	30	49,4
Мікрочасточки: Пептид/SH: 1:2	2	162	47	41.6	141	187	120	71

Середовище: Miglyol								
Пептид/SH 1:2Середовище: Miglyol + 1% лецитину	4	239	69	53.3	180	171	60	90
Мікрочасточки: Пептид /SH/лецитин 1:1/3:2 Середовище: Miglyol	10	216	62	49.5	167	215	60	129

(C_{\max} : максимальна концентрація препарату в плазмі на ФК профілі; ППК: Площа під кривою; MRT: Середня тривалість перебування; T_{\max} : час, який відповідає значенню C_{\max} ; $T_{1/2}$: період піввиведення).

- 5 Потім було здійснено новий тест *in vivo*, щоб оцінити можливість ін'єкції меншої дози з досягненням тієї ж експозиції препарату. Це тестування *in vivo* на щурах виконувалось з використанням прототипів мікрочасточок в дозі 0,3 мг/кг (60% початкової дози). ФК профіль і параметри представлені на Фіг. 2 (ФК профіль у щурів - 270 нмоль/кг, 0,3 мг/кг vs 450 нмоль/кг, 0,5 мг/кг, SC) і в Таблиці 5 (ФК параметри мікрочасточок і контролю на фізіологічному розчині) відповідно.
- 10

Таблиця 5:

Композиція	C_{\max} (нг/мл)	% C_{\max} vs. Контр.	ППК _{остання} (хв.*нг/мл)	% ППК _{остання} vs. Контр.	MRT (хв.)	T_{\max} (хв.)	$T_{1/2}$ (хв.)
Контроль NaCl 0,9 % 0,5 мг/кг	346	/	29.6	/	75	30	49
Прототип 10 0,5 мг/кг	216	62	49.5	167	215	60	129
Прототип 10 0,3 мг/кг	54.6	16	26.7	90	360	60	218

Профіль вивільнення має тенденцію до кінетики нульового порядку щонайменше за 6 годин і представляє поведінку, що нагадує насос, з тією ж експозицією, що спостерігалась для пептиду в фізіологічному розчині при більш високій дозі (0,5 мг/кг). Це свідчить про можливість використання меншої терапевтичної дози для досягнення тієї ж експозиції препарату і можливість уникнути побічних ефектів і підвищити переносимість лікування.

Це ФК дослідження демонструє властивості пролонгованого вивільнення (SR).

Приклад 4: Дослідження стабільності

20 Дослідження стабільності було проведене з пептидом 1 (у формі ацетатної солі). Результати наведені в Таблиці 6.

Таблиця 6:

Приклад	Момент часу	Чистота (%)	Відхилення/ T_0 (%)	Сума домішок (%)
Пептид/SH1700 51,5/48,5	T_0	98,4	/	/
	5M, 5°C	97,2	-1,21	1,7
	13M, 5°C	97,4	1,06	1,6
Пептид/SH1700 38,5/61,5	T_0	97,5	/	1,8
	5M, 5°C	96,7	-0,81	1,8
	13M, 5°C	96,9	-0,63	1,8
Пептид/SH 50/50	T_0	97,3	/	2,0
	4,5M; 5°C	97,5	0,21	2,2
	4,5M; 25°C / 60% BB	97,3	0,00	2,3
	4,5M; 40°C / 75% BB	96,8	-0,51	2,7
Пептид/SH 40/60	T_0	97,4	/	2,3
	4,5M, 5°C	97,4	0,00	2,1
	4,5M; 25°C / 60% BB	97,1	-0,31	2,2
	4,5M; 40°C / 75% BB	96,8	-0,62	2,6

Пептид/Декстран 40/60	T0	29,1	97,1	2,3
	4,5M; 5°C	30,4	97,3	2,1
	4,5M; 25°C / 60% BB	30,0	97,2	2,1
	4,5M; 40°C / 75% BB	29,5	96,9	2,5
Пептид/SH/Колідон17PF 40/50/10	T0	29,5	97,5	2,1
	4,5M; 5°C	30,7	97,1	2,2
	4,5M; 25°C / 60% BB	30,4	97,0	2,4
	4,5M; 40°C / 75% BB	29,4	96,6	2,6

Всі вищенаведені приклади демонстрували стабільність впродовж щонайменше 4,5 місяців при 5°C і 25°C.

Приклад 5:

5 Композицію, що містить рекомбінантний гормон росту людини (rhGH) і натрію гіалуронат, приготували за тією ж методикою, що була описана в Прикладі 1, з rhGH в якості активного інгредієнту замість пептиду 1.

10 Рекомбінантний гормон росту людини в натрієво-карбонатному буфері був розчинений у воді. Натрію гіалуронат був присутнім в композиції в концентрації 2 мг/мл, а rhGH – в концентрації 1 мг/мл. Масове відношення білок / натрію гіалуронат становило 0,5.

Цю композицію було висушено розпилюванням при температурі на вході 130°C.

15 Для оцінки дезамінування rhGH було здійснено аналіз за допомогою іонообмінної вискоефективної рідинної хроматографії (IE-HPLC), а для оцінки агрегації цього білка було проведено аналіз за допомогою ексклюзивної вискоефективної рідинної хроматографії (SEC-HPLC).

Дані щодо деградації вищезгаданої композиції до і після сушки розпилюванням наведені в Таблиці 7.

Таблиця 7:

		Специфікація	Партія 1	Партія 2
Швидкість потоку			5 мл/хв.	6 мл/хв.
Площа поверхні головного піка (дезамінування)	До сушки розпилюванням	≥ 94%	99, 2%	98, 6%
	Після сушки розпилюванням	≥ 94%	93, 8%	91, 2%
Мономер rhGH, (агрегація)	До сушки розпилюванням	≥ 98%	99, 9%	
	Після сушки розпилюванням	≥ 98%	89, 7%	85, 9%

20 При 130°C даний білок є нестабільним в процесі за цим винаходом, оскільки він піддається дезамінуванню або агрегації. На відміну від пептиду 1, rhGH розкладається в процесі сушки розпилюванням за цим винаходом.

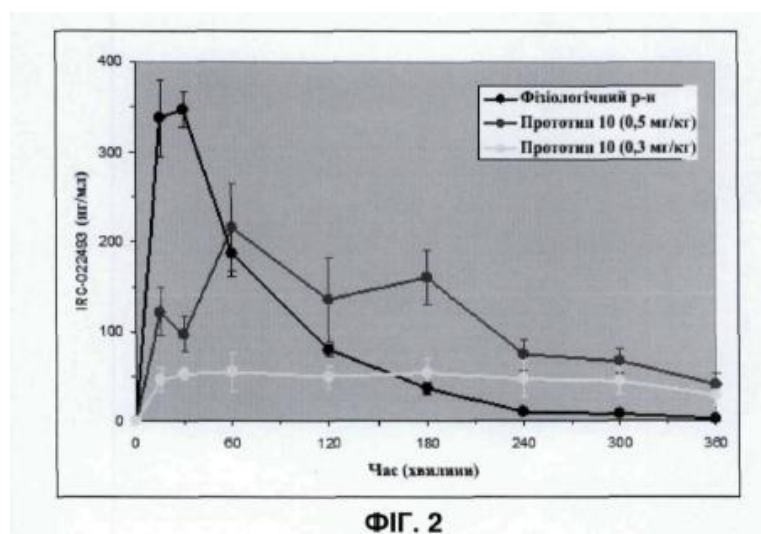
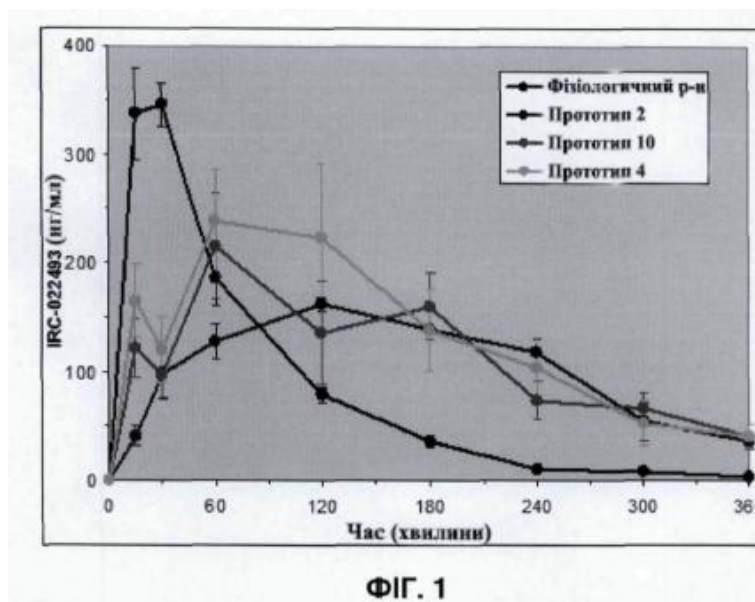
Коли білок піддається агрегації, утворюються олігомери, а це означає, що білок більше не є активним і може стати імуногенним.

25 Процес за цим винаходом не може застосовуватись для білків.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 1. Лікарська композиція з пролонгованим вивільненням для ін'єкцій, яка складається з мікрочасточок пептиду як активної речовини і біосумісного водорозчинного полімеру, причому пептид і біосумісний водорозчинний полімер становлять щонайменше 90 мас. % від вмісту мікрочасточок, а активна речовина вибирається з ліганду одного або більше меланокортинових (MC) рецепторів, в якій пептид є Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ або його фармацевтично прийнятна сіль, причому активна речовина є присутньою в концентрації від 20 до 70 % (мас.) від вмісту мікрочасточок, та біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, що має молекулярну масу (Мм), нижчу ніж 2000 кДа.

2. Композиція за п. 1, в якій активна речовина є присутньою в концентрації від 25 до 60 %, переважно від 30 до 50 % від вмісту мікрочасточок.
3. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій біосумісний водорозчинний полімер є полісахаридом, що має молекулярну масу (Мм), нижчу ніж 1800 кДа.
- 5 4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій водорозчинний полімер, що піддається біологічному розкладанню, є полісахаридом, вибраним з гіалуронової кислоти або її солі.
5. Композиція за пунктом 4, в якій масове співвідношення пептид/натрію гіалуронат в мікрочасточках коливається в межах від 3 до 0,25, переважно в межах від 1 до 0,33.
- 10 6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій мікрочасточки отримують розпилювальним сушінням.
7. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій середній розмір мікрочасточки становить від 2 до 50 мкм, переважно від 5 до 30 мкм.
8. Ін'єкційний препарат, який містить композицію за будь-яким з попередніх пунктів, суспендовану в рідкому ін'єкційному середовищі, що використовується як суспензійне середовище.
- 15 9. Ін'єкційний препарат за пунктом 8, в якому середовище є ліпофільним суспензійним середовищем.
10. Ін'єкційний препарат за будь-яким з пунктів 8-9, в якому середовище містить диспергатор.
- 20 11. Ін'єкційний препарат за будь-яким з пунктів 8-10, який забезпечує пролонговане вивільнення пептиду впродовж щонайменше 3 годин, а краще впродовж щонайменше 6 годин.



Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601