

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035495**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.25</p> <p>(21) Номер заявки
201491928</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2013.05.24</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61K 9/127</i> (2006.01)
<i>A61K 38/00</i> (2006.01)
<i>A61K 47/10</i> (2006.01)
<i>A61K 47/14</i> (2006.01)
<i>A61K 47/24</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) СОСТАВ-ПРЕДШЕСТВЕННИК, СОДЕРЖАЩИЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ СОМАТОСТАТИНА, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПУТЕМ ЕГО ВВЕДЕНИЯ, ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ, ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННОЕ УСТРОЙСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ЕГО, И НАБОР, СОДЕРЖАЩИЙ УКАЗАННОЕ УСТРОЙСТВО

- | | |
|---|---|
| <p>(31) РСТ/ЕР2012/059917; 61/730,613</p> <p>(32) 2012.05.25; 2012.11.28</p> <p>(33) EP; US</p> <p>(43) 2015.09.30</p> <p>(86) РСТ/ЕР2013/060739</p> <p>(87) WO 2013/174978 2013.11.28</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАМУРУС АБ (SE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Нистор Каталин, Джонссон Маркус,
Тиберг Фредрик (SE)</p> <p>(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнагьев
А.В. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2007096055
WO-A1-2006075124
WO-A1-2006131730
US-A1-2009155193
WO-A1-2010003939</p> |
|---|---|

- (57) Согласно изобретению предложен состав-предшественник, содержащий а) 20-50 мас.% по меньшей мере одного диацилглицерина; б) 20-54 мас.% по меньшей мере одного фосфатидилхолина (РС); в) 0,1-35 мас.% по меньшей мере одного биосовместимого органического моноспиртового растворителя; д) от 1 до 20 мас.% воды, пропиленгликоля или их смесей и е) от 5 до 150 мг/мл по меньшей мере одного пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, в пересчете на свободное основание; где соотношение компонентов а:б находится в диапазоне от 40:60 до 54:46; где состав-предшественник имеет вязкость 1-1000 мПа·с при 20°C и где указанный состав-предшественник при контакте с избытком водной жидкости образует по меньшей мере одну жидкокристаллическую фазовую структуру. Настоящее изобретение также относится к способу лечения, включающему введение такого состава, к предварительно заполненному устройству для введения, содержащему указанный состав, к набору, содержащему указанное устройство, и к применению указанного состава для образования депо in vivo.

035495 B1

035495 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к предшественникам составов (составам-предшественникам) для получения *in situ* композиций для контролируемого высвобождения пептидных активных агентов и к способам лечения такими составами. В частности, настоящее изобретение относится к составам-предшественникам с высокой загрузкой амфифильных компонентов и по меньшей мере одного пептидного активного агента, содержащего пасиреотид, для парентерального применения, которые претерпевают фазовый переход при воздействии водных жидкостей, таких как жидкости организма, тем самым образуя композицию с контролируемым высвобождением.

Уровень техники

Многие биологически активные агенты, включая лекарственные препараты, питательные вещества, витамины и т.д., имеют "функциональное окно". Другими словами, существует диапазон концентраций, в котором данные агенты, как можно наблюдать, обеспечивают некоторый биологический эффект. В случае, когда концентрация в соответствующей части организма (например, локально или как показывается концентрация в сыворотке) падает ниже определенного уровня, к данному агенту нельзя отнести никаких полезных эффектов. Аналогичным образом, в целом существует верхний уровень концентрации, выше которого путем увеличения концентрации не получают дополнительный полезный эффект. В некоторых случаях увеличение концентрации выше конкретного уровня приводит к нежелательным или даже опасным эффектам.

Некоторые биологически активные агенты имеют длительный биологический период полувыведения и/или широкое функциональное окно и, таким образом, их можно вводить периодически, поддерживая функциональную биологическую концентрацию в течение значительного периода времени (например, от 6 ч до нескольких дней). В других случаях скорость клиренса является высокой, и/или функциональное окно является узким и, таким образом, для поддержания биологической концентрации в пределах данного окна требуются регулярные (или даже постоянные) дозы маленького количества. Это может быть особенно затруднительным, когда желательны или необходимы непероральные пути введения (например, парентеральное введение), поскольку самостоятельное введение может быть трудным и может таким образом причинять неудобство и/или являться причиной плохого соблюдения режима и схемы лечения. В таких случаях было бы предпочтительным при однократном введении обеспечивать активный агент на терапевтическом уровне в течение всего периода, на протяжении которого требуется активность.

Существует огромный потенциал применения пептидов (включая белки) для лечения различных болезненных состояний, а также для профилактики и улучшения общего состояния здоровья и самочувствия субъектов. Однако эффективность вводимых пептидных агентов в целом ограничена из-за плохой биодоступности, которая, в свою очередь, вызвана быстрым распадом пептидов и белков в биологических жидкостях. Это приводит к увеличению дозы, которую необходимо вводить, и во многих случаях ограничивает эффективные пути введения. Данные эффекты также осложняются зачастую ограниченной проходимостью пептидов и белков через биологические мембраны.

Пептиды и белки, которые вводят в организм млекопитающего (например, перорально, внутримышечно и т.д.), подвергаются распаду под действием различных протеолитических ферментов и систем, присутствующих во всем организме. Хорошо известные участки активности пептидаз включают желудок (например, пепсин) и кишечный тракт (например, трипсин, химотрипсин и другие), однако другие пептидазы (например, аминопептидазы, карбоксипептидазы и т.д.) встречаются по всему организму. После перорального введения распад в желудке и кишечнике приводит к уменьшению количества пептида или белка, которое потенциально могло быть абсорбировано через выстилку поверхности кишечника, и тем самым уменьшает их биодоступность. Подобным образом, свободные пептиды и белки в кровотоке млекопитающих также подвергаются ферментативному распаду (например, под действием протеаз плазмы крови и т.д.).

Некоторым пациентам, проходящим лечение, как правило, требуется поддержание терапевтической дозы в течение значительного периода времени и/или постоянное лечение в течение многих месяцев или лет. Таким образом, депо-система, обеспечивающая загрузку и контролируемое высвобождение большей дозы в течение более длительного периода, обеспечила бы значительное преимущество перед традиционными системами доставки.

Пептиды могут быть доставлены с помощью систем, таких как система доставки Medisorb® Alkermes, состоящая из микросфер из биоразлагаемых полимеров. Такие составы в полимерных микросферах обычно необходимо вводить посредством большой иглы, как правило, 20 калибра или больше. Это необходимо вследствие природы используемых полимерных систем дозирования, которые, как правило, представляют собой полимерные суспензии.

Очевидно, что преимуществом являлось бы получение системы с низкой вязкостью, такой как гомогенный раствор, дисперсия мелких частиц или фаза L₂, которую можно было бы легко вводить тонкой иглой, таким образом уменьшая дискомфорт пациента во время процедуры. Данная легкость введения будет особенно важна, когда пациенты будут следовать режиму самостоятельного введения и могут уже осуществлять самостоятельное введение несколько раз каждый день. Получение состава с замедленным

высвобождением с продолжительностью несколько дней, но который достаточно сложно вводить, что требует проведения процедур медицинским работником, не будет являться преимуществом для всех пациентов по сравнению с самостоятельным введением два раза в день или ежедневно и, вероятно, будет дороже. Получение состава, который обеспечивает достаточно большую продолжительность для того, чтобы оправдать посещение медицинского работника для осуществления введения, и/или препарата, который можно вводить самостоятельно, и сокращение времени, затрачиваемого медицинскими работниками или пациентами на подготовку перед фактическим введением, являются крайне важными задачами.

Полилактатные, полигликолятные полимеры и сополимеры полилактат-гликолят, как правило, используемые для расщепления составов с замедленным высвобождением, также являются причиной раздражения, по меньшей мере, у некоторых пациентов. В частности, данные полимеры, как правило, содержат определенную долю кислых примесей, таких как молочная и гликолевая кислота, которые будут раздражать место инъекции при введении. Когда полимер затем распадается, продуктами распада являются молочная кислота и гликолевая кислота, так что вызывается дополнительное раздражение. В результате комбинированных эффектов введения толстой иглой и раздражающего содержимого дискомфорта в месте введения и образование рубцовой соединительной ткани являются более значительными, чем было бы желательно.

С точки зрения доставки лекарственного средства недостатком полимерных депо-композиций в целом является допустимость только относительно низких загрузок лекарственного средства и наличие профиля высвобождения "взрыв/задержка". Природа полимерной матрицы, особенно когда ее используют в виде раствора или преполимера, является причиной первоначального "взрыва" высвобождения лекарственного средства при первом введении композиции. После этого следует период низкого высвобождения по мере начала распада матрицы с последующим увеличением, наконец, скорости высвобождения до желаемого замедленного профиля. Данный профиль высвобождения "взрыв/задержка" может вызывать "взрыв" концентрации активного агента *in vivo* до значений выше функционального окна сразу же после введения, а затем спад до значений нижней границы функционального окна на протяжении периода задержки перед достижением длительной функциональной концентрации в течение определенного периода времени. С функциональной и токсикологической точки зрения очевидно, что данный профиль высвобождения "взрыв/задержка" является нежелательным и может быть опасным. Он также может ограничивать равновесную концентрацию, которую можно обеспечить, из-за угрозы побочных эффектов в точке "пика". Кроме того, наличие фазы задержки может потребовать дополнительного дозирования с помощью повторных инъекций в течение начального периода лечения депо для поддержания терапевтической дозы, пока концентрации активного вещества, обеспечиваемого из депо, являются субфункциональными. В частности, для некоторых полипептидов было бы предпочтительным сведение к минимуму немедленного эффекта "взрыва" при введении композиции во избежание побочных эффектов, таких как гипогликемия.

Один из классов пептидных гормонов, для которого особенно благоприятной является очень "маловзрывная" стабильная концентрация *in vivo*, представляет собой аналоги соматостатина, такие как Пасиреотид (SOM230). Тестирование *in vivo* позволяет предположить, что данные пептиды особенно полезны, когда сохраняются в устойчивой концентрации в плазме крови, и для Пасиреотида в качестве регуляторного гормона, наиболее вероятно, благоприятным является стабильный уровень в плазме крови. Это позволяет предположить не только то, что депо-композиция будет обладать преимуществом избегания "скачков" концентрации при введении и/или повторном ежедневном дозировании, но также и то, что такая депо-композиция должна иметь максимально плоский профиль высвобождения на протяжении терапевтического периода.

Составы с контролируемым высвобождением, как правило, получают из биосовместимых полимеров в форме, например, имплантатов или инъецируемых гранул. Современный ведущий состав Пасиреотида, например (Пасиреотид ЛАР, Pasireotide LAR), содержит микрочастицы сополимера поли(D,L-лактид-гликолид). Составы в полимерных микросферах обычно необходимо вводить посредством большой иглы, как правило, 20 калибра или больше. Это необходимо вследствие природы используемых полимерных систем дозирования, которые, как правило, представляют собой полимерные суспензии. Преимуществом являлось бы получение системы с низкой вязкостью, такой как гомогенный раствор, дисперсия мелких частиц или фаза L₂, которую можно было бы легко вводить тонкой иглой, таким образом уменьшая дискомфорт пациента во время процедуры. Легкость введения будет особенно важна, когда пациенты будут осуществлять самостоятельное введение, а также она снижает нагрузку на медицинских работников, когда они осуществляют введение.

Кроме того, изготовление микрогранул и суспензий сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) представляет значительную трудность в случае некоторых существующих депо-систем. В частности, поскольку гранулы находятся в форме частиц, то их, как правило, нельзя стерилизовать путем фильтрации и, более того, поскольку сополимер PLGA плавится при повышенной температуре, их нельзя подвергать термической обработке для стерильности. В результате, сложный процесс изготовления нужно проводить в стерильных условиях.

Дополнительные проблемы, связанные с микросферами из биоразлагаемых полимеров, включают

сложное восстановление перед инъекцией и ограниченную стабильность при хранении вследствие как агрегации, так и распада системы доставки и/или активного вещества.

Для некоторых пептидов была описана композиция с медленным высвобождением на основе липидов. Например, в WO 2006/131730 описана липидная депо-система для глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и его аналогов. Она представляет собой высокоэффективный состав, но концентрация активного агента, которая может быть включена в указанный состав, ограничена его растворимостью. Очевидно, что более высокая концентрация активного агента предусматривает вариант депо-продуктов с большей длительностью действия, продуктов, поддерживающих более высокую системную концентрацию, и продуктов, имеющих меньший объем введения; все из данных факторов имеют значительное преимущество в соответствующих условиях. Таким образом, было бы весьма ценно разработать способ, с помощью которого можно было бы включать более высокие концентрации активных агентов в депо-состав на основе липидов, и идентифицировать комбинации активного агента и системы доставки, которые наиболее эффективны с точки зрения загрузки, стабильности, изготовления и/или контролируемого высвобождения.

В настоящее время авторы настоящего изобретения установили, что путем получения состава-предшественника, содержащего по меньшей мере один нейтральный диацилглицерин, по меньшей мере один фосфатидилхолин, по меньшей мере один биосовместимый органический моноспиртовой растворитель, по меньшей мере один полярный растворитель, по меньшей мере один пептидный активный агент, содержащий пасиреотид (SOM230), в низковязкой фазе, такой как молекулярный раствор или фаза L₂ (обращенная мицеллярная), можно получить состав-предшественник, который позволяет преодолеть многие недостатки известных депо-составов и который можно применять для обеспечения контролируемого высвобождения активного агента, представляющего собой пасиреотид. Путем использования конкретных компонентов в тщательно подобранных соотношениях и, в частности, со смесью пасиреотида, спирта и полярного растворителя может быть получен депо-состав, обладающий комбинацией свойств, превосходящей эффективность даже предшествующих липидных композиций с контролируемым высвобождением и обеспечивающей преимущество перед известными композициями, такими как пасиреотид ЛАР.

В частности, состав-предшественник демонстрирует крайне предпочтительный профиль высвобождения, его легко изготавливать, его можно стерилизовать путем фильтрации, он имеет низкую вязкость (обеспечивающую легкое и менее болезненное введение, как правило, тонкой иглой), обеспечивает включение высокого уровня биологически активного агента (что таким образом потенциально позволяет использовать меньшее количество композиции и/или активного агента), требует неглубокой инъекции и/или образует желаемую неламеллярную депо-композицию *in vivo*, имеющую профиль "невзрывного" высвобождения. Композиции также получают из веществ, которые являются нетоксичными, биоприемлемыми и биоразлагаемыми, которые могут быть введены путем внутримышечной или подкожной инъекции и подходят для самостоятельного введения. В дополнение к этому состав-предшественник может обладать очень низким уровнем раздражения при инъекции и в предпочтительных случаях не вызывает раздражения в месте инъекции (включая временное раздражение).

Некоторые составы согласно настоящему изобретению образуют неламеллярную жидкокристаллическую фазу после введения. Использование неламеллярных фазовых структур (таких как неламеллярные жидкокристаллические фазы) в доставке биологически активных агентов в настоящее время относительно хорошо известно. Наиболее эффективная липидная депо-система описана в WO2005/117830, и в данном документе описано крайне предпочтительное липидное депо. Однако сохраняется возможность получения депо-составов, обладающих повышенной эффективностью в некоторых отношениях и, в частности, можно добиться неожиданных улучшений путем тщательного выбора и оптимизации диапазона компонентов и пропорций, описанных в предыдущей работе.

Преимущества композиций согласно настоящему изобретению перед полимерными составами, такими как микросферы PLGA, включают простоту изготовления (включая стерилизацию), обращения и применения в сочетании с низким начальным высвобождением ("невзрывной профиль") активного агента. Это может быть определено так, что площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени в течение первых 24 ч периода дозирования, составляющего один месяц, составляет меньше 20% площади под кривой для всей кривой (измеренной или экстраполированной от 0 момента времени до бесконечности или от 0 момента времени до момента времени забора последнего образца), более предпочтительно меньше 15% и наиболее предпочтительно меньше 10%. Кроме того, это может быть определено так, что максимальная концентрация активного агента в плазме крови *in vivo* после инъекции состава-предшественника (C_{max}) не более чем в 10 раз, предпочтительно не более чем в 8 раз и наиболее предпочтительно не более чем в 5 раз больше средней концентрации в плазме крови на протяжении терапевтического периода (C_{сред.}) (т.е. C_{max}/C_{сред.} ≤ 10, предпочтительно ≤ 8, более предпочтительно ≤ 5).

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложен состав-предшественник, содержащий:

- a) 20-50 мас.% по меньшей мере одного диацилглицерина;
- b) 20-54 мас.% по меньшей мере одного фосфатидилхолина (PC);

с) 0,1-35 мас.% по меньшей мере одного биосовместимого органического моноспиртового растворителя;

d) от 1 до 20 мас.% воды, пропиленгликоля или их смесей и

e) от 5 до 150 мг/мл по меньшей мере одного пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, в пересчете на свободное основание;

где соотношение компонентов a:b находится в диапазоне от 40:60 до 54:46;

где состав-предшественник имеет вязкость 1-1000 мПа·с при 20°C,

при этом указанный состав-предшественник при контакте с избытком водной жидкости образует по меньшей мере одну жидкокристаллическую фазовую структуру.

В предпочтительном варианте реализации пептидный агонист рецепторов соматостатина состоит из пасиреотида или его соли.

В более предпочтительном варианте реализации пептидный агонист рецепторов соматостатина содержит или состоит из хлорида пасиреотида, ацетата пасиреотида, памоата пасиреотида и тартрата пасиреотида.

В еще более предпочтительном варианте реализации пептидный агонист рецепторов соматостатина состоит из памоата пасиреотида.

В еще одном предпочтительном варианте реализации пептидный агонист рецепторов соматостатина состоит из пасиреотида и октреотида.

Предпочтительно указанный состав-предшественник содержит дозу пептидного агониста рецепторов соматостатина в диапазоне от 10 до 100 мг/мл.

В предпочтительном варианте реализации компонент a) содержит или состоит из глицериндиолеата (GDO).

В еще одном предпочтительном варианте реализации компонент b) содержит или состоит из PC сои, диолеилфосфатидилхолина (DOPC) или PC по меньшей мере с 95% головных групп PC и по меньшей мере 95% C16-C20 ацильных цепей, содержащих от 0 до 3 ненасыщенных связей.

В еще одном предпочтительном варианте реализации компонент c) содержит или состоит из этанола, пропанола, изопропанола или их смесей.

В более предпочтительном варианте реализации компонент c) содержит или состоит из этанола.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения состав-предшественник по настоящему изобретению дополнительно содержит антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, EDTA или лимонной кислоты.

В предпочтительном варианте реализации компонент a) присутствует на уровне, составляющем 30-43 мас.%.

В предпочтительном варианте реализации компонент b) присутствует на уровне, составляющем 30-45 мас.%.

В предпочтительном варианте реализации компонент c) присутствует на уровне, составляющем 5-12 мас.%.

В предпочтительном варианте реализации компонент d) присутствует на уровне, составляющем от 5 до 20 мас.%.

В еще более предпочтительном варианте реализации компонент d) присутствует на уровне, составляющем 8-15 мас.%.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения компоненты c) и d) в комбинации присутствуют на суммарном уровне в диапазоне 10-30 мас.%.

В еще одном из вариантов реализации настоящего изобретения компоненты c) и d) в комбинации присутствуют на суммарном уровне в диапазоне 12-25 мас.%.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения соотношение компонентов a:b в составе-предшественнике по изобретению находится в диапазоне от 45:55 до 54:46.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения d) представляет собой пропиленгликоль, и соотношение компонентов c:d находится в диапазоне от 90:10 до 25:75.

В одном варианте реализации состав-предшественник по настоящему изобретению имеет обращенную мицеллярную (L_2) фазовую структуру.

Согласно настоящему изобретению также предложено предварительно заполненное устройство для введения, содержащее состав-предшественник по настоящему изобретению, представляющее собой шприц или цилиндр шприца, безыгольный инъектор, многоразовый или одноразовый инъектор, картридж или флакон.

Предпочтительно указанное устройство содержит однократную дозу от 1 до 100 мг пептидного агониста рецепторов соматостатина.

В одном из вариантов реализации указанный пептидный агонист рецепторов соматостатина в указанном устройстве представляет собой памоат пасиреотида.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен набор, содержащий устройство для введения по изобретению и инструкции по введению.

В одном из вариантов реализации агонист рецепторов соматостатина в наборе по изобретению

предназначен для введения в количестве от примерно 0,2 до 4 мг в сутки между запланированными введениями.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения нуждающегося в этом субъекта, представляющего собой человека, включающий введение указанному субъекту состава-предшественника по настоящему изобретению, отличающийся тем, что указанный субъект страдает по меньшей мере одним состоянием, выбранным из болезни Кушинга, акромегалии, сахарного диабета I типа или II типа и/или его осложнений, синдрома раздраженной толстой кишки, воспалительных заболеваний, воспалительного заболевания кишечника, псориаза или ревматоидного артрита, поликистозной болезни почек, синдрома сбрасывания, синдрома водянистого стула, связанной со СПИДом диареи, индуцированной химиотерапией диареи, острого или хронического панкреатита и опухолей, секретирующих гормоны желудочно-кишечного тракта, лимфоцитарных злокачественных опухолей или желудочно-кишечного кровотечения.

В предпочтительном варианте реализации указанный способ представляет собой способ для лечения нуждающегося в этом субъекта-млекопитающего, представляющего собой человека, отличающийся тем, что указанный субъект страдает болезнью Кушинга или акромегалией.

В одном из вариантов реализации способ по настоящему изобретению включает введение:

- i) путем внутримышечной инъекции;
- ii) путем подкожной инъекции;
- iii) путем глубокой подкожной инъекции или
- iv) интравитреальным путем.

В одном из вариантов реализации способ по настоящему изобретению включает однократное введение каждые 20-100 дней.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение состава-предшественника по изобретению для образования депо *in vivo* для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из болезни Кушинга и акромегалии.

Краткое описание прилагаемых фигур

Фиг. 1. Блок-схема, описывающая получение образцов липид/SOM230 (пасиреотид) для скрининга растворимости.

Фиг. 2. Способность проходить через иглу при введении (с/мл), измеренная при постоянной силе 20Н, в зависимости от композиции состава и с использованием 1 мл длинного стеклянного шприца с наконечником Люэра с иглой 23G 5/8" (16 мм). Номера составов относятся к идентификационному номеру образцов (последние две цифры) в табл. 3. Точки данных представляют собой среднее значение повторных измерений.

Фиг. 3. Способность проходить через иглу при введении (с/мл), измеренная при постоянной силе 20Н, в зависимости от вязкости состава и с использованием указанной конфигурации шприца и иглы.

Фиг. 4. Сравнение данных стабильности составов липид/пасиреотид, дифференцированных по соответствующей композиции растворителя (постоянное массовое соотношение фосфатидилхолин сои (SPC)/GDO 50/50), с тремя разными солевыми формами SOM230 (пасиреотида) (памоат (Pm), ацетат (Ac) и гидрохлорид (Cl)) после хранения в течение 2 недель при 60°C. Концентрация свободного основания пасиреотида в начале во всех случаях составляла приблизительно 30 мг/мл.

Фиг. 5. Средние концентрации SOM230 (памоата пасиреотида) в плазме крови после подкожной инъекции у крыс. Планки погрешностей обозначают стандартное отклонение (n=6). Данные получены в РК-12-437.

Фиг. 6. Средние концентрации SOM230 (памоата пасиреотида) в плазме крови после подкожной инъекции у крыс. Планки погрешностей обозначают стандартное отклонение (n=6). Данные получены в РК-12-438.

Фиг. 7. Линейность дозы относительно воздействия (ППК) в исследовании РК-12-438. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение.

Фиг. 8. Линейность дозы относительно C_{max} в исследовании РК-12-438. Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение.

Фиг. 9. Средние концентрации SOM230 (памоата пасиреотида) в плазме крови после подкожной инъекции у крыс. Планки погрешностей обозначают стандартное отклонение (n=6). Данные получены в РК-12-451.

Фиг. 10. Чистота SOM230 после хранения при 5°C. Условные обозначения к фигуре относятся к соответствующему номеру партии, указанному в табл. 19.

Фиг. 11. Чистота SOM230 после хранения при 25°C/относительной влажности (ОВ) 60%. Условные обозначения к фигуре относятся к соответствующему номеру партии, указанному в табл. 19.

Подробное описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложен фармацевтический состав, содержащий соответствующую комбинацию липидных вспомогательных веществ, органического спиртового растворителя, полярного растворителя, пептидного активного агента, содержащего пасиреотид, и некоторых дополнительных компонентов, который можно применять в качестве депо-состава-предшественника (для кратко-

сти называемого в настоящем описании составом-предшественником) для удовлетворения одной или более потребностей, описанных выше. Авторы настоящего изобретения установили, что путем оптимизации данных компонентов могут быть получены депо-композиции пасиреотида и соответствующие составы-предшественники с крайне предпочтительной комбинацией свойств.

Пептидные агонисты рецепторов соматостатина в составах согласно настоящему изобретению предпочтительно являются фармацевтически активными. Другими словами, они оказывают терапевтический, паллиативный и/или профилактический эффект при введении подходящему субъекту (как правило, представляющему собой нуждающегося в таком эффекте субъекта).

Одним из преимуществ составов согласно настоящему изобретению перед многими другими композициями с контролируемым высвобождением является то, что они стабильны при хранении в конечной форме и, таким образом, в момент введения требуется небольшая подготовка или она не требуется совсем. Это обеспечивает готовые к введению составы-предшественники, а также позволяет поставлять их в удобной готовой к введению форме.

Составы согласно настоящему изобретению образуют неламеллярную жидкокристаллическую фазу после введения. Применение неламеллярных фазовых структур (таких как жидкокристаллические фазы) в доставке биологически активных агентов в настоящее время относительно хорошо известно. Наиболее эффективная липидная депо-система для общего применения описана в WO 2005/117830, и в данном документе, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки, в общем виде описана подходящая липидная матрица для применения в настоящем изобретении. Для описания наиболее подходящих фазовых структур таких составов внимание обращено на обсуждение в WO 2005/117830, в частности на с. 29 указанного документа.

На всем протяжении настоящего описания все % приведены по массе, если не указано иное. Более того, указанный мас.% представляет собой % от общей массы состава-предшественника, включая все компоненты, указанные в настоящем описании, где позволяет контекст. Массовые проценты пасиреотида будут рассчитаны на основе массы свободной кислоты, независимо от того, используют ли данную кислоту или ее соль. Составы-предшественники могут, по существу, состоять исключительно из компонентов, указанных в настоящем описании (включая при необходимости дополнительные возможные компоненты, указанные ниже в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения), и в соответствии с одним из аспектов полностью состоят из таких компонентов. В случае, когда в настоящем описании указано, что состав "по существу, состоит из" определенных компонентов, когда указанные компоненты обеспечивают необходимую природу данного состава, например когда указанные компоненты составляют по меньшей мере 95%, предпочтительно по меньшей мере 98% состава.

Системы на основе липидов, описанные в настоящем документе, содержат липидные компоненты а) и б), а также компоненты, представляющие собой органический моноспиртовой растворитель (с), полярный растворитель (d), пептидный агонист рецепторов соматостатина, содержащий пасиреотид (е), и возможно антиоксидант (f).

Предпочтительно состав-предшественник согласно настоящему изобретению представляет собой молекулярный раствор или имеет фазовую структуру L₂ (до введения). Предпочтительно состав-предшественник образует неламеллярную (например, жидкокристаллическую) фазу после введения. Такое изменение фазы, как правило, вызывается абсорбцией водной жидкости из физиологической среды, как указано в настоящем описании.

В настоящее время авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что путем соответствующего выбора типов, абсолютных количеств и соотношений липидных компонентов наряду с пептидным агонистом рецепторов соматостатина, содержащим пасиреотид, и по меньшей мере двумя растворителями, включая спирт и по меньшей мере один полярный растворитель, можно сделать свойства высвобождения депо-композиций, образуемых из составов-предшественников согласно настоящему изобретению, крайне предпочтительными. В частности, путем использования смеси спирта и полярного растворителя (особенно в массовых соотношениях, близких к 1:1, описанных в настоящем документе (например, 10:1-1:3, предпочтительно 5:1-1:2 и наиболее предпочтительно 2:1-2:3)) можно сохранять преимущества спиртового растворителя в отношении профиля высвобождения, тогда как другие свойства, такие как комфорт при введении и/или вязкость состава, можно улучшать. В качестве альтернативы или в дополнение к этому профиль высвобождения агониста рецепторов соматостатина может быть заметно выровнен, при этом максимальная концентрация в плазме крови *in vivo* является лишь малой величиной, кратной средней или даже минимальной концентрации в течение периода дозирования. Такие преимущества распространяются даже в сравнении с другими липидными депо-композициями, которые сами по себе обеспечивают ранее недоступные стандарты контролируемого высвобождения.

Это имеет важное значение, особенно в случае некоторых пептидных активных агентов, таких как аналоги соматостатина (например, пасиреотид), для контроля пиковой концентрации (C_{max}) лекарственного средства в плазме крови на уровне, равном или ниже уровня, переносимого субъектом, например, во избежание побочных эффектов, таких как покраснение или сильная тошнота, при обеспечении или достижении терапевтически эффективного уровня на протяжении желаемого периода высвобождения. В целом, средняя концентрация в течение периода высвобождения перед введением следующей дозы,

$C_{\text{сред.}}$, находится в пределах терапевтического диапазона. Контроль максимальной (C_{max}) и минимальной (C_{min}) концентрации также имеет важное значение для осуществления желаемого лечения с течением времени. В одном из вариантов реализации первоначальный "взрыв" (например, в течение первых 12 ч после введения) не представляет собой C_{max} профиля высвобождения.

Независимо от того, является ли первоначальный "взрыв" также C_{max} или нет, предпочтительно соотношение $C_{\text{max}}/C_{\text{сред.}}$ составляет меньше 50, предпочтительно меньше или равно 15, более предпочтительно меньше или равно 10, еще более предпочтительно меньше или равно 5. Кроме того, предпочтительным является соотношение $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ не больше 50, предпочтительно меньше или равно 15, более предпочтительно меньше или равно 10, еще более предпочтительно меньше или равно 5. C_{max} определяется, как известно в данной области техники, как пиковая или максимальная концентрация в плазме крови, наблюдаемая в течение периода высвобождения до введения следующей дозы, и $C_{\text{сред.}}$ определяется как средняя концентрация в плазме крови в течение данного периода высвобождения. C_{min} соответственно представляет собой минимальную концентрацию в течение данного периода. $C_{\text{сред.}}$ может быть рассчитана путем определения количества лекарственного средства, присутствующего в плазме крови, как площади под кривой (ППК) в течение выбранного периода времени, обычно всего периода высвобождения до введения следующей дозы, и деления на данный период времени.

Компонент а) - диацилглицерин.

Предпочтительные диапазоны для компонента а) представляют собой 20-80 мас.%, предпочтительно 30-70 мас.%, более предпочтительно 20-50 мас.%, например 33-60 мас.% (например, 43-60 мас.%, от 30 до 43 мас.% или 30-40 мас.%), в частности от 38 до 43 мас.%, примерно 32 мас.% (например, ± 2) и/или примерно 40 мас.% (например, ± 2). Предпочтительные диапазоны для компонента б) представляют собой 20-80 мас.%, предпочтительно 30-70 мас.% (например, 30-45 мас.%), более предпочтительно 33-55 мас.% (например, 35-55 мас.%), в частности от 38 до 43 мас.%.

Соотношения а:б, как правило, составляют предпочтительно от 40:60 до 54:46 или от 42:58 до 48:52. Соотношения примерно 50:50 (например, ± 2) и примерно 45:55 (например, а:б ± 3) являются высокоэффективными.

Компонент "а", указанный в настоящем описании, предпочтительно представляет собой по меньшей мере один диацилглицерин (DAG) и, таким образом, содержит две неполярные "хвостовые" группы. Указанные две неполярные группы могут содержать одинаковое или разное число атомов углерода, и каждая может независимо быть насыщенной или ненасыщенной. Примеры неполярных групп включают C_6 - C_{32} -алкильные и алкенильные группы, которые, как правило, присутствуют в виде сложных эфиров длинноцепочечных карбоновых кислот. Их часто описывают со ссылкой на число атомов углерода и количество ненасыщенных элементов в углеродной цепи. Таким образом, СХ:Z означает углеводородную цепь, содержащую Х атомов углерода и Z ненасыщенных элементов. Примеры, в частности, включают лауроильные (C12:0), миристоильные (C14:0), пальмитоильные (C16:0), фитаноильные (C16:0), пальмитолеоильные (C16:1), стеароильные (C18:0), олеоильные (C18:1), элаидоильные (C18:1), линолеоильные (C18:2), линоленоильные (C18:3), арахидоноильные (C20:4), бегеноильные (C22:0) и лигноцероильные (C24:9) группы. Таким образом, типичные неполярные цепи основаны на жирных кислотах природных сложноэфирных липидов, включая капроновую, каприловую, каприновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, фитановую, пальмитолиновую, стеариновую, олеиновую, элаидиновую, линолеовую, линоленовую, арахидоновую, бегеновую или лигноцеролиновую кислоты или соответствующие спирты. Предпочтительные неполярные цепи представляют собой пальмитиновую, стеариновую, олеиновую и линолеовую кислоты, в частности олеиновую кислоту.

Смеси любого количества диацильных липидов могут быть использованы в качестве компонента а). Предпочтительно данный компонент будет содержать по меньшей мере часть липидов C18 (например, DAG, содержащий одну или более (т.е. одну или две) неполярных групп C18:0, C18:1, C18:2 или C18:3), таких как глицериндиолеат (GDO) и/или глицериндилинолеат (GDL). Крайне предпочтительным примером является DAG, содержащий по меньшей мере 50%, предпочтительно по меньшей мере 80% и даже содержащий, по существу, 100% GDO.

Поскольку GDO и другие диацилглицерины представляют собой продукты, получаемые из природных источников, то, как правило, присутствует определенная доля "загрязняющего" липида, имеющего другую длину цепи и т.д. В соответствии с одним из аспектов в настоящем описании термин "GDO", таким образом, употребляется для обозначения любого коммерческого сорта GDO с сопутствующими примесями (т.е. GDO технической чистоты). Данные примеси можно отделять и удалять путем очистки, но получение совместимого сорта редко является необходимым. Однако при необходимости "GDO" может представлять собой, по существу, химически чистый GDO, такой как GDO с чистотой по меньшей мере 80%, предпочтительно с чистотой по меньшей мере 85% и более предпочтительно с чистотой по меньшей мере 90%.

Компонент б) - фосфатидилхолин.

Компонент "б" в предпочтительных липидных матрицах согласно настоящему изобретению представляет собой по меньшей мере один фосфатидилхолин (PC). Как и в случае компонента а), данный

компонент содержит полярную головную группу и по меньшей мере одну неполярную хвостовую группу. Разница между компонентами а) и б) заключается главным образом в полярной группе. Таким образом, неполярные части могут быть подходящим образом получены из жирных кислот или соответствующих спиртов, рассмотренных выше для компонента а). Как и в случае компонента а), РС будет содержать две неполярные группы. Группы C18 вновь являются предпочтительными и могут быть комбинированы с любой другой подходящей неполярной группой, в частности группами C16.

Фосфатидилхолиновая часть даже более подходящим образом, чем диацилглицериновая часть, может быть получена из природного источника. Подходящие источники фосфолипидов включают яйцо, сердце (например, коровье), мозг, печень (например, коровью) и растительные источники, включая соевые бобы. Такие источники могут обеспечивать одну или более составных частей компонента б), который может содержать любую смесь фосфолипидов. Можно использовать любой один РС или смесь РС из данных или других источников, но смеси, содержащие РС сои или РС яйца, являются наиболее подходящими. Компонент РС предпочтительно содержит по меньшей мере 50% РС сои или РС яйца, более предпочтительно по меньшей мере 75% РС сои или РС яйца и наиболее предпочтительно, по существу, чистый РС сои или РС яйца.

В одном из вариантов реализации, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, компонент б) содержит РС. Предпочтительно РС получают из сои. Предпочтительно РС содержит 18:2 жирные кислоты в качестве основного жирно-кислотного компонента с 16:0 и/или 18:1 в качестве вторичных жирно-кислотных компонентов. Они предпочтительно присутствуют в РС в соотношении от 1,5:1 до 6:1. РС, содержащий приблизительно 60-65% 18:2, от 10 до 20% 16:0, 5-15% 18:1, остальная часть которого представлена преимущественно другими жирными кислотами с 16 атомами углерода и 18 атомами углерода, является предпочтительным и типичным РС сои.

В альтернативном, но одинаково предпочтительном варианте реализации, также применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, компонент РС может содержать синтетический диолеил-РС. Полагают, что это обеспечивает повышенную стабильность и поэтому будет особенно предпочтительно для композиций, которые должны быть стабильными при длительном хранении и/или имеют длительный период высвобождения *in vivo*. В данном варианте реализации компонент РС предпочтительно содержит по меньшей мере 50% синтетического диолеил-РС, более предпочтительно по меньшей мере 75% синтетического диолеил-РС и наиболее предпочтительно, по существу, чистый синтетический диолеил-РС. Любой оставшийся РС предпочтительно представляет собой РС сои или яйца, описанный выше.

В одном из вариантов реализации составы-предшественники согласно настоящему изобретению состоят, по меньшей мере, частично из синтетического диолеилфосфатидилхолина (DOPC) (т.е. РС, содержащего по меньшей мере 95% головных групп РС и по меньшей мере 90% олеоилацильных групп) и обладают стабильностью при хранении при 15-25°C, определяемой меньше чем 5% распадом пептида по данным анализа чистоты пептида, в течение по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев и наиболее предпочтительно по меньшей мере 24 месяцев.

Поскольку составы-предшественники согласно настоящему изобретению предназначены для введения субъекту для контролируемого высвобождения пептидного активного агента, важно, чтобы компоненты были биосовместимыми. В этом отношении крайне благоприятными являются предпочтительные липидные матрицы для использования в составах-предшественниках согласно настоящему изобретению, поскольку как РС, так и DAG хорошо переносятся и распадаются *in vivo* на компоненты, которые естественным образом присутствуют в организме млекопитающего.

Синтетические или высокоочищенные РС, такие как диолеилфосфатидилхолин (DOPC) и пальмитоилолеилфосфатидилхолин (POPC), а также другие различные РС высокой степени чистоты, описанные в настоящем документе, очень подходят в качестве всего компонента б) или его части.

В крайне предпочтительном варианте реализации компонент б) представляет собой следующий РС высокой степени чистоты:

б) по меньшей мере один фосфолипидный компонент, содержащий фосфолипиды, содержащие:

i) полярные головные группы, содержащие по меньшей мере 95% фосфатидилхолина, и

ii) две ацильные цепи, каждая из которых независимо содержит от 16 до 20 атомов углерода, при этом по меньшей мере одна ацильная цепь содержит по меньшей мере один ненасыщенный элемент в углеродной цепи, и в двух углеродных цепях присутствует не больше четырех ненасыщенных элементов.

Как правило, он может представлять собой РС, содержащий по меньшей мере 95% головных групп РС и по меньшей мере 95% C16-C20 ацильных цепей, содержащих от 0 до 3 ненасыщенных элементов.

Синтетический диолеил-РС наиболее предпочтительно представляет собой 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин, а другие синтетические компоненты РС включают DDPC (1,2-дидеаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DEPC (1,2-дизукоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DLPC (1,2-дилинолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DLPC (1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DMPC (1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DOPC (1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DPPC (1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин); MPPC (1-миристоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); MSPC (1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин); PMPC (1-пальмитоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); POPC (1-пальмитоил-2-олеоил-sn-

глицеро-3-фосфохолин); PSPC (1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин); SMPC (1-стеароил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); SOPC (1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и SPPC (1-стеароил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин) или любую их комбинацию.

В некоторых случаях, например при отсутствии консервантов, таких как EDTA, использование синтетических или высокоочищенных PC (например, DOPC) может обеспечивать большую стабильность агониста рецепторов соматостатина в составах. Таким образом, в одном из вариантов реализации компонент b) может содержать (например, может содержать по меньшей мере 75%) синтетические или высокоочищенные (например, чистота >90%) PC (например, DOPC). Это может, в частности, иметь место в отсутствие хелатирующих агентов, таких как EDTA. В альтернативном варианте реализации компонент b) может содержать (например, содержать по меньшей мере 75%) полученные из природных источников PC, такие как PC сои или PC яйца. Это будет, в частности, иметь место, когда по меньшей мере один стабилизирующий компонент (такой как антиоксидант, хелатирующий агент и т.д.) включают в состав-предшественник.

Наиболее предпочтительной комбинацией компонентов a) и b) является комбинация GDO и PC, особенно GDO и PC яйца и/или PC "высокой степени чистоты". Соответствующими количествами каждого компонента, подходящими для указанной комбинации, являются количества, указанные в настоящем описании для отдельных компонентов в любой комбинации. Это также относится к любым комбинациям компонентов, указанных в настоящем описании, где позволяет контекст.

Соотношение компонентов a:b находится в диапазоне от 40:60 до 54:46. Предпочтительно соотношение a:b находится в диапазоне от 45:55 до 54:46, более предпочтительно от 47:53 до 53:47. Наиболее предпочтительно соотношение a:b составляет приблизительно 50:50.

Компонент c) - органический моноспиртовой растворитель.

Компонент c) составов-предшественников согласно настоящему изобретению представляет собой органический моноспиртовой растворитель. Поскольку состав-предшественник должен образовывать депо-композицию после введения (например, *in vivo*), как правило, при контакте с избыточной водной жидкостью, желательнее, чтобы данный растворитель переносился субъектом и был способен смешиваться с водной жидкостью и/или диффундировать или растворяться из состава-предшественника в водную жидкость. Таким образом, предпочтительными являются растворители, обладающие, по меньшей мере, умеренной растворимостью в воде.

Наиболее предпочтительно компонент c) содержит или состоит из этанола, пропанола, изопропанола, бензилового спирта или их смесей. Наиболее предпочтительно компонент c) содержит или состоит из этанола.

В предпочтительном варианте реализации растворитель является таким, что относительно малое его добавление к смеси, содержащей a) и b) (т.е. предпочтительно менее 15%), обеспечивает значительное уменьшение величины вязкости на один порядок или больше. Как описано в настоящем документе, добавление 10%-ного органического моноспиртового растворителя может обеспечить уменьшение величины вязкости на два или более порядков по сравнению с композицией, не содержащей растворитель, или по сравнению с депо, содержащим только полярный растворитель, такой как вода или глицерин.

Количество компонента c) в составе-предшественнике будет оказывать значительное влияние на некоторые свойства. В частности, вязкость и скорость (и продолжительность) высвобождения будут значительно меняться с уровнем растворителя. Таким образом, количество растворителя будет, по меньшей мере, достаточным для получения низковязкой смеси, но будет дополнительно определено для обеспечения желаемой скорости высвобождения. Оно может быть определено обычными способами с учетом примеров, приведенных ниже. Как правило, уровень, составляющий от 0,1 до 35%, в частности от 5 до 25% растворителя, будет обеспечивать подходящие свойства высвобождения и вязкости. Предпочтительно он будет составлять от 5 до 16% (например, от 6 до 14%), и количество, составляющее примерно 8% (например, $8 \pm 2\%$), является высокоэффективным.

Как указано выше, количество компонента c) в составах-предшественниках согласно настоящему изобретению будет, по меньшей мере, достаточным для получения низковязкой смеси (например, молекулярного раствора, см. выше) компонентов a), b), c) и d) и возможно f) и будет легко определено для любой конкретной комбинации компонентов стандартными способами.

Свойства фазы можно анализировать такими методами, как визуальное наблюдение в комбинации с микроскопией в поляризованном свете, методы рассеяния рентгеновских лучей и рентгеноструктурного анализа, ядерный магнитный резонанс и криопроецирующая электронная микроскопия (крио-ТЕМ), для поиска растворов, фаз L₂ или L₃, или жидкокристаллических фаз, или как в случае крио-ТЕМ, диспергированных фрагментов таких фаз. Вязкость можно напрямую измерять стандартными способами. Как описано выше, подходящая практическая вязкость является такой, при которой состав можно эффективно вводить с помощью шприца и, в частности, стерилизовать путем фильтрации. Ее можно легко определить, как указано в настоящем описании.

Типичные органические моноспиртовые растворители, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают по меньшей мере один растворитель, выбранный из этанола, пропанола, изопропанола и бензилового спирта, в частности этанола.

Крайне предпочтительной комбинацией компонентов а), б) и с) является РС сои и/или "РС высокой степени чистоты", GDO и этанол. Как указано выше, соответствующие количества каждого компонента, подходящие для комбинации, представляют собой количества, указанные в настоящем описании для отдельных компонентов в любой комбинации.

Предпочтительно, чтобы немногие или ни один из компонентов с) не содержал углеводороды, содержащиеся в качестве заместителей галоген, так как они обычно имеют более низкую биосовместимость. Например, содержание галогенированных органических растворителей может составлять меньше 0,5%, предпочтительно меньше 0,1%.

В настоящем описании компонент с) может представлять собой один растворитель или смесь подходящих растворителей, но, как правило, будет иметь низкую вязкость. Это имеет важное значение, т.к. одним из ключевых аспектов настоящего изобретения является то, что оно обеспечивает составы-предшественники, которые имеют низкую вязкость, и главная роль подходящего растворителя состоит в снижении этой вязкости. Данное снижение будет являться комбинацией эффекта более низкой вязкости растворителя и эффекта молекулярных взаимодействий между растворителем и липидной композицией. Согласно одному из наблюдений авторов настоящего изобретения кислородсодержащие растворители с низкой вязкостью, описанные в настоящем документе, демонстрируют крайне предпочтительные и неожиданные молекулярные взаимодействия с липидными частями композиции, что тем самым обеспечивает нелинейное снижение вязкости при добавлении маленького объема растворителя.

Вязкость "низковязкого" растворителя, компонента с) (одного растворителя или смеси), как правило, должна составлять не больше 18 мПа·с при 20°C. Предпочтительно она составляет не больше 15 мПа·с, более предпочтительно не больше 10 мПа·с и наиболее предпочтительно не больше 7 мПа·с при 20°C.

Компонент d) - полярный растворитель.

Некоторые конкретные преимущества композиций согласно настоящему изобретению обнаруживаются благодаря неожиданному открытию, что использование спиртового растворителя в комбинации с полярным растворителем, таким как диол или вода, обеспечивает значительное повышение эффективности некоторых композиций с контролируемым высвобождением на основе липидов. В частности, наблюдали, что добавление диола (такого как пропиленгликоль) или воды обеспечивало увеличение доли спирта, не оказывая при этом отрицательного влияния на профиль высвобождения, и/или обеспечивало улучшение профиля высвобождения, и/или обеспечивало более высокую загрузку агониста рецепторов соматостатина. Термин "оказание отрицательного влияния на профиль высвобождения" означает, что увеличивается соотношение $C_{\max}/C_{\text{сред.}}$ и/или увеличивается соотношение C_{\max}/C_{\min} (например, увеличивается по меньшей мере в 1,2 раза). Подобным образом, улучшение профиля высвобождения означает, что соотношение $C_{\max}/C_{\text{сред.}}$ и/или C_{\max}/C_{\min} уменьшается (например, уменьшается по меньшей мере в 1,2 раза).

Типичные полярные растворители будут иметь сравнительно высокую диэлектрическую постоянную, соответствующую их высокой полярности. Таким образом, подходящие полярные растворители, как правило, будут иметь диэлектрическую постоянную по меньшей мере 28 при 25°C, более предпочтительно по меньшей мере 30 при 25°C. Наиболее подходящие примеры включают воду (~80) и пропиленгликоль (~32).

Хотя ранее было высказано предположение, что липидные композиции с контролируемым высвобождением должны быть получены, по существу, в отсутствие воды во избежание превращения в высоковязкие жидкокристаллические фазы, в настоящее время, кроме того, было установлено, что небольшое и тщательно контролируемое количество полярного растворителя, такого как вода, может обеспечивать значительные преимущества. В частности, включение данного полярного растворителя (предпочтительно, содержащего воду) обеспечивает дополнительное улучшение контроля начального высвобождения агониста рецепторов соматостатина, обеспечивает более стабильную загрузку некоторых пептидных агонистов рецепторов соматостатина, обеспечивает более быстрое образование депо и/или обеспечивает дополнительное уменьшение дискомфорта при инъекции. Любой из данных факторов потенциально обеспечивает значительное улучшение в отношении доставки терапевтического лекарственного средства, здоровья пациента и/или соблюдения пациентом режима и схемы лечения.

Таким образом, составы-предшественники согласно настоящему изобретению также должны содержать полярный растворитель - компонент d). Подходящее количество, как правило, будет составлять больше 1% от массы состава-предшественника, в частности 1-20 мас.%, особенно 2-18 мас.%. Более предпочтительно компонент d) присутствует в диапазоне 5-15 мас.%, в частности 6-12 мас.%. Компонент d) предпочтительно представляет собой воду, пропиленгликоль или их смеси. В соответствии с одним из предпочтительных аспектов составы-предшественники согласно настоящему изобретению содержат этанол в качестве компонента с) совместно с водой и/или пропиленгликолем в качестве компонента d).

В одном из вариантов реализации состав-предшественник содержит по меньшей мере 1,5% (например, по меньшей мере 4,5%) воды как часть компонента d) (от массы всей композиции), а остальная часть представляет собой пропиленгликоль. Предпочтительно по меньшей мере 5% представляют собой

воду, а остальная часть компонента d) представляет собой пропиленгликоль (ПГ). Компонент d) может содержать или состоять из воды.

В альтернативном варианте реализации компонент d) может содержать или состоять из пропиленгликоля.

Предпочтительно общий уровень компонентов c) и d) составляет не больше 30 мас.%, более предпочтительно не больше 25 мас.%, наиболее предпочтительно не больше 20 мас.%. Например, общий уровень компонентов c) и d) может находиться в диапазоне 10-30 мас.%, предпочтительно 12-25 мас.%, наиболее предпочтительно 15-20 мас.%.

Соотношение компонентов c) и d) также будет иметь потенциальные преимущества в композициях согласно настоящему изобретению. В частности, путем включения некоторого количества полярного растворителя, смешивающегося с моноспиртовым компонентом (особенно воды), можно, по существу, устранять легкую чувствительность, которая может быть вызвана в месте инъекции содержанием спирта. Таким образом, в одном из вариантов реализации соотношение компонентов c):d) может находиться в диапазоне от 90:10 до 25:75. В одном из вариантов реализации количество спиртового компонента c) по массе не превышает количество полярного растворителя d). Таким образом, соотношения c):d) в диапазоне от 30:70 до 50:50 являются подходящими в таком варианте реализации. Наиболее подходящими являются приблизительно равные количества компонентов c) и d).

Крайне предпочтительной комбинацией для аспекта липидной матрицы является РС сои и/или РС C16-C20 по меньшей мере с 95% чистотой, такой как DOPC (описанный в настоящем документе), совместно с GDO, этанолом и водой/пропиленгликолем или их смеси. Растворитель может представлять собой, например, этанол и воду в отсутствие ПГ, этанол и ПГ в отсутствие воды или смесь всех трех веществ. Как указано выше, соответствующие количества каждого компонента, подходящие для указанной комбинации, представляют собой количества, указанные в настоящем описании для отдельных компонентов в любой комбинации.

Компонент e) - пептидный активный агент (агонист рецепторов соматостатина).

Составы-предшественники согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один пептидный агонист рецепторов соматостатина, содержащий пасиреотид. Подходящие пептиды для применения в качестве необходимых пептидных агонистов рецепторов соматостатина могут быть встречающимися в природе или полученными из природных пептидов или могут представлять собой химически модифицированные или полностью синтетические пептидные молекулы. В указанных пептидах могут содержаться любые аминокислоты, включая описанные в настоящем документе, и пептиды могут быть химически или ферментативно модифицированы. Подобным образом, пептидные агонисты рецепторов соматостатина могут быть линейными или циклизированными путем одного или более ковалентных или нековалентных взаимодействий. Пасиреотид, например, содержит циклическую часть из шести пептидных остатков (см. ниже).

Типичные пептидные активные вещества будут иметь молекулярную массу в диапазоне от 500 до 100000 а.е.м. и очевидно могут включать белковые агонисты рецепторов соматостатина. В одном из вариантов реализации полипептиды могут иметь по меньшей мере один катионный заряд при нейтральном и/или физиологическом pH и наиболее предпочтительно им потребуется по меньшей мере один анионный противоион при pH 6,5 или выше, предпочтительно при pH 7,5 или выше. Данный противоион будет физиологически приемлемым и, таким образом, может представлять собой галогенид или ион физиологически приемлемой кислоты. Наиболее предпочтительными являются ацетатные, памоатные и тартратные противоионы и/или хлорид-ионы, и, следовательно, в одном из вариантов реализации настоящего изобретения агонист рецепторов соматостатина представляет собой памоат пасиреотида.

В частности, авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что памоат пасиреотида удивительным образом более стабилен при хранении, когда включен в состав совместно с липидными вспомогательными веществами, описанными в настоящем документе, чем соответствующая ацетатная или хлоридная соль. Это особенно удивительно, поскольку ацетат является наиболее часто используемой формой многих малых пептидных активных агентов, таких как аналог соматостатина - октреотид. Более того, в предыдущей работе было показано, что хлоридная соль удивительным образом эффективна в составах некоторых активных веществ, таких как октреотид. Однако в данном случае хранение при 60°C в составах согласно настоящему изобретению продемонстрировало заметно более высокую стабильность памоата по сравнению с ацетатом и даже хлоридом пасиреотида (см. примеры и фигуры ниже). Таким образом, памоатная соль представляет собой предпочтительную форму агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид.

В пептидных активных веществах согласно настоящему изобретению пептиды могут содержать только аминокислоты, выбранные из 20 α -аминокислот, указанных в генетическом коде, или более предпочтительно могут содержать их изомеры и другие природные и неприродные аминокислоты (как пра-вило, α -, β - или γ -аминокислоты) и их аналоги и производные.

Производные аминокислот особенно полезны на концах пептидов, где концевая амино- или карбоксилатная группа может содержать в качестве заместителей какую-либо другую функциональную группу,

такую как гидроксигруппы, алкокси, карбокси (в N-концевой области), сложный эфир, амид, тио, амидо, амина (в C-концевой области), алкиламино, ди- или триалкиламино, алкил (который в настоящем описании означает C₁-C₂₀-алкил, предпочтительно C₁-C₁₈-алкил, например метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изо-, втор- или трет-бутил и т.д.), арил (например, фенил, бензил, нафтил и т.д.), гетероарил, или другие функциональные группы, предпочтительно содержащие по меньшей мере один гетероатом и предпочтительно содержащие в совокупности не больше 20 атомов, более предпочтительно не больше 10 и наиболее предпочтительно не больше 6 атомов (возможно за исключением атомов водорода).

В настоящем изобретении пептидный агонист рецепторов соматостатина содержит пасиреотид, который представляет собой аналог соматостатина. Агонист рецепторов соматостатина также может содержать другие пептиды, такие как другие пептидные аналоги соматостатина, и может включать октреотид, соматостатин 14 и/или соматостатин 28.

Соматостатин имеет две активные формы, образуемые путем альтернативного расщепления одного белка-предшественника: одна состоит из 14 аминокислот, другая - из 28 аминокислот. Соматостатин 1-14 представляет собой циклический пептидный гормон, содержащий последовательность Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys, в которой два остатка цистина соединены дисульфидным мостиком с образованием β-изгиба II типа в ключевой связывающей последовательности Phe-Trp-Lys-Thr. Соматостатин представляет собой природный пептидный гормон, также известный как фактор, ингибирующий высвобождение гормона роста, и играет роль антагониста инсулина, глюкагона и некоторых других гормонов в высвобождении соматотропина (гормона роста человека). Биологический период полувыведения природного соматостатина очень короткий (1-3 мин), и поэтому его самого по себе трудно включать в состав в качестве жизнеспособного терапевтического средства. Однако липидные депозиции согласно настоящему изобретению являются высокоэффективными для короткоживущих активных агентов, и становится доступным растущее количество аналогов соматостатина, обладающих большей активностью и/или большим временем клиренса *in vivo*. Пасиреотид является одним из таких аналогов и образует необходимый пептидный активный агент композиций согласно настоящему изобретению.

Аналоги соматостатина, включая пасиреотид, а также, например, октреотид, ланреотид, вапреотид и родственные пептиды, применяются или показаны для лечения различных состояний, при которых их, как правило, вводят в течение продолжительного периода времени. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения пептидный активный агент содержит или состоит из пасиреотида, а также другого аналога соматостатина, выбранного из группы, состоящей из октреотида, ланреотида и вапреотида. В одном из вариантов реализации пептидный активный агент согласно настоящему изобретению содержит или состоит из пасиреотида и октреотида. В другом варианте реализации пасиреотид может являться единственным активным агентом.

Октреотид, например, представляет собой синтетический октапептид с последовательностью D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ол (дисульфидный мостик 2-7) и его, как правило, вводят в виде ацетатной соли. В некоторых клинических исследованиях также представлен памоат октреотида. Данное производное сохраняет ключевой β-изгиб Phe-(D)Trp-Lys-Thr, но в отличие от природного гормона имеет конечный период полувыведения, составляющий примерно 1,7 ч. Октреотид применяют для лечения состояний, включающих карциноидные опухоли и акромегалию, и после начальной дозы его, как правило, вводят в течение длительного периода времени, составляющего недели или чаще многие месяцы или годы. Кроме того, аналоги соматостатина показаны для лечения многих раковых опухолей, поскольку обнаружено, что широкий спектр опухолей экспрессирует рецепторы соматостатина. Особый интерес представляют опухоли, экспрессирующие рецептор "sst(2)" и/или "sst(5)".

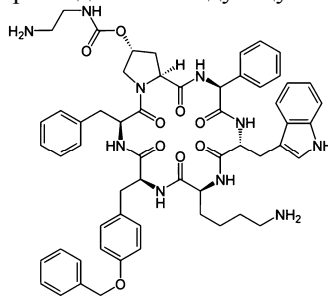
В настоящем описании термин "агонист рецепторов соматостатина" употребляется для обозначения соединения, обладающего агонистической функцией в отношении одного или более рецепторов соматостатина (SSTR). Существует пять известных типов SSTR (SSTR1-SSTR5), демонстрирующих одинаково высокую аффинность к SST-14. Наиболее изученные агонисты рецепторов соматостатина, включая октреотид, демонстрируют высокую селективность в отношении SSTR2 и SSTR5. Таким образом, в одном из предпочтительных вариантов реализации агонисты рецепторов соматостатина, указанные в настоящем описании, обладают агонистической функцией в отношении рецепторов соматостатина, включая SSTR2 и/или SSTR5.

Наиболее распространенным "простым" составом октреотида является "Сандостатин" (RTM) от Novartis. Он представляет собой раствор для подкожной (п/к) инъекции, и доза 100 мкг достигает пиковой концентрации, составляющей 5,2 нг/мл, через 0,4 ч после инъекции. Продолжительность действия может составлять до 12 ч, но подкожное дозирование, как правило, осуществляют каждые 8 ч. Очевидно, что подкожная инъекция 3 раза в сутки в течение периодов времени, составляющих месяцы или годы, не является идеальным режимом дозирования.

Для того чтобы избежать необходимости многократных ежедневных инъекций октреотида доступен другой состав - "Сандостатин ЛАР" (RTM) также от Novartis. Он представляет собой состав октреотида в микросферах из сополимера молочной и гликолевой кислот, который после восстановления в водном

разбавителе можно вводить путем внутримышечной (в/м) инъекции.

Пасиреотид представляет собой аналог соматостатина, прицельно воздействующий на множественные рецепторы, с высокой аффинностью к подтипам рецепторов соматостатина sstr1,2,3 и sstr5, который был разработан для лечения нейроэндокринных заболеваний. В настоящее время разработаны два состава пасиреотида: состав с немедленным высвобождением для подкожной (п/к) инъекции и состав с длительным высвобождением (ЛАР). Пасиреотид имеет следующую структуру:



Пасиреотид был первоначально разработан Novartis Pharma в качестве средства для лечения болезни/синдрома Кушинга и акромегалии, но обладает потенциальной применимостью для лечения некоторых состояний, при которых показаны аналоги соматостатина, такие как октреотид, включая карциноидные опухоли.

После однократной подкожной дозы пасиреотида уровни в плазме крови человека, как правило, быстро достигают пика через примерно 15 мин-1 ч после дозирования с начальным периодом полувыведения 2-3 ч после данного пика. Хотя период полувыведения является большим для более поздних фаз уменьшения, очевидно, что $C_{max}/C_{сред.}$ для такой доставки будет достаточно высоким.

Пасиреотид ЛАР представляет собой состав пасиреотида длительного действия, который решает некоторые из рассмотренных выше проблем. Однако он представляет собой систему на основе полимерных микрочастиц с присущими такой системе ограничениями, известными в данной области техники и описанными выше.

Карциноидные опухоли представляют собой опухоли кишечника, возникающие из специализированных клеток с паракринными функциями (клеток APUD). Первичная опухоль обычно находится в аппендиксе, где она является клинически доброкачественной. Вторичные метастатические карциноидные опухоли кишечника секретируют избыточные количества вазоактивных веществ, включая серотонин, брадикинин, гистамин, простагландины и полипептидные гормоны. Клиническим результатом является карциноидный синдром (синдром эпизодического покраснения кожи, цианоз, колики в животе и диарея у пациента с пороком клапана сердца и реже - с астмой и артропатией). Данные опухоли могут расти в любой части желудочно-кишечного тракта (и в легких) с приблизительно 90% в аппендиксе. Остальные возникают в подвздошной кишке, желудке, толстой или прямой кишке. В настоящее время лечение карциноидного синдрома начинается с внутривенной болюсной инъекции с последующей внутривенной инфузией. После осуществления достаточного воздействия на симптомы начинают лечение депо-составом октреотида, полученным в микросферах из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA). Однако в течение первых двух недель или больше после инъекции депо рекомендуются ежедневные подкожные инъекции октреотида для компенсации медленного высвобождения из сфер PLGA.

Акромегалия представляет собой редкое хроническое и бессимптомно развивающееся гормональное нарушение, возникающее, когда гипофиз вырабатывает избыточный гормон роста (GH). Она чаще всего поражает взрослых среднего возраста и может приводить к преждевременной смерти.

Сахарный диабет, гипертония и повышенный риск сердечно-сосудистого заболевания являются наиболее серьезными последствиями акромегалии для здоровья. Кроме того, пациенты с акромегалией подвергаются повышенному риску развития полипов толстой кишки, которые могут стать злокачественными. Распространенность акромегалии составляет приблизительно 60 случаев на миллион населения, а заболеваемость составляет 3,3 новых случая на миллион в год. Слово "акромегалия" происходит от греческих слов "конечности" (асго) и "огромный" (megaly), поскольку одним из самых распространенных симптомов данного состояния является аномальный рост кистей рук и стоп.

Акромегалия вызывается длительной сверхвыработкой гормона роста (GH) и избыточной выработкой инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I). В 98 процентах случаев сверхвыработка GH вызвана аденомой гипофиза. Скорость выработки GH и агрессивность опухоли варьируются от пациента к пациенту. Как правило, более агрессивные опухоли наблюдают у более молодых пациентов.

Акромегалия является тяжелым заболеванием, часто поздно диагностируемым. Коэффициенты заболеваемости и смертности высоки, в частности, из-за связанных с ней сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и респираторных нарушений и злокачественных опухолей.

Современное лечение акромегалии, как правило, начинают с периода подкожных инъекций три раза в сутки (оптимальная суточная доза=300 мкг октреотида). После последней подкожной дозы и наблюдения оказания подходящего эффекта начинают лечение депо-составом октреотида, полученным в микро-

сферах из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA). Корректировку дозы осуществляют после измерения биомаркеров (HG и IGF-1), как правило, после примерно 3 месяцев.

Существующий состав октреотида с медленным высвобождением основан на хорошо известном типе депо-состава с распадающимся полимером. Как правило, такие составы основаны на биоразлагаемом полимере, таком как поли(молочная кислота) (PLA) и/или сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA), и могут находиться в форме раствора в органическом растворителе, преполимера, смешанного с инициатором, инкапсулированных полимерных частиц или (как в случае октреотида) полимерных микросфер.

В одном из типичных вариантов реализации пептидный агонист рецепторов соматостатина, содержащий пасиреотид, как правило, будет включен в состав в количестве от 0,02 до 12 мас.% от массы всего состава. Типичные значения будут составлять от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 8 мас.%, более предпочтительно от 0,5 до 6 мас.% (например, от 1 до 3 мас.%). Данные уровни могут быть применены ко всем аспектам настоящего изобретения, где позволяет контекст. Другой предпочтительный диапазон составляет от 0,5 до 4 мас.%, более предпочтительно 1-3 мас.% и наиболее предпочтительно 1,5-2,5 мас.%.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения концентрация пасиреотида в составах-предшественниках согласно настоящему изобретению составляет больше 4%, а соотношение компонентов а)/b) составляет меньше 1. Другими словами, массовый процент компонента а) меньше массового процента компонента b).

В родственном варианте реализации пептидный агонист рецепторов соматостатина может быть включен в состав на уровне, которого нельзя легко достичь в отсутствие компонента смеси, представляющего собой полярный растворитель. В таком варианте реализации содержание пасиреотида, как правило, составляет по меньшей мере 0,7%, предпочтительно по меньшей мере 1%, более предпочтительно по меньшей мере 1,8% или по меньшей мере 2% от массы состава. Уровни, составляющие по меньшей мере 3% и по меньшей мере 4%, могут быть достигнуты с помощью настоящего изобретения, так же как и уровни загрузки до 8, 10 или 12%. Такие композиции согласно настоящему изобретению, как правило, не только содержат очень высокий уровень пептидного агониста рецепторов соматостатина, как указано, но, кроме того, они стабильны при хранении с отсутствием или очень низким распадом агониста рецепторов соматостатина (например, меньше 5%) в течение значительных периодов времени, указанных в настоящем описании. Такие периоды, как правило, будут составлять по меньшей мере месяц при 25°C или по меньшей мере месяц при 5°C, предпочтительно по меньшей мере 3 месяца, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, наиболее предпочтительно от 12 до 24 месяцев при 5°C или в качестве альтернативы при 25°C. Данные уровни стабильности применимы ко всем аспектам настоящего изобретения, где позволяет контекст, и относятся к стабильности как агониста рецепторов соматостатина, так и свойств фазы состава-предшественника.

В родственном варианте реализации в случае, когда пептидный агонист рецепторов соматостатина высоко растворим в спиртовом компоненте, ограничение растворимости данного агента может давать преимущество. Не являясь связанными рамками конкретной теории, полагают, что чрезмерная растворимость в данном спиртовом компоненте может приводить к "выгрузке" спиртом значительного количества агониста рецепторов соматостатина из депо-композиции при ее образовании *in vivo*. Поэтому в одном из вариантов реализации настоящего изобретения используют полярный растворитель для контроля растворимости агониста рецепторов соматостатина в составе-предшественнике для облечения контроля профиля высвобождения.

Пептидный агонист рецепторов соматостатина содержит пасиреотид, следовательно, подходящие дозы для включения в состав и, таким образом, объем используемого состава будут зависеть от скорости высвобождения (контролируемой, например, с помощью используемого типа и количества растворителя, содержания антиоксиданта и т.д.) и продолжительности высвобождения, а также от желаемого терапевтического уровня, активности конкретного агента и скорости клиренса конкретного выбранного активного вещества. Как правило, количество составляет от примерно 0,05 до 40 мг в неделю на протяжении действия депо, предпочтительно от 0,1 до 20 мг в неделю (например, от 1 до 5 мг в неделю) на протяжении от 1 до 24 недель, предпочтительно от 2 до 16 (например, 3, 4, 8, 10 или 12) недель. В альтернативном варианте реализации состав-предшественник может быть получен в форме для еженедельного дозирования (например, каждые 7 ± 1 дней). Суммарная доза от 0,05 до 250 мг на дозу может подходить для обеспечения терапевтического уровня в течение от 7 до 168 дней. Она предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, например от 0,2 до 150 мг, от 0,1 до 100 мг, от 20 до 160 мг и т.д. Очевидно, что стабильность активного вещества и влияние на скорость высвобождения будут означать, что зависимость загрузки и длительности может не быть линейной. Депо, вводимое каждые 30 дней, может содержать, например, от 0,2 до 20 мг, или 90-дневное депо может содержать от 30 до 60 мг агониста рецепторов соматостатина.

Также очевидно, что биологический период полувыведения конкретного активного вещества будет иметь особо важное значение. Период полувыведения соматостатина составляет меньше 5 мин и поэтому для замедленного высвобождения будет необходимо относительно большое количество (например, близ-

кое к верхней границе диапазона). Для такого аналога, как пасиреотид с гораздо более длительным периодом полувыведения (по меньшей мере 2-3 ч), очевидно, что необходимое количество будет ниже. Соответствующие уровни конкретных активных веществ будут легко определены специалистом в данной области техники в соответствии с известным терапевтическим уровнем, желаемой продолжительностью действия и объемом, который должен быть введен. Хороший основной расчет будет заключаться в умножении типичной суточной дозы активного агента на продолжительность действия депо в днях. Затем состав можно тестировать на предмет линейности высвобождения и корректировать при необходимости.

В крайне предпочтительном варианте реализации аспект липидной матрицы представляет собой РС сои или РС "высокой степени чистоты" (такой как DOPC), GDO, этанол и воду/пропиленгликоль или их смеси, и пептидный агонист рецепторов соматостатина содержит пасиреотид. Как указано выше, соответствующими количествами каждого компонента, подходящими для данной комбинации, являются количества, указанные в настоящем описании для отдельных компонентов в любой комбинации.

В одном из предпочтительных вариантов реализации GLP-1 аналоги GLP-1 и агонисты рецепторов GLP-1 и/или антагонисты рецепторов GLP-1 не присутствуют в составах-предшественниках согласно настоящему изобретению.

Возможный компонент f) - антиоксидант.

Компонент f) представляет собой антиоксидант. Наиболее предпочтительно он выбран из аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и ее солей и лимонной кислоты.

В соответствии со всеми аспектами настоящего изобретения компонент f), как правило, присутствует в массовом соотношении антиоксиданта и пептидного агониста рецепторов соматостатина от 1:50 до 1:6000, предпочтительно от 1:100 до 1:1300 и наиболее предпочтительно от 1:150 до 1:1250. Поскольку типичные антиоксиданты имеют меньшую молекулярную массу, чем пептидные агонисты рецепторов соматостатина, массовая доля антиоксиданта может быть относительно малой. Например, в случае антиоксиданта с малой молекулярной массой (например, меньше 500 а.е.м.) от 0,0001 до 0,5% композиции могут представлять собой антиоксидант, предпочтительно от 0,0005 до 0,2%, более предпочтительно от 0,0008 до 0,1%, например от 0,001 до 0,02%.

К сожалению, многие распространенные антиоксиданты не являются высокосовместимыми с липидными системами. Действительно, авторы настоящего изобретения ранее установили, что некоторые антиоксиданты, широко используемые в предшествующих системах, могут вызывать повышенный распад активных агентов в липидной системе. Это особенно относится к пептидным активным агентам. Поэтому авторы настоящего изобретения проанализировали различные потенциальные антиоксидантные соединения и классы антиоксидантов для применения в случае матричных систем на основе липидов и неожиданно обнаружили, что один из конкретных классов антиоксидантов необыкновенно хорошо подходит для применения в данных системах.

Антиоксидантный компонент, как правило, включают в диапазоне от 0,0001 до 0,5% от массы всего состава-предшественника. Наиболее предпочтительными являются от примерно 0,0005 до 0,015% антиоксиданта (в частности, EDTA) особенно в комбинации с другими предпочтительными компонентами и диапазонами, указанными выше и ниже в настоящем описании.

Данные стабильности с использованием ряда различных антиоксидантов показывают, что антиоксиданты EDTA неожиданно более эффективно подавляют окислительный распад биологически активных агентов, чем другие антиоксиданты. EDTA в качестве антиоксиданта также может демонстрировать синергетический эффект в комбинации с антиоксидантами согласно настоящему изобретению в отношении сохранения химической и физической стабильности пептидного активного агента и всего состава-предшественника. EDTA оказывает стабилизирующее действие на активный агент.

Термин "стабилизация" означает повышение физической и химической стабильности растворенного или диспергированного агониста рецепторов соматостатина. Повышение стабильности может быть продемонстрировано химической и/или физической стабильностью пептидного агониста рецепторов соматостатина в липидном составе в течение большего периода времени, чем можно было бы наблюдать в отсутствие антиоксиданта. Это предпочтительно тестируют в условиях типичного хранения, таких как 2-8°C, 25°C и/или температура окружающей среды. Это дополнительно описано ниже.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения антиоксиданты не содержатся в составах-предшественниках.

Возможные дополнительные агенты.

В одном из особенно предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения композиции (составы-предшественники и образующиеся депо) не содержат фрагментирующих агентов, таких как фрагментирующий агент, представляющий собой полиэтиленоксид или поли(этиленгликоль) (ПЭГ), например ПЭГ-привитой липид и/или поверхностно-активное вещество.

Например, композиции предпочтительно не содержат фрагментирующих агентов, таких как полисорбат 80 (P80, полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат) или другие полисорбаты (например, полисорбат 20), пегилированные фосфолипиды (ПЭГ-липиды, такие как DSPE-ПЭГ(2000), DSPE-ПЭГ(5000),

DOPE-ПЭГ(2000) и DOPE-ПЭГ(5000)), Солютол HS 15, пегилированные жирные кислоты (например, ПЭГ-олеат), блок-сополимеры, такие как Плюроник® F127 и Плюроник® F68, этоксилированные производные касторового масла (например, кремофоры), пегилированные сложные эфиры глицерина и жирных кислот (такие как TMGO-15 от Nikko Chemicals) и пегилированные токоферолы (такие как d-альфа-токоферил поли(этиленгликоль) 1000 сукцинат, известный как витамин E TPGS от Eastman).

Формы однократных доз должны оставаться стабильными и активными при хранении перед применением, но могут быть утилизированы после однократного применения. В одном из вариантов реализации форма однократных доз стабильна в охлажденных условиях (например, 0-5 или 2-8°C) в течение по меньшей мере 12 месяцев. Кроме того, такой состав-предшественник может быть стабилен при комнатной температуре (например, 25°C) в течение по меньшей мере 12 месяцев. Формы многократных доз должны не только оставаться стабильными и активными при хранении перед применением, но также должны оставаться стабильными, активными и относительно не содержащими бактерий (и в которых, в частности, по существу, не происходит рост бактерий) в течение периода введения в режиме использования многократных доз, после первого применения, при котором нарушается герметичность. По этой причине для форм многократных доз часто необходим противомикробный или микростатический агент, например бактериостатический агент, консервант.

Однако получение фармацевтических препаратов с консервантами, содержащих белковые или пептидные активные вещества, часто оказывалось затруднительным, поскольку, когда используют консерванты, они приводят к проблемам со стабильностью. Часто белки инактивируются, и образуются агрегаты, которые иногда могут приводить к описанной непереносимости в месте инъекции или иммуногенности активного вещества. Это также может усиливаться дополнительными вспомогательными веществами или компонентами состава.

В соответствии с одним из аспектов каждый из вариантов реализации, указанных в настоящем описании, может включать противомикробный или микростатический агент, который включает бактериостатические агенты и консервант. Такие агенты включают хлорид бензалкония, м-крезол, бензиловый спирт или другие фенольные консерванты. Можно использовать типичные концентрации, известные в данной области техники.

Дополнительные компоненты помимо упомянутых в качестве компонентов a)-f) в случае присутствия будут предпочтительно присутствовать в количестве от 0 до 5 мас.% (например, от 0,01 до 5 мас.%), предпочтительно не больше 2 мас.% и более предпочтительно не больше 1 мас.%.

В одном из вариантов реализации компоненты a) и b) (с учетом какой-либо примеси, заложенной в природе данных компонентов) составляют по меньшей мере 95% липидных компонентов композиции. Предпочтительно по меньшей мере 99% общего содержания липидов в составе-предшественнике состоит из компонентов a) и b). Предпочтительно липидный компонент состава-предшественника, по существу, состоит из компонентов a) и b).

Введение

Составы-предшественники согласно настоящему изобретению, в целом, получают в форме для парентерального введения. Данное введение, как правило, не будут осуществлять внутрисосудистым способом, а предпочтительно оно будет подкожным (п/к), внутривенным или внутримышечным (в/м). Как правило, введение будут осуществлять путем инъекции, при этом в настоящем описании данный термин означает любой способ, при котором состав пропускают через кожу, например, посредством иглы, катетера или безыгольного инъектора.

Предпочтительное парентеральное введение осуществляют путем внутримышечной или подкожной инъекции, наиболее предпочтительно путем подкожной инъекции. Важной особенностью композиции согласно настоящему изобретению является то, что ее можно вводить как внутримышечно и подкожно, так и другими путями с отсутствием токсичности или значительных местных эффектов. Она также подходит для внутривенного введения. Преимуществом подкожной инъекции является то, что она менее глубокая и менее болезненная для субъекта, чем (глубокая) внутримышечная инъекция, используемая для некоторых современных депо, и технически больше всего подходит в данном случае, поскольку она сочетает в себе легкость инъекции и низкий риск местных побочных эффектов. Неожиданным наблюдением авторов настоящего изобретения явилось то, что составы обеспечивают замедленное высвобождение активного агента в течение предсказуемого периода времени как при подкожной, так и внутримышечной инъекции. Следовательно, это позволяет широко варьировать место инъекции и позволяет вводить дозу без пристального учета глубины ткани в месте инъекции.

Предпочтительные липидные составы-предшественники согласно настоящему изобретению образуют неламеллярные жидкокристаллические депо-композиции при воздействии водных жидкостей, особенно *in vivo*. В настоящем описании термин "неламеллярная" употребляется для обозначения нормальной или более предпочтительно обращенной жидкокристаллической фазы (такой как обращенная кубическая или гексагональная фаза), или фазы L3, или любой их комбинации. Термин "жидкокристаллическая" означает все гексагональные, все кубические жидкокристаллические фазы и/или все их смеси. В настоящем описании термин "гексагональная" означает "нормальную" или "обращенную" гексагональную (предпочтительно обращенную), а термин "кубическая" означает любую кубическую жидкокри-

сталлическую фазу, если не указано иное. В соответствии с описанием и примерами, приведенными в настоящем документе, и в соответствии с WO 2005/117830 специалисту не составит труда идентифицировать композиции, обладающие соответствующими свойствами фазы, но наиболее предпочтительными свойствами фазы обладают композиции, в которых соотношение компонентов a:b находится в диапазоне от 40:60 до 54:46. Крайне предпочтительными для большинства составов (хотя в настоящем документе отмечены некоторые исключения) являются соотношения примерно 50:50 (например, ± 2), наиболее предпочтительно примерно 50:50.

Важно понимать, что составы-предшественники согласно настоящему изобретению имеют низкую вязкость. Вследствие этого данные составы-предшественники не должны находиться в какой-либо объемной жидкокристаллической фазе, т.к. все жидкокристаллические фазы имеют значительно более высокую вязкость, чем вязкость, которая позволила бы осуществлять введение посредством шприца или подобного инъекционного дозатора. Таким образом, составы-предшественники согласно настоящему изобретению будут находиться в нежидкокристаллическом состоянии, таком как раствор, фаза L₂ или L₃, особенно раствор или L₂. В настоящем описании фаза L₂ предпочтительно представляет собой "разбухшую" фазу L₂, содержащую больше 5 мас.%, предпочтительно больше 7 мас.% и наиболее предпочтительно больше 9 мас.% органического моноспиртового растворителя (компонента с)), обладающего эффектом понижения вязкости. Составы-предшественники согласно настоящему изобретению, находящиеся в фазе L₂, формируют одну из предпочтительных групп составов-предшественников и они, как правило, будут содержать по меньшей мере 2% воды в качестве полярного растворителя.

В настоящем описании термин "низковязкая смесь" употребляется для обозначения смеси, которая может быть легко введена субъекту и, в частности, легко введена посредством стандартного устройства, представляющего собой шприц и иглу. На это может указывать, например, возможность дозирования из 1 мл одноразового шприца через иглу малого калибра. Предпочтительно низковязкие смеси можно дозировать через иглу 19 калибра, предпочтительно меньше чем 19 калибра, более предпочтительно иглу 23 калибра (или наиболее предпочтительно даже 27 калибра) ручным нажатием. В особенно предпочтительном варианте реализации низковязкая смесь должна представлять собой смесь, способную проходить через стандартную мембрану для стерилизации путем фильтрации, такую как 0,22 мкм шприцевой фильтр. Типичный диапазон подходящих значений вязкости будет составлять, например, от 0,1 до 5000 мПа·с, предпочтительно от 1 до 1000 мПа·с, более предпочтительно от 10 до 750 мПа·с и наиболее предпочтительно от 25 до 500 мПа·с при 20°C.

Наблюдали, что путем добавления маленьких количеств низковязкого органического моноспиртового растворителя, указанного в настоящем описании, можно обеспечивать очень значительное изменение вязкости. Например, добавление только 5% растворителя к липидной смеси может понижать вязкость в 100 раз, а добавление 10% может понижать вязкость до 10000 раз. Для достижения данного нелинейного синергетического эффекта в отношении понижения вязкости важное значение имеет использование растворителя соответствующей низкой вязкости и подходящей полярности. Такие растворители включают растворители, описанные ниже в настоящем документе. Предпочтительные низковязкие смеси включают молекулярные растворы, включая дисперсии пептидного агониста рецепторов соматостатина в молекулярном растворе других компонентов.

При введении предпочтительные составы-предшественники на основе липидов согласно настоящему изобретению претерпевают переход фазовой структуры из низковязкой смеси в высоковязкую (как правило, адгезивную по отношению к ткани) депо-композицию. Как правило, это будет переход из молекулярной смеси, разбухшей фазы L₂ и/или L₃ в одну или более (высоковязких) жидкокристаллических фаз, таких как обращенная гексагональная или кубическая жидкокристаллическая фаза, или их смеси. После введения также могут происходить другие фазовые переходы. Очевидно, что полный фазовый переход не является необходимым для функционирования настоящего изобретения, но, по меньшей мере, поверхностный слой вводимой смеси будет образовывать жидкокристаллическую структуру. Как правило, данный переход будет быстрым, по меньшей мере, для поверхностной области вводимого состава (эта часть находится в непосредственном контакте с воздухом, поверхностями тела и/или жидкостями организма). Наиболее предпочтительно он будет происходить в течение нескольких секунд или минут (например, от 1 с до 30 мин, предпочтительно до 10 мин, более предпочтительно 5 мин или меньше). Изменение фазы остальной части композиции до жидкокристаллической фазы может происходить медленнее путем диффузии и/или по мере диспергирования поверхностной области.

Не желая быть связанными рамками конкретной теории, полагают, что при воздействии избыточной водной жидкости составы-предшественники согласно настоящему изобретению теряют некоторое количество или весь содержащийся в них органический растворитель (например, за счет диффузии) и поглощают водную жидкость из среды организма (например, среды *in vivo*). Для липидных составов-предшественников по меньшей мере часть состава предпочтительно образует неламеллярную, в частности, жидкокристаллическую фазовую структуру. В большинстве случаев данные неламеллярные структуры являются высоковязкими и нелегко растворяются или диспергируются в среде *in vivo*. Результатом является монолитное "депо", образуемое *in vivo*, лишь с ограниченной областью воздействия жидкостя-

ми организма. Кроме того, поскольку неламинарная структура имеет большие полярные, аполярные и пограничные области, липидное депо высокоэффективно солюбилизирует и стабилизирует активные агенты, такие как пептиды, и защищает их от механизмов распада. По мере постепенного распада депо-композиции, образованной из состава-предшественника, на протяжении периода, составляющего дни, недели или месяцы, активный агент постепенно высвобождается и/или диффундирует из композиции. Поскольку среда в пределах депо-композиции является относительно защищенной, составы-предшественники согласно настоящему изобретению очень подходят для активных агентов с относительно коротким биологическим периодом полувыведения (см. выше).

Полагают, что путем включения в составы-предшественники по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 10%) полярного растворителя (особенно по меньшей мере 5% воды и/или ПГ) можно увеличивать скорость фазового перехода в неламинарную (например, жидкокристаллическую) фазу на поверхности введенного путем инъекции состава-предшественника по сравнению с композициями, содержащими органические растворители по существу при отсутствии воды. Таким образом повышается эффективность образуемого депо и осуществляется дополнительный контроль над высвобождением активного агента.

Депо-системы, образуемые составами согласно настоящему изобретению, высокоэффективно защищают активный агент от распада и таким образом обеспечивают длительный период высвобождения. Таким образом, составы согласно настоящему изобретению могут образовывать депо пептидных агонистов рецепторов соматостатина *in vivo*, которые необходимо вводить только один раз каждые 5-90 дней, предпочтительно 5-60 дней, более предпочтительно 6-32. Очевидно, что более длительный стабильный период высвобождения является желательным для комфорта пациента и соблюдения пациентом режима и схемы лечения, а также требует меньше времени со стороны медицинских работников, если композиция не предназначена для самостоятельного введения. В случае, когда композиция предназначена для самостоятельного введения, соблюдению пациентом режима и схемы лечения может способствовать еженедельное (например, каждые 7 дней, возможно ± 1 день) или ежемесячное (например, каждые 28 или 30 дней (возможно ± 7 дней)) введение, так что это позволяет не забывать о необходимости введения.

Значительным преимуществом депо-предшественников согласно настоящему изобретению является то, что они представляют собой стабильные гомогенные фазы. Другими словами, их можно хранить в течение значительных периодов времени (предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев) при комнатной температуре или в холодильнике без разделения фаз. Помимо обеспечения предпочтительного хранения и легкого введения это позволяет выбирать дозу пептидного агониста рецепторов соматостатина (например, пасиреотида) в соответствии видом, возрастом, полом, массой тела и/или физическим состоянием индивидуального субъекта, путем введения выбранного объема путем инъекции.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены способы, включающие выбор величины дозы для введения, соответствующей индивидууму, в частности исходя из массы тела субъекта. Способом данного выбора дозы является выбор объема введения.

Значительным преимуществом составов-предшественников согласно настоящему изобретению является то, что они стабильны при длительном хранении в конечной "готовой к введению" форме. Благодаря этому их легко можно поставлять для введения либо медицинскими работниками, либо пациентами, или лицами, осуществляющими уход, которые не обязательно должны быть полностью обученными медицинскими работниками и могут не обладать опытом и навыками составления сложных препаратов. Это имеет особо важное значение при длительных медленно поражающих заболеваниях, таких как диабет.

Состав-предшественник согласно настоящему изобретению предпочтительно не будет содержать каких-либо GLP-1, аналогов GLP-1 и агонистов и/или антагонистов рецепторов GLP-1. Составы-предшественники согласно настоящему изобретению предпочтительно не будут включать следующие составы-предшественники:

Состав	GLP-1/масс.%	PC/масс.%	GDO3/масс.%	EtOH/масс.%	H ₂ O/масс.%
Искл-К	0,5	35,775	43,725	10	10
Искл-L	1,0	35,55	43,45	10	10
Искл-M	2,0	37,35	45,65	5	10
Искл-N	2,0	32,85	40,15	10	15
Искл-O	2,0	30,4	45,6	10	12
Искл-P	3,0	30	45	10	12
Искл-Q	3,0	31,875	43,125	10	12
Искл-R	3,0	32,4	39,6	10	15
Искл-T	2,0*	32,85	40,15	10	15
Искл-U	2,0*	30,4	45,6	10	12

где EtOH представляет собой этанол, PC представляет собой фосфатидилхолин соевых бобов ЛИПОИД С100 или фосфатидилхолин яйца ЛИПОИД E80 (отмечены *), и GDO представляет собой глицериндиолеат, имеющий следующее качество (в соответствии с АС):

Качество GDO (в соответствии с АС)	Моноглицериды	Диглицериды	Триглицериды
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

Устройства.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложено одноразовое устройство для введения (также содержащее компонент устройства), предварительно загруженное измеренной дозой состава-предшественника согласно настоящему изобретению. Такое устройство, как правило, будет содержать однократную дозу, готовую к введению, и, как правило, будет упаковано в стерильных условиях так, что композиция будет храниться в указанном устройстве до введения. Подходящие устройства включают картриджи, ампулы и, в частности, шприцы и цилиндры шприца либо со встроенными иглами, либо со стандартными (например, типа Люэр) соединительными частями с возможностью присоединения подходящей одноразовой иглы. Подобным образом соответствующие устройства включают безыгольный инъектор, много- или одноразовый автоинъектор в комбинации с предварительно заполненным шприцем, картриджем, возможно в комбинации с многоразовым устройством-ручкой или флаконом. Очевидно, что такие предварительно заполненные шприцы и картриджи могут быть предназначены для любого соответствующего устройства для инъекций, такого как многоразовый или одноразовый инъектор или безыгольное устройство для инъекций.

Устройства согласно настоящему изобретению могут предпочтительно содержать состав-предшественник согласно настоящему изобретению, который доставляет дозу в диапазоне от 5 до 150 мг/мл, предпочтительно от 10 до 100 мг/мл, наиболее предпочтительно от 10 до 70 или от 10 до 90 мг/мл, например от 20 до 60 или от 20 до 80 мг/мл, например от 20 до 60 или от 30 до 60 мг/мл.

В одном из вариантов реализации, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, устройства согласно настоящему изобретению могут содержать однократную дозу от 1 до 200 мг, например от 1 до 150 мг (например, от 1 до 120 мг) пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, предпочтительно памоат пасиреотида.

Устройства согласно настоящему изобретению могут содержать пептидный агонист рецепторов соматостатина, где пасиреотид, предпочтительно памоат пасиреотида, предназначен для введения в количестве от примерно 0,1 до 6 мг (например, от 0,2 до 4 мг) в сутки между запланированными введениями, например примерно 0,6 мг (например, от 0,6 до 3 мг) в сутки, в частности от 1 до 2 мг/сутки.

Устройства согласно настоящему изобретению могут содержать общий объем для введения, составляющий не больше 5 мл, например не больше 2 мл, например приблизительно 1,5 мл.

Предварительно заполненные устройства согласно настоящему изобретению также могут быть соответствующим образом включены в набор для введения, при этом указанный набор составляет другой аспект настоящего изобретения. Таким образом, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен набор для введения по меньшей мере одного пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, при этом указанный набор содержит измеренную дозу состава согласно настоящему изобретению и устройство для введения или его компонент. Предпочтительно доза будет содержаться внутри устройства или компонента, который будет подходить для внутримышечного или предпочтительно подкожного введения. Наборы могут содержать дополнительные компоненты для введения, такие как иглы, тампоны и т.д., и будут возможно и предпочтительно содержать инструкции по введению. Такие инструкции, как правило, будут относиться к введению путем, описанным в настоящем документе, и/или для лечения заболевания, указанного выше.

Наборы.

Согласно настоящему изобретению предложено предварительно заполненное устройство для введения, указанное в настоящем описании, и набор, указанный в настоящем описании, содержащий состав-предшественник, описанный в настоящем документе.

Предпочтительные признаки и комбинации.

В комбинации с признаками и предпочтительными признаками, указанными в настоящем описании, составы-предшественники согласно настоящему изобретению могут иметь один или более следующих предпочтительных признаков независимо или в комбинации:

все пропорции, указанные в настоящем описании, можно варьировать до 10% от указанного количества, возможно и предпочтительно до 5%;

компонент а) содержит, по существу, состоит из или предпочтительно состоит из GDO;

компонент б) содержит, по существу, состоит из или предпочтительно состоит из РС сои и/или "РС высокой степени чистоты", такого как DOPC;

компонент в) содержит, по существу, состоит из или предпочтительно состоит из спирта, содержащего 1, 2, 3 или 4 атома углерода, предпочтительно изопропанола или более предпочтительно этанола;

компонент д) содержит, по существу, состоит из или предпочтительно состоит из полярного растворителя, такого как вода, пропиленгликоль или их смеси;

компонент е) содержит, по существу, состоит из или предпочтительно состоит из аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и/или лимонной кислоты;

состав-предшественник содержит по меньшей мере один пептидный агонист рецепторов соматоста-

тина, содержащий пасиреотид, предпочтительно памоат пасиреотида;
состав-предшественник имеет низкую вязкость, указанную в настоящем описании;
состав-предшественник образует жидкокристаллическую фазу, указанную в настоящем описании, при введении *in vivo*;

состав-предшественник образует депо после введения *in vivo*, при этом указанное депо высвобождает по меньшей мере один агонист рецепторов соматостатина на терапевтическом уровне в течение периода, составляющего по меньшей мере 7 дней, предпочтительно по меньшей мере 28 дней, более предпочтительно по меньшей мере 60 дней;

состав-предшественник имеет более высокую загрузку пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, чем загрузка, стабильная в таком же составе в отсутствие компонента d);

состав-предшественник имеет более высокую загрузку пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, чем может быть получена путем уравнивания при 25°C того же состава в отсутствие компонента d).

В комбинации с признаками и предпочтительными признаками, указанными в настоящем описании, способ (способы) лечения согласно настоящему изобретению может иметь один или более следующих предпочтительных признаков независимо или в комбинации:

способ включает введение по меньшей мере одного состава с одним или более предпочтительными признаками, указанными выше;

способ включает введение по меньшей мере одного состава, указанного в настоящем описании, путем внутримышечной, подкожной или предпочтительно глубокой подкожной инъекции;

способ включает введение посредством предварительно заполненного устройства для введения, указанного в настоящем описании;

способ включает введение иглой не больше 20 калибра, предпочтительно меньше 20 калибра и наиболее предпочтительно 23 калибра или меньше;

способ включает однократное введение каждые 20-100 дней, предпочтительно 28-60 дней (например, 30-45 дней).

В комбинации с признаками и предпочтительными признаками, указанными в настоящем описании, применение составов-предшественников, указанных в настоящем описании, для изготовления лекарственных средств может иметь один или более следующих предпочтительных признаков независимо или в комбинации:

применение включает применение по меньшей мере одного состава с одним или более предпочтительными признаками, указанными выше;

применение включает изготовление лекарственного средства для введения по меньшей мере одного состава, указанного в настоящем описании, путем внутримышечной, подкожной или предпочтительно глубокой подкожной инъекции;

применение включает изготовление лекарственного средства для введения посредством предварительно заполненного устройства для введения, указанного в настоящем описании;

применение включает изготовление лекарственного средства для введения иглой не больше 20 калибра, предпочтительно меньше 20 калибра и наиболее предпочтительно 23 калибра или меньше;

применение включает изготовление лекарственного средства для введения один раз каждые 20-100 дней, предпочтительно 28-60 дней, более предпочтительно 30-45 дней.

В комбинации с признаками и предпочтительными признаками, указанными в настоящем описании, предварительно заполненные устройства согласно настоящему изобретению могут иметь один или более следующих предпочтительных признаков независимо или в комбинации:

они содержат предпочтительный состав, указанный в настоящем описании;

они содержат иглу меньше 20 калибра, предпочтительно не больше 23 калибра;

они содержат однократную дозу от 1 до 300 мг пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, предпочтительно от 1 до 200 мг, более предпочтительно 5-150 мг, например 10-100 мг, наиболее предпочтительно 20-70 мг и особенно предпочтительно 30-60 мг;

они содержат гомогенную смесь композиции согласно настоящему изобретению в готовой к инъекции форме;

они содержат общий объем для введения, составляющий не больше 5 мл, предпочтительно не больше 3 мл, например не больше 2 мл, более предпочтительно не больше 1,5 мл.

В комбинации с признаками и предпочтительными признаками, указанными в настоящем описании, наборы согласно настоящему изобретению могут иметь один или более следующих предпочтительных признаков независимо или в комбинации:

они содержат предпочтительный состав, указанный в настоящем описании;

они содержат предварительно заполненное устройство, указанное в настоящем описании;

они содержат иглу меньше 20 калибра, предпочтительно не больше 23 калибра;

они содержат однократную дозу от 1 до 300 мг пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, предпочтительно от 1 до 200 мг, более предпочтительно 5-150 мг, например 10-100 мг, наиболее предпочтительно 20-70 мг и особенно предпочтительно 30-60 мг;

они содержат общий объем для введения, составляющий не больше 5 мл, предпочтительно не больше 3 мл, например не больше 2 мл, более предпочтительно не больше 1,5 мл;

они содержат инструкции по введению путем введения и/или с частотой, указанной в настоящем описании;

они содержат инструкции по введению для применения в способе лечения, описанном в настоящем документе.

Далее настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано со ссылкой на следующие не ограничивающие примеры и прилагаемые фигуры.

Примеры

Вещества

SPC	Фосфатидилхолин сои (Липид C100) - Липонд
GDO	Глицериндиолеат (Rylo DG19 Pharma) - Danisco
DOPC	Диолеонлфосфатидилхолин - NOF
EtOH	Этанол - Solvaco
ПГ	Пропиленгликоль - Fischer
WFI	Вода для инъекций - Apoteket
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота, динатриевая соль - Sigma Aldrich
SOM230(Pm)	Памоат SOM230 (памоат пасиреотида)- Novartis Pharma
SOM230(Ac)	Ацетат SOM230 (ацетат пасиреотида) – Novartis Pharma

Пример 1. Скрининг растворимости.

Составы плацебо на основе липидной смеси, а также составы только одного соответствующего липида получали во флаконах 10R в соответствии с табл. 1. Количество образца составляло 6 г. Образцы SOM230 (памоата пасиреотида) соответствующего типа состава с загрузкой лекарственного средства 3 мас.% (с поправкой на чистоту и содержание пептида) получали во флаконах 2R, за исключением типа состава 15, в котором оценивали только 1 мас.% S230. Образцы оставляли уравниваться при температуре окружающей среды (комнатной температуре); образцы типов составов 1-8 с вращением "с донышка на крышку" и образцы типов составов 9-12 с магнитным перемешиванием. Блок-схема на фиг. 1 описывает процесс получения образца. Скрининг включал следующие переменные состава:

массовое соотношение липидов (массовое соотношение SPC/GDO),

природа и концентрация соразтворителя,

составы с одним липидом,

один растворитель (только ПГ).

Таблица 1

Композиции липидных составов плацебо (мас.%),
используемых для скрининга растворимости

Тип состава	SPC	GDO	EtOH	ПГ	WFI	Примечание
1	47,5	47,5	5	-	-	SPC/GDO = 50/50 масс./масс.
2	38	57	5	-	-	SPC/GDO = 40/60 масс./масс.
3	57	38	5	-	-	SPC/GDO = 60/40 масс./масс.
4	45	45	10	-	-	10 масс.% EtOH
5	42,5	42,5	15	-	-	15 масс.% EtOH
6	45	45	5	5	-	5 масс.% ПГ
7	42,5	42,5	5	10	-	10 масс.% ПГ
8	40	40	5	15	-	15 масс.% ПГ
9	42,5	42,5	7,5	7,5	-	EtOH/ПГ 1/1; магнитное перемешивание
10	40	40	10	10	-	EtOH/ПГ 1/1; магнитное перемешивание
11	40	40	10	-	10	EtOH/WFI 1/1; магнитное перемешивание
12	35	35	15	-	15	EtOH/WFI 1/1; магнитное перемешивание
13	78	-	11	11	-	Один липид (SPC)
14	-	78	11	11	-	Один липид (GDO)
15	-	-	-	100	-	Только ПГ

Образцы исследовали путем визуального осмотра и отмечали внешний вид. Дополнительное коли-

чество лекарственного порошка SOM230 поэтапно по 1 мас.% (с поправкой на чистоту и содержание пептида согласно CoA) добавляли к любому гомогенному и прозрачному образцу, за исключением типа состава 15. После добавления дополнительного количества лекарственного порошка SOM230 продолжали перемешивание при температуре окружающей среды (комнатной температуре) и визуальное наблюдение.

Результаты скрининга растворимости суммированы в табл. 2. Был сделан вывод, что сила дозы, составляющая по меньшей мере до 10 мас.% или приблизительно 100 мг свободного основания SOM230/мл, может быть достигнута для некоторых типов составов. Более того, ПГ, по-видимому, является относительно хорошим растворителем для SOM230 (>1 мас.%) по сравнению с плохой растворимостью в EtOH (<<1 мас.%).

Более высоких загрузок лекарственного средства SOM230, до 10 мас.% (или приблизительно 100 мг/мл (скорректировано)), достигали с использованием комбинации соразвителей EtOH/ПГ, каждого в концентрации 10 мас.%. Составы, содержащие только EtOH в качестве соразвителя, не были столь эффективны, как комбинация EtOH/ПГ или EtOH/WFI в отношении загрузки SOM230. Составы, содержащие только одно соответствующее липидное вспомогательное вещество (типы составов 13 и 14), демонстрировали меньшую способность к загрузке лекарственного средства (<3 мас.%) по сравнению с липидными смесями с эквивалентной композицией растворителей, что указывает на сильные синергетические эффекты, усиливающие растворимость, при комбинации компонентов состава согласно настоящему изобретению.

Таблица 2

Результаты скрининга растворимости.
Композиции составов см. в табл. 1

Тип состава	Максимальная загрузка лекарственного средства SOM230 (мас.%)	
	Максимальная оцененная концентрация (мас.%)	Самая высокая концентрация, наблюдаемая в случае прозрачного и гомогенного образца (мас.%) / примечание
1	3	Осталось некоторое количество нерастворенного вещества на дне флакона
2	3	Осталось маленькое количество нерастворенного вещества
3	3	Осталось маленькое количество нерастворенного вещества
4	4	3
5	5	4 (оставалось несколько нерастворенных частиц/кристаллов при 5 мас.%)
6	5	4
7	4	3 (одна отдельная оставшаяся частица при 4 мас.%)
8	5	5
9	6	6
10	10	10
11	10	6 (оставалось некоторое количество нерастворенного вещества при 10 мас.%)
12	4	3 (опаловый образец при 4 мас.%)
13	3	Осталось мутное/опаловое и нерастворенное вещество при 3 мас.%
14	3	Остались мутные/опаловые маслообразные капли и нерастворенное вещество при 3 мас.%
15	1	1

Результаты скрининга растворимости можно суммировать следующим образом:

было обнаружено, что многие типы составов обеспечивают уровни загрузки лекарственного средства, составляющие 30-60 мг/мл;

повышенные уровни соразвителей и комбинация EtOH и ПГ или EtOH и воды повышали растворимость SOM230;

загрузку лекарственного средства, составляющую (по меньшей мере) 10 мас.% (приблизительно 100 мг/мл), подтверждали по меньшей мере для одного варианта состава;

комбинация SPC и GDO синергетически повышала растворимость SOM230 по сравнению со смесями одного липида;

ПГ оказался относительно хорошим растворителем для SOM230.

Пример 2. Способность проходить через иглу при введении, плотность и вязкость.

Получали составы в соответствии с табл. 3 и использовали для оценки способности проходить через иглу при введении, плотности и вязкости. Составы липид/SOM230 с загрузкой лекарственного средства 3 и 6 мас.% соответственно получали в стеклянных флаконах 15R для инъекций.

Таблица 3

Композиции составов липид/SOM230 (мас.%)

Идентификационный номер образца	SOM230*	SPC	DOPC	GDO	EtOH	ПГ	WFI
4071S230-1201-60	4,31	40,3	-	40,4	7,5	7,5	-
4071S230-1201-61	4,31	37,8	-	37,8	10,0	10,0	-
4071S230-1201-62	4,31	37,8	-	37,8	10,1	-	10,0
4071S230-1201-63	8,54	38,2	-	38,2	7,5	7,5	-
4071S230-1201-64	8,61	35,7	-	35,7	10,0	10,0	-
4071S230-1201-65	8,64	35,6	-	35,7	10,0	-	10,0
4071S230-1204-82	8,60	34,7	-	34,7	12,0	-	10,0
4071S230-1204-83	8,60	33,2	-	33,2	15,0	-	10,1
B4071S230-1206-09	5,91	39,55	-	39,55	7,50	7,50	-
B4071S230-1206-10	7,39	38,81	-	38,81	7,50	7,50	-
B4071S230-1206-11	5,91	-	39,55	39,55	7,50	7,50	-
B4071S230-1206-12	5,91	39,55	-	39,55	10,00	5,00	-

* - памоатная соль; 4,3, 5,9, 7,4 и 8,6 мас.% памоатной соли SOM230 соответствуют приблизительно 30, 40, 50 и 60 мг свободного основания SOM230/г соответственно с учетом поправки на чистоту и содержание пептида.

Процедура получения образцов была такой, как описано на фиг. 1. К образцам добавляли якорь магнитной мешалки (количество образца 6 г) с последующим магнитным перемешиванием при температуре окружающей среды (комнатной температуре). Образцы исследовали путем визуального осмотра и отмечали приблизительное время для полного растворения.

Составы с 30 мг/г были прозрачными и гомогенными в течение 48 ч. Образцы с 60 мг/г были гомогенными и прозрачными в течение 3 дней. Для данных препаратов не предпринимали особых усилий (таких как повышение скорости перемешивания) для ускорения растворения.

Способность проходить через иглу при введении (скорости потока).

Способность проходить через иглу при введении или скорость потока каждого состава оценивали в соответствии со следующим методом: прикладывали постоянную силу к выбранной конфигурации шприца, заполненного соответствующим составом. Затем осуществляли инъекцию при температуре окружающей среды (комнатной температуре) в пустой флакон и отмечали массу введенного путем инъекции состава и измеряли время для завершения инъекции. В тесте на пригодность для введения путем инъекции объем введения составлял приблизительно 0,4-0,6 мл, и проводили повторные тесты. Постоянная прикладываемая сила составляла 20 Н. Вид шприца и иглы, используемый для тестов на способность проходить через иглу при введении, приведен в табл. 4.

Таблица 4

Конфигурация шприца и иглы

Шприц	Поставщик	Игла	Поставщик
1 мл длинный стеклянный с наконечником Люэра	Gerresheimer	23G, тонкостенная (tw), 16 мм	Terumo

Используемые ограничители были от West (4432/50 серый B240 Westar®), а шток поршня 55103 поставлялся Fresenius Kabi (FKA).

Результаты способности проходить через иглу при введении суммированы на фиг. 2. Способность проходить через иглу при введении приведена в секундах на мл (обратная величина скорости потока). Значения переводили из секунд на грамм в секунды на мл путем использования значений плотности состава (см. ниже). Время для инъекции с использованием постоянной силы 20 Н варьировалось от приблизительно 8 до 30 с в зависимости от состава.

Плотность.

Плотность каждого состава определяли с использованием денситометра Anton Paar DMA 4500 M (1360) при 20°C. Для каждого состава проводили одиночные тесты.

Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5
Измерение плотности составов липид/SOM230.
Композиции составов приведены в табл. 3

Идентификационный номер образца	Плотность (г/мл)
4071S230-1201-60	0,967
4071S230-1201-61	0,963
4071S230-1201-62	0,964
4071S230-1201-63	0,979
4071S230-1201-64	0,975
4071S230-1201-65	0,976
4071S230-1204-82	0,973
4071S230-1204-83	0,967
B4071S230-1206-09	0,971
B4071S230-1206-10	0,975
B4071S230-1206-11	0,969
B4071S230-1206-12	0,965

Вязкость.

Вязкость измеряли с использованием устройства Bohlin Visco 88 BV (вращающийся внутренний цилиндр, стационарный наружный цилиндр) с тремя настройками скорости (три скорости сдвига). Для каждого состава проводили одиночные тесты.

Измерения проводили при комнатной температуре (температуре окружающей среды). Результаты представлены в табл. 6 в виде среднего значения вязкости для различных настроек скорости. Не наблюдали отличия в значениях вязкости (в пределах экспериментальной вариации) между различными скоростями сдвига, указывающего на ньютоновское поведение.

Таблица 6
Измерение вязкости составов липид/SOM230.
Композиции составов приведены в табл. 3

Идентификационный номер образца	Вязкость (мПа·с)
4071S230-1201-60	308
4071S230-1201-61	168
4071S230-1201-62	364
4071S230-1201-63	599
4071S230-1201-64	307
4071S230-1201-65	425
4071S230-1204-82	284
4071S230-1204-83	142

Можно отметить, что при удваивании загрузки лекарственного средства SOM230 с приблизительно 30 до 60 мг/мл вязкость почти удваивалась для составов с EtOH/ПГ, тогда как повышение вязкости для соответствующих составов EtOH/WFI составляло лишь примерно 20%.

Связь между способностью проходить через иглу при введении и вязкостью показана на фиг. 3. Как и ожидалось для данных типов составов, способность проходить через иглу при введении (рассчитанная как время для инъекции 1 мл) почти линейно пропорциональна вязкости.

Пример 3. Сравнительные исследования составов с использованием ацетата SOM230 и гидрохлорида SOM230.

Получение гидрохлорида SOM230.

Гидрохлоридную соль SOM230 получали из ацетата SOM230 с использованием ионообменного способа. Готовили ионообменную колонку, помещая стекловату (степень соответствует требованиям ВЭЖХ) на дно 200 мл стеклянной хроматографической колонки от Sigma-Aldrich. Добавляли смесь приблизительно 20 мл Dowex 1×2 в хлоридной форме (Sigma-Aldrich) и дистиллированной воды (объемное соотношение 1:1) с последующим добавлением куска стекловаты в верхнюю часть колонки. Колонку промывали дистиллированной водой и измеряли проводимость. Когда проводимость составляла меньше 35 мкСм/см, в колонку добавляли воду для инъекций объемом 40 мл.

Для ионного обмена получали образец ацетата SOM230 (SOM230 (Ac)) в 100 мл колбе Ругех. Образец разводили водой для инъекций до конечного объема 65,55 мл и концентрации 3,8 мг SOM230(Ac)/мл. Раствор SOM230(Ac) переносили в ионообменную колонку с использованием одноразовой пластиковой пипетки. Колбу Ругех промывали дополнительными 20 мл воды для инъекций, которые также переносили в указанную колонку. Собирали 20 мл фракции образцов по мере промывки колонки водой для инъекций. Измеряли проводимость в каждой фракции и фракции собирали до тех пор пока проводимость не стала ниже 75 мкСм/см. Все фракции объединяли в пул в 1000 мл круглодонной колбе (объединенный в пул объем составлял приблизительно 180 мл).

Круглодонную колбу из предыдущего этапа выдерживали при 2-8°C до дальнейшего использования. Колбу устанавливали на роторный испаритель и устанавливали приблизительно 80% от максимальной скорости вращения. Раствор подвергали поверхностному замораживанию путем опускания вращающейся колбы в баню EtOH, содержащую сухой лед и смесь 99,5% и 96% EtOH (объемное соотношение 1:1), на 10 мин. После поверхностного замораживания круглодонную колбу выдерживали при -80°C в течение 30 мин перед началом сушки методом сублимации.

Вещество сушили методом сублимации в течение почти 30 ч. Затем полученный порошок гидрохлорида SOM230 (SOM230(C1)) переносили и взвешивали в 250 мл колбу Ругех. Общее выделенное количество SOM230(C1) составляло 0,215 г, что привело к выходу 86% в результате ионообменного процесса. Пептидный порошок хранили в морозильной камере (<-15°C) до дальнейшего использования.

Фармацевтический анализ гидрохлорида SOM230.

Сравнение данных чистоты (ВЭЖХ) для SOM230(Ас) и SOM230(C1) показало, что целостность вещества SOM230 осталась нетронутой в результате ионообменного процесса. Содержание хлорида определяли путем ВЭЖХ и оно составляло 5,15 мас.%, что хорошо соответствовало определенному содержанию ацетата, равному 8,90 мас.%, в исходном лекарственном порошке SOM230(Ас) при учете массового соотношения ацетат/хлорид. Анализ лекарственного порошка SOM230(C1) не выявил никакого присутствия ацетатных ионов, что свидетельствует об успешном и полном ионообменном процессе.

Растворимость.

Липидные составы с SOM230(Ас) и SOM230(C1) соответственно получали, как описано в примере 1, в соответствии с табл. 8 и 9. Целевая концентрация представляла собой концентрацию SOM230 (свободного основания), составляющую приблизительно 30 мг/мл.

Таблица 8

Композиции (мас.%) составов липид/SOM230(Ас)

Идентификационный номер образца	SOM230(Ас)	SPC	GDO	EtOH	ПГ	WFI
4071S230(Ас)-1203-120	3,75	43,1	43,1	10,0	-	-
4071S230(Ас)-1203-121	3,79	40,6	40,6	7,5	7,5	-
4071S230(Ас)-1203-122	3,75	38,0	38,0	10,0	10,0	-
4071S230(Ас)-1203-123	3,77	38,1	38,1	10,0	-	10,0

Таблица 9

Композиции (мас.%) составов липид/SOM230(C1)

Идентификационный номер образца	SOM230(C1)	SPC	GDO	EtOH	ПГ	WFI
4071S230(C1)-1203-124	3,82	43,1	43,1	10,0	-	-
4071S230(C1)-1203-125	3,69	40,6	40,6	7,5	7,5	-
4071S230(C1)-1203-126	3,72	38,0	38,0	10,0	10,0	-
4071S230(C1)-1203-127	3,84	38,1	38,1	10,0	-	10,0

Образцы оставляли уравниваться при комнатной температуре на магнитной мешалке (500 об/мин) после кратковременного перемешивания вихревым способом. Визуальный осмотр осуществляли через 1,5 и 24 ч. Все составы, указанные в табл. 8 и 9, были прозрачными и гомогенными после 24 ч перемешивания, что указывает на хорошую растворимость как ацетатных, так и гидрохлоридных солевых форм. Составы памоата SOM230 (SOM230(Pm)) с композицией липидов и соразтворителей, идентичной композициям, описанным в табл. 8 и 9, получали в соответствии с той же процедурой.

Сравнение стабильности.

Составы липид/SOM230(Pm), липид/SOM230(C1) и липид/SOM230(Ас) разделяли на два флакона 2R, которые размещали при 60°C, а оставшееся в результате получения количество анализировали путем ВЭЖХ (нулевой момент времени).

Образцы, которые хранили при 60°C, после 2 недель хранения извлекали для визуального осмотра и анализа ВЭЖХ.

Результаты анализа ВЭЖХ приведены на фиг. 4, и они показывает отличие в характеристиках стабильности между солевыми формами для исследуемых вариантов составов (поскольку массовое соотношение SPC/GDO было эквивалентным для всех солевых форм, варианты составов дифференцированы по композиции растворителей на фиг. 4). Результаты после хранения в течение 2 недель при 60°C явным образом указывают на то, что памоат SOM230 является наиболее стабильной солевой формой в липидных составах. Гидрохлоридная соль SOM230 также была более стабильной, чем ацетатная соль, но не такой стабильной, как памоатная соль.

Пример 4. Фармакокинетические (ФК) исследования I и II in vivo.

Составы.

Составы, используемые для фармакокинетического (ФК) исследования I in vivo у крыс (№ исследования РК-12-437), приведены в табл. 10. Для всех составов выбирали постоянную загрузку SOM230 (памоатной соли), соответствующую 30 мг свободного основания SOM230/мл. Исследовали комбинации

различных растворителей, EtOH, EtOH/ПГ и EtOH/WFI. Главной целью являлось получение характеристик ФК-профилей различных вариантов составов памоата SOM230.

Таблица 10
Составы липид/SOM230, выбранные для ФК-исследования I (PK-12-437).

Композиции приведены в мас. %

№ партии	Тестируемый продукт	SOM230 (памоат)*	GDO	SPC	EtOH	ПГ	WFI
B4071S230-1202-01	4071S230-A	4,45	40,28	40,28	7,50	7,50	-
B4071S230-1202-02	4071S230-B	4,47	37,77	37,77	10,00	10,00	-
B4071S230-1202-03	4071S230-C	4,46	37,77	37,77	10,00	-	10,00
B4071S230-1202-04	4071S230-D	4,48	42,76	42,76	10,00	-	-

* - концентрация памоата SOM230 соответствует 30 мг свободного основания SOM230/мл с учетом поправки на чистоту и содержание пептида и плотность состава.

Составы, используемые для ФК-исследования II *in vivo* у крыс (№ исследования PK-12-438), приведены в табл. 11. Главной целью являлось получение характеристик влияния увеличивающейся загрузки SOM230 на ФК-профиль. Для данного исследования комбинацию EtOH и воды (воды для инъекций) использовали в качестве растворителя для составов в фиксированной концентрации 10 мас. % каждого компонента, как указано в табл. 11. Состав 4071S230-C исследовали в обоих ФК-исследованиях, что таким образом обеспечивало связь между исследованиями.

Таблица 11
Составы липид/SOM230, выбранные для ФК-исследования II (PK-12-438).

Композиции приведены в мас. %

№ партии	Тестируемый продукт	S230 (памоат)*	GDO	SPC	EtOH	WFI
B4071S230-1202-05	4071S230-C	4,46	37,77	37,77	10,00	10,00
B4071S230-1202-06	4071S230-E	5,91	37,05	37,05	10,00	10,00
B4071S230-1202-07	4071S230-F	7,39	36,31	36,31	10,00	10,00
B4071S230-1202-08	4071S230-G	8,81	35,60	35,60	10,00	10,00

* - концентрации памоата SOM230 соответствуют 30, 40, 50 и 60 мг свободного основания SOM230/мл соответственно с учетом поправки на чистоту и содержание пептида и плотность состава.

Получение составов из табл. 10 и 11 осуществляли, по существу, как описано в примере 1, с добавлением этапа стерилизации путем фильтрации после полного смешивания с образованием гомогенных жидких составов. Составы стерилизовали путем фильтрации под давлением азота 2,5 бар с использованием мембранного фильтра PVDF 0,2 мкм от Millipore.

Проведение исследования *in vivo*.

Составы из табл. 10 (PK-12-437) вводили подкожно путем инъекции самцам крыс линии Sprague-Dawley (масса тела приблизительно 330 г) в объеме дозы 0,2 мл на животное (6 мг SOM230/животное), в то время как составы из табл. 11 (PK-12-438) вводили путем инъекции в объеме дозы 0,1 мл/животное, что соответствовало 3, 4, 5 и 6 мг SOM230/животное для 4071S230-C, 4071S230-E, 4071S230-F и 4071S230-G соответственно. Кровь для исследования фармакокинетики забирали перед введением дозы и через 1 ч, 6 ч, 1 день, 7, 14, 21, 28 и 35 дней после дозирования. Образцы крови объемом 0,5 мл забирали путем подъязычного кровопускания в обработанные EDTA тестовые пробирки (Sarijest 3T-MQK, Terumo Medical Corporation). Кровь помещали на лед сразу же после забора и центрифугировали (приблизительно 1500×g при 5°C в течение 10 мин) в течение от 30 до 60 мин. Плазму крови переносили в соответствующим образом маркированные полупрозрачные 1,5 мл пропиленовые тестовые пробирки (микроцентрифужные пробирки, Plastibrand, Buch & Holm) и хранили при температуре ниже -70°C до проведения биоанализа методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Фармакокинетика.

ФК-профили соответствующих составов из табл. 10 и 11 приведены на фиг. 5 и 6.

Как видно из данных на фиг. 5, ФК-профили очень плоские и соотношения концентраций C_{max}/C_{28d} в плазме крови составляют примерно 3,1-4,9, где C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови, и C_{28d} представляет собой концентрацию в плазме крови, наблюдаемую через 28 дней после инъекции. Что касается соотношений $C_{max}/C_{сред}$, где $C_{сред}$ представляет собой среднюю концентрацию в плазме крови за целевой 28-дневный период, данное соотношение даже меньше соответствующего соотношения C_{max}/C_{28d} . Таким образом, начальное высвобождение (или взрыв) является низким с последующими согласованными уровнями в плазме крови, что отвечает ФК требованиям для эффективных депо-составов. Основные ФК-параметры, полученные в PK-12-437, представлены в виде табл. 12.

Таблица 12
ФК-параметры, полученные в ФК-исследовании № РК-12-437.
Композиции составов приведены в табл. 10

Тестируемый продукт	Доза (мг)	C _{max} (нг/мл)	C _{28d} (нг/мл)	C _{max} /C _{28d}	ППК _{исслед.} *Д (нг/мл)
4071S230-A	6,0	187,7 ± 54,2	65,3 ± 34,2	3,4	3364 ± 806
4071S230-B	6,0	288,2 ± 98,2	70,2 ± 28,4	4,9	4550 ± 891
4071S230-C	6,0	190,2 ± 49,5	63,3 ± 13,1	3,1	3421 ± 852
4071S230-D	6,0	150,7 ± 28,1	53 ± 24,1	3,4	2662 ± 864

Данные на фиг. 6 снова демонстрируют, что скорость высвобождения является согласованной с течением времени, что приводит к очень плоским ФК-профилям. Соотношения концентраций C_{max}/C_{28d} в плазме крови составляли примерно 3,4-9,2 для составов, указанных в табл. 11. Что касается соотношений C_{max}/C_{сред.}, данное соотношение даже меньше соответствующего соотношения C_{max}/C_{28d}. Основные ФК-параметры, полученные в РК-12-438, представлены в виде табл. 13.

Таблица 13
ФК-параметры, полученные в ФК-исследовании № РК-12-438.
Композиции составов приведены в табл. 11

Тестируемый продукт	Доза (мг)	C _{max} (нг/мл)	C _{28d} (нг/мл)	C _{max} /C _{28d}	ППК _{исслед.} *Д (нг/мл)
4071S230-C	3,0	104,8 ± 39,8	29,2 ± 6,6	3,8	1893 ± 568
4071S230-E	4,0	185,3 ± 80,9	56,0 ± 7,4	3,4	2707 ± 918
4071S230-F	5,0	311 ± 88,9	103,9 ± 59,1	4,1	4649 ± 505
4071S230-G	6,0	481,2 ± 100,3	53,2 ± 14,8	9,2	5742 ± 1021

Явным образом была показана линейность дозы относительно воздействия (ППК), как продемонстрировано на фиг. 7 (R²=0,977). Также была продемонстрирована линейность дозы относительно C_{max}, как указано на фиг. 8 (R²=0,975).

Пример 5. Исследовательское тестирование стабильности.

Составы, которые оценивали в ФК-исследованиях (табл. 10 и 11), также подвергали исследовательскому тестированию стабильности. В дополнение к данным составам получали один дополнительный состав, содержащий антиоксидант - динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA). Композиция указанного дополнительного состава приведена в табл. 14 (композиции других составов см. в табл. 10 и 11).

Таблица 14
Состав липид/SOM230, содержащий антиоксидант, включенный в исследовательское тестирование стабильности. Композиция в мас. %

Партия/№ образца	SOM230 (памоат)*	GDO	SPC	EtOH	WFI/EDTA**
4071S230-1202-109	4,46*	37,77	37,77	10,00	10,00

* - концентрация памоата SOM230 соответствует 30 мг свободного основания SOM230/мл с учетом поправки на чистоту и содержание пептида и плотность состава;

** - 0,1 мг динатриевой соли EDTA/мл в WFI.

Краткое описание структуры исследовательского изучения стабильности.

Каждый состав помещали во флаконы 2R по 0,8 г на флакон с последующим продуванием азотом в течение 5 с и закрытием резиновыми пробками с тефлоновым покрытием и алюминиевыми винтовыми крышками. Условия хранения составов, приведенных в табл. 10 и 14, представляли собой 5°C, 25°C/ОВ 60%, 40°C/ОВ 75% и 60°C, в то время как составы, приведенные в табл. 11, оценивали только в условиях 5°C и 25°C/ОВ 60%.

Образцы всегда оставляли уравниваться в течение 60 мин при температуре окружающей среды (комнатной температуре) перед началом анализа методом ВЭЖХ с УФ-диодно-матричным детектированием (ДМД).

Результаты.

Проанализированное (ВЭЖХ с УФ-ДМД) содержание пептидов после хранения в течение до 8 недель суммировано в табл. 15 и 16, тогда как результаты определения чистоты пептидов, рассчитанные как площадь пика SOM230, деленная на общую площадь пика SOM230 и посторонних примесей, суммированы в табл. 17 и 18.

Таблица 15

Анализ содержания SOM230 (путем ВЭЖХ с УФ-ДМД) в составах (см. табл. 10 и 14), которые хранили при 5, 25, 40 и 60°C в течение до 8 недель

Партия/ № образца	t = 0 содержание SOM230 (мг/г)	Усло- вия хране- ния	t = 2 недели		t = 4 недели		t = 8 недель	
			содержание SOM230 (мг/г)	% от началь- ного значения	содержание SOM230 (мг/г)	% от началь- ного значения	содержание SOM230 (мг/г)	% от началь- ного значения
B4071S23 0-1202-01	30,3	5°C	-	-	31,9	105,3	31,4	103,7
		25°C/ОВ 60%	-	-	31,8	105,0	30,8	101,7
		40°C/ОВ 75%	30,7	101,3	30,7	101,2	29,2	96,2
		60°C	27,1	89,5	25,1	82,9	-	-
B4071S23 0-1202-02	30,6	5°C	-	-	32,5	106,3	31,3	102,4
		25°C/ОВ 60%	-	-	32,1	104,9	31,0	101,3
		40°C/ОВ 75%	30,9	100,8	31,6	103,2	29,2	95,4
		60°C	26,4	86,1	26,0	84,9	-	-
B4071S23 0-1202-03	30,7	5°C	-	-	32,1	104,6	31,2	101,6
		25°C/ОВ 60%	-	-	31,8	103,5	30,6	99,7
		40°C/ОВ 75%	30,4	99,0	29,2	101,6	29,3	95,3
		60°C	26,9	87,5	27,1	88,3	-	-
B4071S23 0-1202-04	28,7	5°C	-	-	30,1	104,7	29,4	102,6
		25°C/ОВ 60%	-	-	29,8	104,0	29,2	101,9
		40°C/ОВ 75%	29,1	101,4	29,2	101,6	27,9	97,1
		60°C	25,9	90,3	23,4	81,6	-	-
4071S230- 1202-109	30,4	5°C	-	-	32,8	107,7	31,3	102,9
		25°C/ОВ 60%	-	-	31,8	104,5	30,9	101,5
		40°C/ОВ 75%	30,7	100,9	31,2	102,7	30,0	98,6
		60°C	28,3	91,2	27,4	90,1	-	-

Таблица 16

Анализ содержания SOM230 (путем ВЭЖХ с УФ-ДМД) в составах (см. табл. 11), которые хранили при 5 и 25°C в течение до 8 недель

Партия/ № образца	t = 0 содержание SOM230 (мг/г)	Усло- вия хране- ния	t = 4 недели		t = 8 недель	
			содержание SOM230 (мг/г)	% от началь- ного значения	содержание SOM230 (мг/г)	% от началь- ного значения
B4071S23 0-1202-05	30,5	5°C	31,1	106,0	31,0	101,8
		25°C/ОВ 60%	31,7	104,1	30,3	99,6
B4071S23 0-1202-06	40,9	5°C	43,8	107,1	31,0	101,8
		25°C/ОВ 60%	42,8	104,6	30,3	99,6
B4071S23 0-1202-07	50,8	5°C	53,7	105,5	51,9	102,0
		25°C/ОВ 60%	53,8	105,8	51,2	100,7
B4071S23 0-1202-08	59,9	5°C	64,2	107,2	60,7	101,3
		25°C/ОВ 60%	63,3	105,6	61,5	102,6

Таблица 17

Анализ чистоты SOM230 (путем ВЭЖХ с УФ-ДМД) в составах (см. табл. 10 и 14), которые хранили при 5, 25, 40 и 60°C в течение до 8 недель

Партия/ № образца	t = 0 Отн. площадь SOM230 (%)	Условия хранения	t = 2 недели	t = 4 недели	t = 8 недель
			Отн. площадь SOM230 (%)	Отн. площадь SOM230 (%)	Отн. площадь SOM230 (%)
B4071S23 0-1202-01	98,9	5°C	-	98,8	98,8
		25°C/ОВ 60%	-	98,4	98,3
		40°C/ОВ 75%	98,1	96,9	96,1
		60°C	91,4	86,2	-
B4071S23 0-1202-02	98,9	5°C	-	98,7	98,8
		25°C/ОВ 60%	-	98,3	98,2
		40°C/ОВ 75%	97,9	96,8	95,4
		60°C	90,1	85,4	-
B4071S23 0-1202-03	99,1	5°C	-	98,8	98,9
		25°C/ОВ 60%	-	98,3	97,7
		40°C/ОВ 75%	97,0	95,6	94,9
		60°C	90,4	85,8	-
B4071S23 0-1202-04	98,6	5°C	-	98,7	98,7
		25°C/ОВ 60%	-	98,3	98,1
		40°C/ОВ 75%	98,1	96,9	96,0
		60°C	91,3	85,7	-
4071S230- 1202-109	99,1	5°C	-	99,0	99,1
		25°C/ОВ 60%	-	98,6	98,7
		40°C/ОВ 75%	98,5	97,6	96,3
		60°C	92,9	88,3	-

Таблица 18

Анализ чистоты SOM230 (путем ВЭЖХ с УФ-ДМД) в составах (см. табл. 11), которые хранили при 5 и 25°C в течение до 8 недель

Партия/№ образца	t = 0 Отн. площадь SOM230 (%)	Условия хранения	t = 4 недели	t = 8 недель
			Отн. площадь SOM230 (%)	Отн. площадь SOM230 (%)
B4071S230- 1202-05	99,0	5°C	98,8	99,0
		25°C/ОВ 60%	98,1	97,8
B4071S230- 1202-06	99,0	5°C	98,8	99,0
		25°C/ОВ 60%	98,4	98,2
B4071S230- 1202-07	99,1	5°C	99,1	99,2
		25°C/ОВ 60%	98,5	98,4
B4071S230- 1202-08	99,1	5°C	99,0	99,2
		25°C/ОВ 60%	98,6	98,6

Были сделаны следующие выводы на основе данных содержания и чистоты пептида: не детектировали изменение содержания или чистоты SOM230 при 5°C (в пределах экспериментальной вариабельности); при 25°C детектировали лишь небольшие изменения содержания и чистоты пептида; в зависимости от типа состава чистота пептида уменьшалась на 2,6-4,2% после 8 недель при 40°C с тенденцией в сторону снижения скорости распада со временем хранения; обнаруживали положительный эффект включения EDTA, как показано путем сравнения B4071S230-1202-03 (без EDTA) и 4071S230-1202-109 (с EDTA).

Пример 6. ФК-исследование III in vivo (PK-12-451).

Составы.

Составы, используемые для фармакокинетического (ФК) исследования III in vivo у крыс (№ исследования PK-12-451), приведены в табл. 19. Исследуемые концентрации SOM230 соответствовали 40 и 50

мг свободного основания SOM230/мл для соответствующих составов. Для всех составов использовали комбинацию этанола (EtOH) и пропиленгликоля (ПГ). Главной целью являлось получение характеристик ФК-профилей различных вариантов составов памоата SOM230.

Таблица 19
Составы липид/SOM230, выбранные для ФК-исследования III (PK-12-451).

Композиции приведены в мас. %

№ партии	Тестируемый продукт	SOM230 (памоат)*	SPC	DOPC	GDO	EtOH	ПГ
B4071S230-1206-09	4071S230-Н	5,91	39,60	-	39,60	7,50	7,50
B4071S230-1206-10	4071S230-I	7,39	38,80	-	38,80	7,50	7,50
B4071S230-1206-11	4071S230-J	5,91	-	39,60	39,60	7,50	7,50
B4071S230-1206-12	4071S230-K	5,91	39,60	-	39,60	10,00	5,00

* - концентрация памоата SOM230 соответствует 40 мг свободного основания SOM230/мл для 4071S230-Н, -J и -K и 50 мг/мл для 4071S230-I с учетом поправки на чистоту и содержание пептида и плотность состава.

Получение составов из табл. 19 осуществляли, по существу, как описано в примере 1, с добавлением этапа стерилизации путем фильтрации после полного смешивания с образованием гомогенных жидких составов. Составы стерилизовали путем фильтрации под давлением азота 2,5 бар с использованием мембранного фильтра PVDF 0,2 мкм от Millipore.

Проведение исследования *in vivo*.

Составы из табл. 19 (PK-12-451) вводили подкожно путем инъекции самцам крыс линии Sprague-Dawley (масса тела приблизительно 330 г) в объеме дозы 0,1 мл на животное (6 мг SOM230/животное), что соответствовало 4 и 5 мг SOM230/животное для 4071S230-Н, 4071S230-J, 4071S230-K и 4071S230-I соответственно. Кровь для исследования фармакокинетики забирали через 1 ч, 6 ч, 1 день, 3, 7, 14, 21, 28 и 35 дней после дозирования. Образцы крови объемом 0,5 мл забирали путем подъязычного кровопускания в обработанные EDTA тестовые пробирки (Sariject 3T-MQK, Terumo Medical Corporation). Кровь помещали на лед сразу же после забора и центрифугировали (приблизительно 1500×g при 5°C в течение 10 мин) в течение от 30 до 60 мин. Плазму крови переносили в соответствующим образом маркированные полупрозрачные 1,5 мл пропиленовые тестовые пробирки (микроцентрифужные пробирки, Plasti-brand, Buch & Holm) и хранили при температуре ниже -70°C до проведения биоанализа методом ELISA.

ФК-профили соответствующих составов из табл. 19 приведены на фиг. 10.

Как видно из данных на фиг. 9, ФК-профили, в целом, плоские с несколько более высокими уровнями в плазме крови в течение первых 14 дней для 4071S230-I. Соотношения концентраций C_{max}/C_{28d} в плазме крови варьировались в диапазоне 2,6-8,4 в зависимости от варианта состава.

Примечательным результатом является то, что самое низкое соотношение уровней C_{max}/C_{28d} в плазме крови, и, следовательно, с этой точки зрения наиболее привлекательный ФК-профиль был получен для 4071S230-J, содержащего DOPC вместо SPC (композиции см. в табл. 19).

Основные ФК-параметры, полученные в PK-12-451, представлены в виде табл. 20.

Таблица 20
ФК-параметры, полученные в ФК-исследовании PK-12-451.

Композиции составов приведены в табл. 19.

Тестируемый продукт	Доза (мг)	C_{max} (нг/мл)	C_{28d} (нг/мл)	C_{max}/C_{28d}	ПНК _{послед*} (нг/мл *д)
4071S230-Н	4,0	217,2 ± 52,9	40,5 ± 17,6	6,0	2550 ± 815
4071S230-I	5,0	352,5 ± 81,8	46,0 ± 9,6	8,4	4211 ± 742
4071S230-J	4,0	133,6 ± 53,0	47,7 ± 21,4	2,6	2274 ± 630
4071S230-K	4,0	183,3 ± 55,1	40,7 ± 14,2	4,9	2347 ± 585

Пример 7. Дополнительное исследовательское тестирование стабильности.

Краткое описание исследовательского тестирования стабильности.

Композиции составов, изученных в исследовании стабильности, приведены в табл. 19. Каждый состав помещали во флаконы 2R по 1,0 г на флакон с последующим продуванием азотом в течение 5 с и закрытием резиновыми пробками с тефлоновым покрытием и алюминиевыми винтовыми крышками. Условия хранения представляли собой 5°C и 25°C/ОВ 60% (в соответствии с ICH). Образцы всегда оставляли уравниваться в течение 60 мин при температуре окружающей среды (комнатной температуре) перед началом анализа методом ВЭЖХ с УФ-ДМД (диодно-матричным детектированием).

Анализ чистоты SOM230 (по данным ВЭЖХ с УФ-ДМД) до 12 недель.

Результаты анализа чистоты SOM230 после хранения в течение до 12 недель представлены на фиг. 10 и 11. Не детектировали изменение чистоты SOM230 при 5°C. Общее количество посторонних примесей (RS=100% - обнаруженная чистота пептида), наблюдаемое после 12 недель при 25°C, находилось в

диапазоне 1,4-1,9%, при этом исходные значения при высвобождении (нулевой момент времени) были в диапазоне от 0,9-1,1%. Было обнаружено, что лекарственный порошок SOM230 (памоат) содержит примерно 0,7% посторонних примесей, и, следовательно, данный уровень следует принимать за эталонный уровень. Приведенное в соответствии с эталонным уровнем лекарственного порошка SOM230 общее количество посторонних примесей или общее количество продуктов распада, обнаруженное после 12 недель при 25°C, находилось в диапазоне 0,7-1,3%, тогда как увеличение общего количества посторонних примесей в течение до 12 недель с нулевым моментом времени в качестве эталона было в диапазоне 0,3-0,9%, при этом состав на основе DOPC (B4071S30-1206-11, см. табл. 19) демонстрировал самое низкое общее количество посторонних примесей.

Пример 8. Дополнительные композиции SOM230, содержащие DOPC.

Липидные составы SOM230, содержащие DOPC, получали, как описано в примере 1, в результате чего получали гомогенные жидкости после процесса смешивания. Композиции составов приведены в табл. 21.

Таблица 21
Составы липид/SOM230, содержащие DOPC.

Композиции приведены в мас.%

№ образца	SOM230 (памоат)*	DOPC	GDO	EtOH	ПГ
4071S230-1210-204	8,64	38,13	38,14	7,48	7,61
4071S230-1210-205	8,65	41,97	34,42	7,49	7,47
4071S230-1210-206	8,58	34,44	41,96	7,51	7,51

* - концентрация памоата SOM230 соответствует 60 мг свободного основания SOM230/мл с учетом поправки на чистоту и содержание пептида и плотность состава.

Составы (0,2 г) вводили путем инъекции в 5 мл фосфатного буферного раствора (ФБР, pH 7,4) с использованием 1 мл одноразового шприца с наконечником Люэра, оснащенного 16 мм тонкостенной иглой 23G. Все составы образовывали связанные жидкокристаллические гели при контакте с ФБР.

Пример 9. Композиции SOM230, содержащие DOPC и разное количество растворителя.

Липидные составы SOM230, содержащие DOPC и разное количество растворителя, получали, по существу, как описано в примере 1, с добавлением этапа стерилизации путем фильтрации после полного смешивания с образованием гомогенных жидких составов. Составы стерилизовали путем фильтрации под давлением азота 2,5 бар с использованием мембранного фильтра PVDF 0,2 мкм от Millipore. Композиции составов приведены в табл. 22.

Таблица 22
Составы липид/SOM230, содержащие DOPC и разное количество растворителя.

Композиции приведены в мас.%

№ образца	SOM230 (памоат)	DOPC	GDO	EtOH	ПГ	свободное основание SOM230 (мг/мл)
B4071S30-1302-13	2,94	41,0	41,0	7,5	7,5	20
B4071S30-1302-14	5,82	39,6	39,6	7,5	7,5	40
B4071S30-1302-15	8,65	38,2	38,2	7,5	7,5	60
B4071S30-1302-16	8,65	42,0	34,4	7,5	7,5	60
B4071S30-1302-17	8,65	39,2	32,1	10,0	10,0	60
B4071S30-1302-18	8,65	38,2	38,2	10,0	5,0	60
9-1	2,94	41,0	41,0	10,0	5,0	20
9-2	5,82	39,6	39,6	10,0	5,0	40

Составы (0,2 г) вводили путем инъекции в 5 мл фосфатного буферного раствора (ФБР, pH 7,4) с использованием 1 мл одноразового шприца с наконечником Люэра, оснащенного 16 мм тонкостенной иглой 23G. Все составы образовывали связанные жидкокристаллические гели при контакте с ФБР.

Пример 10. Композиции SOM230 с высокой загрузкой лекарственного средства.

Липидные составы с высокой загрузкой SOM230, содержащие DOPC и разное количество растворителя, получали, по существу, как описано в примере 1, с добавлением этапа стерилизации путем фильтрации после полного смешивания с образованием гомогенных жидких составов. Составы стерилизовали путем фильтрации под давлением азота 2,5 бар с использованием мембранного фильтра PVDF 0,2 мкм от Millipore. Композиции составов приведены в табл. 23.

Таблица 23

Липидные композиции SOM230 с высокой загрузкой лекарственного средства

№ образца	SOM230 (памоат)	DOPC	GDO	EtOH	ПГ	свободное основание SOM230 (мг/мл)
10-1	13,0	33,5	33,5	10,0	10,0	приблизительно 90
10-2	13,0	36,9	30,1	10,0	10,0	приблизительно 90
10-3	13,0	31,0	31,0	15,0	10,0	приблизительно 90
10-4	13,0	34,1	27,9	15,0	10,0	приблизительно 90
10-5	13,0	28,5	28,5	15,0	15,0	приблизительно 90
10-6	13,0	31,4	25,6	15,0	15,0	приблизительно 90

Составы (0,2 г) вводили путем инъекции в 5 мл фосфатного буферного раствора (ФБР, pH 7,4) с использованием 1 мл одноразового шприца с наконечником Люэра, оснащенного 16 мм тонкостенной иглой 23G. Все составы образовывали связанные жидкокристаллические гели при контакте с ФБР.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Состав-предшественник, содержащий:
 - 20-50 мас.% по меньшей мере одного диацилглицерина;
 - 20-54 мас.% по меньшей мере одного фосфатидилхолина (PC);
 - 0,1-35 мас.% по меньшей мере одного биосовместимого органического SOM моноспиртового растворителя;
 - от 1 до 20 мас.% воды, пропиленгликоля или их смесей и
 - от 5 до 150 мг/мл по меньшей мере одного пептидного агониста рецепторов соматостатина, содержащего пасиреотид, в пересчете на свободное основание;

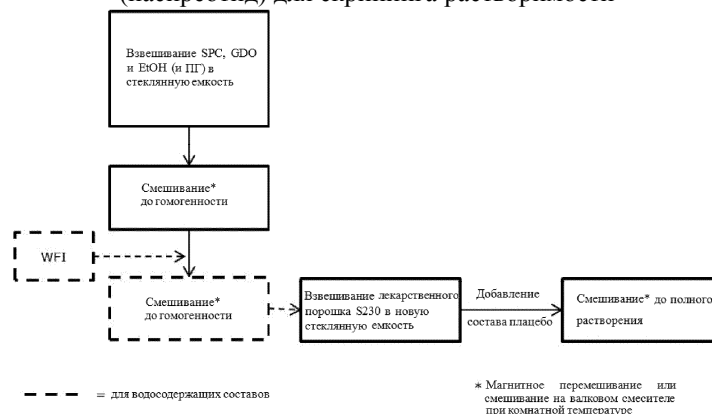
где соотношение компонентов a:b находится в диапазоне от 40:60 до 54:46;

где состав-предшественник имеет вязкость 1-1000 мПа·с при 20°C,

при этом указанный состав-предшественник при контакте с избытком водной жидкости образует по меньшей мере одну жидкокристаллическую фазовую структуру.
- Состав-предшественник по п.1, отличающийся тем, что пептидный агонист рецепторов соматостатина состоит из пасиреотида или его соли.
- Состав-предшественник по п.1 или 2, где пептидный агонист рецепторов соматостатина содержит или состоит из хлорида пасиреотида, ацетата пасиреотида, памоата пасиреотида и тартрата пасиреотида.
- Состав-предшественник по п.1 или 2, где пептидный агонист рецепторов соматостатина состоит из памоата пасиреотида.
- Состав-предшественник по п.1, отличающийся тем, что пептидный агонист рецепторов соматостатина состоит из пасиреотида и октреотида.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанный состав-предшественник содержит дозу пептидного агониста рецепторов соматостатина в диапазоне от 10 до 100 мг/мл.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что компонент а) содержит или состоит из глицериндиолеата (GDO).
- Состав-предшественник по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что компонент б) содержит или состоит из PC сои, диолеилфосфатидилхолина (DOPC) или PC по меньшей мере с 95% головных групп PC и по меньшей мере 95% C16-C20 ацильных цепей, содержащих от 0 до 3 ненасыщенных связей.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что компонент с) содержит или состоит из этанола, пропанола, изопропанола или их смесей.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что компонент с) содержит или состоит из этанола.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-10, дополнительно содержащий антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, EDTA или лимонной кислоты.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что компонент а) присутствует на уровне, составляющем 30-43 мас.%.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что компонент б) присутствует на уровне, составляющем 30-45 мас.%.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что компонент с) присутствует на уровне, составляющем 5-12 мас.%.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что компонент d) присутствует на уровне, составляющем от 5 до 20 мас.%.
- Состав-предшественник по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что компонент d) присутствует на уровне, составляющем 8-15 мас.%.

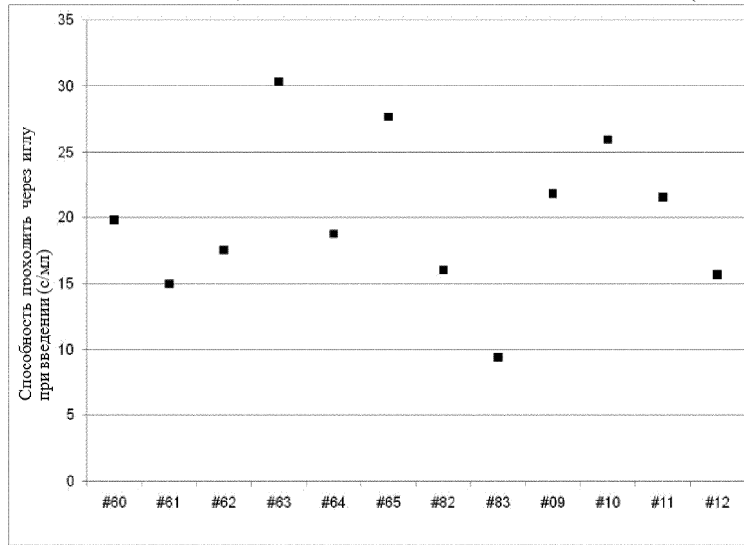
17. Состав-предшественник по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что компоненты с) и d) в комбинации присутствуют на суммарном уровне в диапазоне 10-30 мас.%.
 18. Состав-предшественник по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что компоненты с) и d) в комбинации присутствуют на суммарном уровне в диапазоне 12-25 мас.%.
 19. Состав-предшественник по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что соотношение компонентов a:b находится в диапазоне от 45:55 до 54:46.
 20. Состав-предшественник по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что d) представляет собой пропиленгликоль, и соотношение компонентов c:d находится в диапазоне от 90:10 до 25:75.
 21. Состав-предшественник по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что указанный состав-предшественник имеет обращенную мицеллярную (L₂) фазовую структуру.
 22. Предварительно заполненное устройство для введения, содержащее состав-предшественник по любому из пп.1-21, представляющее собой шприц или цилиндр шприца, безыгольный инъектор, много-разовый или одноразовый инъектор, картридж или флакон.
 23. Устройство по п.22, содержащее однократную дозу от 1 до 100 мг пептидного агониста рецепторов соматостатина.
 24. Устройство по п.23, где указанный пептидный агонист рецепторов соматостатина представляет собой памоат пасиреотида.
 25. Набор, содержащий устройство для введения по любому из пп.22-24 и инструкции по введению.
 26. Набор по п.25, где агонист рецепторов соматостатина предназначен для введения в количестве от примерно 0,2 до 4 мг в сутки между запланированными введениями.
 27. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта, представляющего собой человека, включающий введение указанному субъекту состава-предшественника по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что указанный субъект страдает по меньшей мере одним состоянием, выбранным из болезни Кушинга, акромегалии, сахарного диабета I типа или II типа и/или его осложнений, синдрома раздраженной толстой кишки, воспалительных заболеваний, воспалительного заболевания кишечника, псориаза или ревматоидного артрита, поликистозной болезни почек, синдрома сбрасывания, синдрома водянистого стула, связанной со СПИДом диареи, индуцированной химиотерапией диареи, острого или хронического панкреатита и опухолей, секретирующих гормоны желудочно-кишечного тракта, лимфоцитарных злокачественных опухолей или желудочно-кишечного кровотечения.
 28. Способ по п.27 для лечения нуждающегося в этом субъекта-млекопитающего, представляющего собой человека, отличающийся тем, что указанный субъект страдает болезнью Кушинга или акромегалией.
 29. Способ по п.27 или 28, включающий введение:
 i) путем внутримышечной инъекции;
 ii) путем подкожной инъекции;
 iii) путем глубокой подкожной инъекции или
 iv) интравитреальным путем.
 30. Способ по любому из пп.27-29, включающий однократное введение каждые 20-100 дней.
 31. Применение состава-предшественника по любому из пп.1-21 для образования депо in vivo для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из болезни Кушинга и акромегалии.

Блок-схема, описывающая получение образцов липид/S230 (пасиреотид) для скрининга растворимости



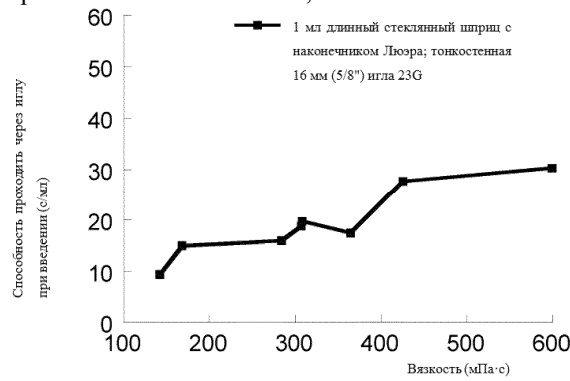
Фиг. 1

Способность проходить через иглу при введении (с/мл), измеренная при постоянной силе 20 Н, в зависимости от композиции состава (см. табл. 3)



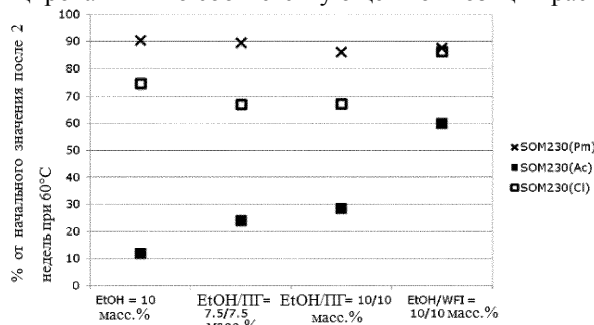
Фиг. 2

Способность проходить через иглу при введении (с/мл), измеренная при постоянной силе 20 Н, в зависимости от вязкости состава



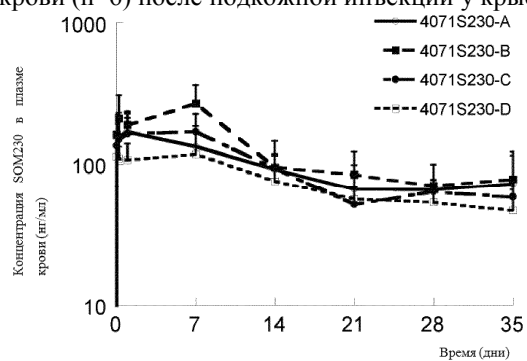
Фиг. 3

Сравнение данных стабильности составов липид/пасиреотид для различных солей, дифференцированных по соответствующей композиции растворителя



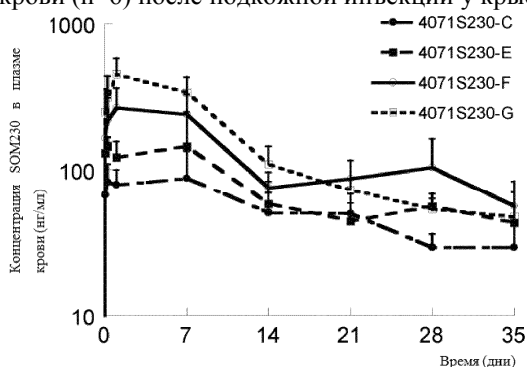
Фиг. 4

Средние концентрации: SOM230 (памоата пасиреотида) в плазме крови (n=6) после подкожной инъекции у крыс



Фиг. 5

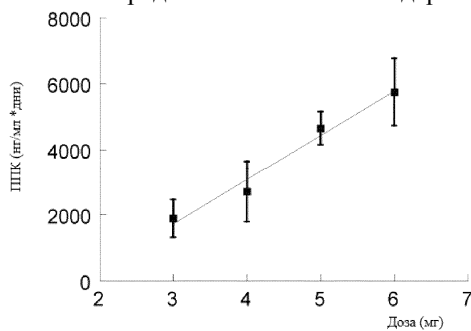
Средние концентрации SQM230 (памоата пасиреотида) в плазме крови (n=6) после подкожной инъекции у крыс



Фиг. 6

Линейность дозы относительно воздействия (ППК) в исследовании РК-12-438.

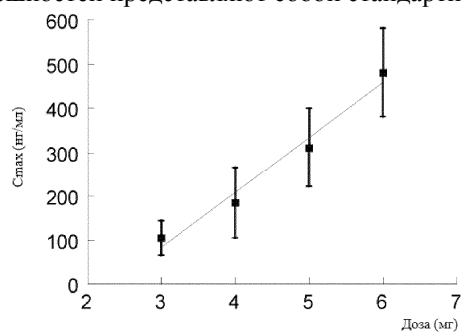
Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение



Фиг. 7

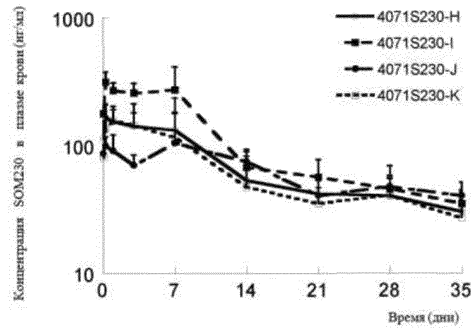
Линейность дозы относительно C_{max} в исследовании РК-12-438.

Планки погрешностей представляют собой стандартное отклонение



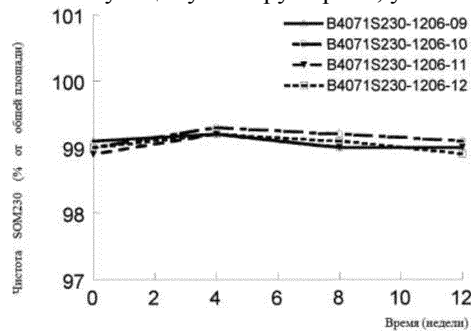
Фиг. 8

Средние концентрации SOM230 (памоата пасиреотида) в плазме крови (n=6) после подкожной инъекции у крыс



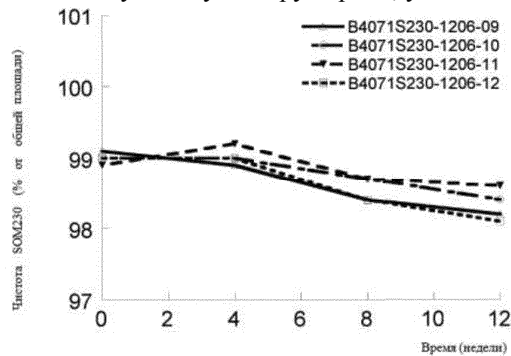
Фиг. 9

Чистота SOM230 после хранения при 5°C (условные обозначения относятся к соответствующему номеру партии, указанному в табл. 19)



Фиг. 10

Чистота SOM230 после хранения при 25°C/ОВ 60% (условные обозначения относятся к соответствующему номеру партии, указанному в табл. 19)



Фиг. 11

