

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190096 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.22

(22) Дата подачи заявки
2019.06.20

(51) Int. Cl. *A61K 51/08* (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)
A61K 103/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА, ДЛЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 18179052.8

(32) 2018.06.21

(33) EP

(86) PCT/EP2019/066329

(87) WO 2019/243489 2019.12.26

(71) Заявитель:

ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Изобретатель:

Дельпорт Мари (FR), Хофест Забине,
Кауфманн Йенс, Мевис Деннис (DE),
Пети Анн, Ришар Жозель (FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции аналога соматостатина для радиофармацевтического применения, в частности для диагностического или терапевтического применения. Более конкретно, аналог соматостатина представляет собой рецептор-селективный антагонист соматостатинового пептида.

A1

202190096

202190096

A1

**КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА, ДЛЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

[0001] Настоящее изобретение относится к композиции аналога соматостатина для радиофармацевтического применения, в частности для диагностического или терапевтического применения. Более конкретно, аналог соматостатина представляет собой рецептор-селективный антагонист соматостатинового пептида.

[0002] Циклический тетрадекапептид соматостатин-14 (SRIF) влияет на многочисленные клеточные процессы, а также известно, что он ингибирует рост некоторых опухолей. SRIF индуцирует свое биологическое действие, взаимодействуя с семейством мембраносвязанных структурно подобных рецепторов. Среди пяти рецепторов SRIF, которые были клонированы и обозначаются как SSTR1-5, SSTR2, как полагают, опосредует ингибирование гормона роста, глюкагона и секреции желудочной кислоты. Рецепторы соматостатина экспрессируются при патологических состояниях, особенно в нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта, и могут быть идентифицированы с использованием методов связывания *in vitro* или методов визуализации *in vivo*, причем последние позволяют точно указать локализацию опухолей и их метастазов у пациентов. Поскольку рецепторы соматостатина в гастроэнтеропанкреатических опухолях являются функциональными, их идентификация может использоваться для оценки терапевтической эффективности аналога ингибировать чрезмерное высвобождение гормона у пациентов.

[0003] Класс аналогов соматостатинового пептида, которые обладают высокой селективностью к SSTR2, и антагонисты соматостатина, хотя и не поглощаются клетками, имеющими рецепторы SSTR2, описаны в WO 2008/048942. Такие пептиды селективно связываются с клонированным SSTR2 без активации рецептора, и эти пептидные аналоги, когда они иодированы или иным образом радиоактивно мечены, сохраняют свои желаемые биологические свойства. Таким образом, эти пептиды полезны для определения местоположения в ткани и клеточной экспрессии рецептора SSTR2.

[0004] Таким образом, эти пептиды можно легко пометить радиоактивным изотопом и эффективно использовать при скрининге лекарств, визуализации, диагностике и/или радионуклидной терапии. Например, эти пептиды, несущие детектируемые метки, полезны для локализации таких рецепторов в организме и для диагностики локализации опухолей, особенно нейроэндокринных опухолей.

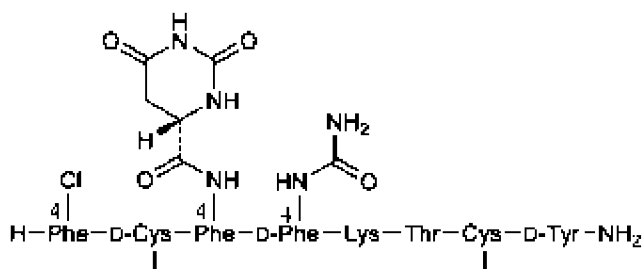
[0005] Однако существует необходимость в соответствующих составах для таких пептидов. Примечательно, что существует потребность в составе с длительным сроком хранения для обработки, хранения и отправки, который также позволяет эффективно помечать такие пептиды радионуклидами перед введением. Также существует потребность в составе, который позволяет пептидам оставаться стабильными после нанесения радиоактивной метки, несмотря на радиолиз из-за радиационного излучения

радионуклидов.

[0006] Заявитель нашел состав, содержащий такие пептиды, соединенные с хелатирующим агентом, который позволяет пептидам оставаться стабильными до и после нанесения радиоактивной метки (т.е. после образования комплекса с радионуклидом). После нанесения радиоактивной метки роль состава заключается в минимизации разложения, вызванного радиоактивным излучением радионуклидов.

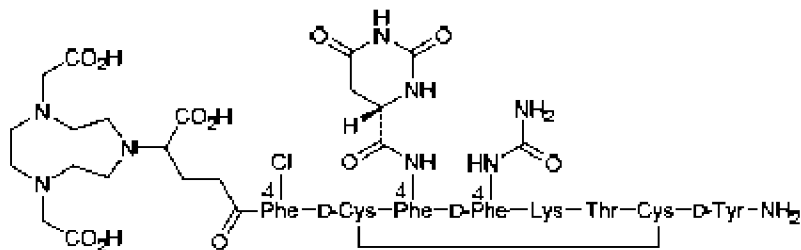
[0007] Под "стабильным" в контексте настоящего изобретения подразумевается, что содержание пептидов сохраняется с течением времени. Перед нанесением радиоактивной метки композиция позволяет пептидам оставаться стабильными в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев при соответствующих условиях хранения. После нанесения радиоактивной метки состав позволяет пептидам оставаться стабильными в течение по меньшей мере 1 дня при соответствующих условиях хранения.

[0008] Настоящее изобретение относится к композиции для радиофармацевтического применения, причем композиция содержит по меньшей мере один рецептор-селективный антагонист соматостатинового пептида, в частности пептид с аминокислотной последовательностью, представленной ниже (МНН: сатореотид):



[0009] Этот пептид может быть непосредственно связан на своем N-конце с хелатирующим агентом, в частности с хелатирующим агентом NODAGA (1-(1,3-карбоксипропил)-1,4,7-триазаиклононан-4,7-диуксусная кислота).

[0010] Пептид, связанный на своем N-конце с хелатирующим агентом NODAGA (далее именуемый "NODAGA-пептид", МНН: сатореотид тризоксетан), имеет следующую структуру:



NODAGA-пептид может быть в солевой форме или в форме свободного основания. Обычно, когда указывается процентное содержание или концентрация NODAGA-пептида, значение указывается в эквиваленте свободного основания, даже если оно находится в солевой форме в составе.

[0011] NODAGA-пептид может использоваться в качестве предшественника радиоактивно меченого соединения и, таким образом, может дополнительно образовывать комплекс с подходящим радионуклидом или быть конъюгирован с подходящим радионуклидом, таким как катион $^{68}\text{Ga}^{3+}$.

[0012] Настоящее изобретение предоставляет композицию рецептор-селективного антагониста соматостатинового пептида, причем указанная композиция содержит:

- NODAGA-пептид или его соль,
- антиоксидант и
- объемообразующий агент.

[0013] Более предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит:

- NODAGA-пептид или его соль,
- антиоксидант,
- объемообразующий агент и
- поверхностно-активное вещество.

[0014] Если не указано иное, следующие определения приведены для иллюстрации и определения значения и объема различных терминов, используемых для описания изобретения в настоящем документе.

[0015] Если не указано иное, все проценты, указанные в настоящем изобретении, являются массовыми процентами (масс./масс.).

[0016] Термин "активный ингредиент" относится к описанному выше соединению NODAGA-пептиду, в конечном итоге образующему комплекс с радионуклидом (т.е. меченному радиоактивным изотопом).

[0017] Термин "антиоксидант" означает соединение, обладающее антиоксидантными свойствами для предотвращения реакции окислительного разложения, такой как окислительно-восстановительные процессы, активного ингредиента и/или эксципиентов, особенно под действием радиационного излучения. В частности, это поглотитель свободных радикалов, который улавливает высокореактивные свободные радикалы, такие как кислородсодержащие свободные радикалы, возникающие в результате радиолиза воды.

[0018] В контексте настоящего описания термин "объемообразующий агент" относится к соединению или эксципиенту, который облегчает обработку вещества во время процесса лиофилизации и делает возможным образование твердой массы с регулярной поверхностью.

[0019] Термин "поверхностно-активное вещество" в контексте настоящего описания относится к соединению или эксципиенту с поверхностно-активными свойствами, используемым в основном в композициях по настоящему изобретению для улучшения растворимости активного ингредиента в воде, ограничения адсорбции на твердых поверхностях и межфазных границах, помощи в защите активного ингредиента против разложения и/или ограничения осаждения активного ингредиента *in vitro*.

[0020] В контексте настоящего описания термин "буферный агент" относится к

слабой кислоте или основанию, используемым для поддержания pH раствора около выбранного значения после добавления другой кислоты или основания или при разбавлении. Функция буферного агента заключается в предотвращении быстрого изменения pH при добавлении в раствор кислот или оснований. Буферный агент также поддерживает pH композиции в соответствующем диапазоне, чтобы гарантировать стабильность и избежать разложения DOTA-пептида во время обработки и хранения.

[0021] Термин "буферный раствор" в контексте настоящего описания относится к водному раствору, содержащему смесь слабой кислоты и конъюгированного с ней основания, или наоборот. pH буферного раствора очень мало изменяется при добавлении к нему небольшого количества сильной кислоты или основания. При лиофилизации буферный раствор дает буферный агент или систему буферных агентов.

[0022] В контексте настоящего описания термин "регулятор тоничности" относится к изотоническому модификатору или регулятору осмотического давления (или осмолиту), который обеспечивает осмоляльность буферного раствора. Осмоляльность относится к общей осмотической активности, вносимой ионами и неионизированными молекулами в раствор.

[0023] В контексте настоящего описания термин "солюбилизирующий агент" означает фармацевтический эксципиент, используемый для обеспечения или увеличения растворимости активного ингредиента в растворителе, в частности в воде.

[0024] Антиоксидант может представлять собой антиоксидант или их смесь. Антиоксидант может быть выбран из аскорбиновой кислоты или ее соли, гентизиновой кислоты или ее соли, метионина, ретинола или этанола. В предпочтительном варианте осуществления антиоксидант выбран из аскорбиновой кислоты или ее соли и метионина. Более предпочтительно антиоксидант представляет собой аскорбиновую кислоту или ее соль.

[0025] Объемобразующий агент может представлять собой объемобразующий агент или их смесь. Объемобразующий агент может быть выбран из сахарных полиолов, таких как маннит; дисахаридов, таких как сахароза, трегалоза или мальтоза; полисахаридов, таких как декстран; циклодекстринов; аминокислот, таких как глицин; и их смеси. В предпочтительном варианте объемобразующий агент представляет собой дисахарид и более предпочтительно трегалозу.

[0026] Регулятор тоничности может представлять собой регулятор тоничности или их смесь. Регулятор тоничности может быть выбран из неорганических солей, таких как хлорид натрия и хлорид калия, маннита, декстрозы, полиэтиленгликолей (ПЭГ), полипропиленгликоля, глицина, глицерина; и их смеси.

[0027] Солюбилизирующий агент может представлять собой солюбилизирующий агент или их смесь. Солюбилизирующий агент может быть выбран из полиэтиленгликолей, в частности полиэтиленгликоля 300 или полиэтиленгликоля 400, этанола, пропиленгликоля, глицерина, полисорбатов, в частности полисорбата 20 или полисорбата 80; и их смеси.

[0028] Поверхностно-активное вещество может представлять собой поверхностно-активное вещество или их смесь. Предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может быть выбрано из полисорбатов, таких как полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 или их смесь; полочсамеров, таких как полочсамер 188, или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, также называемый этоксилированным сложным эфиром сорбитана и жирной кислоты. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат).

[0029] Соли NODAGA-пептида, которые могут быть использованы для изобретения, предпочтительно представляют собой фармацевтически приемлемые соли органических кислот, такие как соли уксусной, фумаровой, глюконовой, альгиновой, малеиновой, лимонной, яблочной, памоевой, аскорбиновой, янтарной, винной или бензойной кислот, или фармацевтически приемлемые соли неорганических кислот, такие как соли хлористоводородной, бромистоводородной, иодистоводородной, серной или фосфорной кислот. В предпочтительном варианте осуществления NODAGA-пептид находится в солевой форме и предпочтительно представляет собой ацетатную соль NODAGA-пептида.

[0030] Термин "радиофармацевтический" является термином, хорошо известным специалисту в области ядерной медицины, и относится к любому химическому или биологическому агенту, который содержит радионуклид, имеющий излучения, подходящие для обнаружения или лечения злокачественных заболеваний. Радиофармацевтические препараты можно использовать для визуализации *in vivo* или для лучевой терапии, предпочтительно радиотерапии, нацеленной на рецепторы.

[0031] Композиции по изобретению предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции, что означает, что описанные в настоящем документе эксципиенты и соли представляют собой биосовместимые эксципиенты и биосовместимые соли.

[0032] Предпочтительно в композиции по настоящему изобретению:

- антиоксидант выбран из аскорбиновой кислоты или ее соли и метионина,
- объемообразующий агент представляет собой дисахарид, и
- поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

Более предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит:

- NODAGA-пептид или его соль,
- антиоксидант, выбранный из аскорбиновой кислоты или ее соли,
- объемообразующий агент, выбранный из дисахарида, и
- поверхностно-активное вещество, выбранное из полисорбата.

[0033] Предпочтительно в композиции по настоящему изобретению массовое отношение антиоксиданта к NODAGA-пептиду составляет по меньшей мере 50, более предпочтительно от 50 до 150, преимущественно от 75 до 125.

[0034] Предпочтительно в композиции по настоящему изобретению массовое

отношение объемообразующего агента к NODAGA-пептиду составляет по меньшей мере 500, более предпочтительно от 500 до 1500, преимущественно от 750 до 1250.

[0035] Лиофилизированная композиция

[0036] Согласно первому варианту осуществления композиция согласно изобретению находится в лиофилизированной форме, также называемой "лиофилизированной композицией (I)".

[0037] Лиофилизированная композиция (I) согласно этому варианту осуществления содержит менее 5%, предпочтительно менее 4%, предпочтительно менее 3%, предпочтительно менее 2%, предпочтительно менее 1% по массе воды относительно общей массы лиофилизированной композиции.

[0038] Для получения радиоактивно-меченого состава, готового для радиофармацевтического применения, лиофилизированная композиция (I) согласно этому варианту осуществления может быть восстановлена подходящим восстанавливающим раствором (таким как вода или буферный раствор) перед добавлением радионуклида в раствор.

[0039] Предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- NODAGA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту или ее соль,
- дисахарид и
- полисорбат.

[0040] Предпочтительно в лиофилизированной композиции (I) NODAGA-пептид находится в солевой форме и присутствует в диапазоне от 0,02% до 0,20% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 0,03% до 0,15%, более предпочтительно от 0,04% до 0,12%.

[0041] Предпочтительно NODAGA-пептид в солевой форме присутствует в диапазоне от 0,08% до 0,10% по массе относительно общей массы композиции.

[0042] Предпочтительно NODAGA-пептид представляет собой ацетатную соль и присутствует в лиофилизированной композиции (I) в диапазоне от 0,08% до 0,10% по массе относительно общей массы композиции.

[0043] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит антиоксидант, присутствующий в диапазоне от 4% до 15% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 6% до 12%, более предпочтительно от 8% до 10%.

[0044] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит аскорбиновую кислоту, присутствующую в диапазоне от 4% до 15% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 6% до 12%, более предпочтительно от 8% до 10%.

[0045] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит объемообразующий агент, присутствующий в диапазоне от 80% до 96% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 85% до 95%, более

предпочтительно от 88% до 94%.

[0046] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит дисахарид, присутствующий в диапазоне от 80% до 96% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 85% до 95%, более предпочтительно от 88% до 94%.

[0047] Более предпочтительно дисахарид присутствует в диапазоне от 89% до 93% по массе относительно общей массы композиции, и более предпочтительно дисахарид представляет собой трегалозу.

[0048] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит поверхностно-активное вещество, присутствующее в диапазоне от 0,01% до 0,36% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно в диапазоне от 0,10% до 0,25%, более предпочтительно ниже 0,20%.

[0049] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит полисорбат, присутствующий в диапазоне от 0,01% до 0,36% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно в диапазоне от 0,10% до 0,25%, более предпочтительно ниже 0,20%.

[0050] Более предпочтительно полисорбат присутствует в диапазоне от 0,16% до 0,20% по массе относительно общей массы композиции, и более предпочтительно полисорбат представляет собой полисорбат 80.

[0051] Предпочтительно, чтобы NODAGA-пептид, антиоксидант, объемообразующий агент и поверхностно-активное вещество, взятые вместе, составляли по меньшей мере 95% по массе от общей массы лиофилизированной композиции (I), предпочтительно по меньшей мере 98% и более предпочтительно по меньшей мере 99%.

[0052] Предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- NODAGA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту,
- дисахарид и
- полисорбат,

где NODAGA-пептид в солевой форме, аскорбиновая кислота, дисахарид и полисорбат, вместе взятые, составляют по меньшей мере 98% от общей массы лиофилизированной композиции.

[0053] Предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- ацетатную соль NODAGA-пептида в диапазоне от 0,02% до 0,20% по массе,
- аскорбиновую кислоту в диапазоне от 4% до 15% по массе,
- дисахарид в диапазоне от 80% до 96% по массе и
- полисорбат в диапазоне от 0,10% до 0,36% по массе,

где ацетатная соль NODAGA-пептида, аскорбиновая кислота, дисахарид и полисорбат, взятые вместе, составляют по меньшей мере 98% от общей массы лиофилизированной композиции.

[0054] Более предпочтительно лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- ацетатную соль NODAGA-пептида в диапазоне от 0,03% до 0,15% по массе,
- аскорбиновую кислоту в диапазоне от 6% до 12% по массе,
- дисахарид в диапазоне от 85% до 95% по массе и
- полисорбат в диапазоне от 0,10% до 0,25% по массе,

где ацетатная соль NODAGA-пептида, аскорбиновая кислота, дисахарид и полисорбат, взятые вместе, составляют по меньшей мере 98% от общей массы лиофилизированной композиции.

[0055] Более предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, сухие ингредиенты лиофилизированной композиции (I) по настоящему изобретению состоят из:

- ацетатной соли NODAGA-пептида в диапазоне от 0,08% до 0,10% по массе,
- аскорбиновой кислоты в диапазоне от 8% до 10% по массе,
- трегалозы в диапазоне от 89% до 93% по массе,
- полисорбата 80 в диапазоне от 0,16% до 0,20% по массе.

[0056] Лиофилизированная композиция (I) по изобретению имеет преимущество в том, что она имеет очень хорошую стабильность, что означает, что содержание NODAGA-пептида сохраняется с течением времени. Такая лиофилизированная композиция, имеющая увеличенный срок хранения, особенно полезна для разработки, производства, хранения и распространения среди пациентов соответствующего радиофармацевтического препарата.

[0057] Согласно варианту этого первого варианта осуществления лиофилизированная композиция (I) также содержит одну или несколько добавок, выбранных из буферных агентов, регуляторов тоничности и солюбилизирующих агентов, которые также находятся в сухой или лиофилизированной форме.

[0058] Чтобы получить состав с радиоактивной меткой, готовый для радиофармацевтического применения, лиофилизированная композиция (I) согласно этому варианту может быть восстановлена подходящим раствором для нанесения радиоактивной метки, который может представлять собой кислый раствор катионов $^{68}\text{Ga}^{3+}$, такой как раствор, полученный элюированием 0,05-0,1М раствора HCl из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ или с помощью циклотрона, производящего ^{68}Ga .

[0059] Согласно предпочтительному варианту лиофилизированная композиция (I) также содержит буферный агент. Лиофилизированная композиция согласно этому варианту называется лиофилизированной композицией (I').

[0060] Лиофилизированная композиция (I') согласно этому предпочтительному варианту может быть получена путем смешивания лиофилизированной композиции (I) и буферного раствора с последующей лиофилизацией смеси.

[0061] Согласно этому предпочтительному варианту NODAGA-пептид, антиоксидант, объемобразующий агент, поверхностно-активное вещество и буферный агент, вместе взятые, составляют по меньшей мере 98% по массе от общей массы

лиофилизированной композиции (I'), и более предпочтительно не менее 99% по массе.

[0062] Согласно этому предпочтительному варианту сухие ингредиенты лиофилизированной композиции (I') предпочтительно состоят из:

- ацетатной соли NODAGA-пептида,
- аскорбиновой кислоты,
- дисахарида,
- полисорбата,
- буферного агента.

[0063] Буферным агентом лиофилизированной композиции (I') согласно этому варианту предпочтительно является буферный агент уксусная кислота/ацетат натрия, более предпочтительно такой, чтобы после восстановления лиофилизированной композиции (I') водой pH смеси составляла от 4 до 6, предпочтительно от 4,5 до 5,5 и более предпочтительно от 4,8 до 5,2. Этот pH особенно подходит для мечения радиоактивным изотопом NODAGA-пептида с использованием ^{68}Ga .

[0064] Жидкая композиция

[0065] Согласно второму варианту осуществления композиция согласно изобретению находится в жидкой форме и называется "жидкой композицией (II)".

[0066] Жидкая фаза жидкой композиции (II) в основном состоит из воды. Жидкая композиция (II) также может быть охарактеризована как водный раствор, в котором активный ингредиент и эксципиенты солюбилизированы.

[0067] Жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению обычно может быть получена путем восстановления лиофилизированной композиции (I) согласно настоящему изобретению восстанавливающим раствором, который может представлять собой буферный раствор.

[0068] Жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению также может быть получена регидратацией лиофилизированной композиции (I') согласно настоящему изобретению.

[0069] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- NODAGA-пептид или его соль,
- по меньшей мере, один эксципиент, выбранный из антиоксиданта, объемообразующего агента и поверхностно-активного вещества, и
- буферный раствор.

[0070] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- NODAGA-пептид или его соль, и
- по меньшей мере два вспомогательных вещества, выбранных из антиоксиданта, объемообразующего агента, поверхностно-активного вещества и их смеси, и
- буферный раствор.

[0071] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая

композиция (II) по изобретению содержит:

- NODAGA-пептид в солевой форме,
- антиоксидант,
- объемообразующий агент,
- поверхностно-активное вещество и
- буферный раствор.

[0072] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- NODAGA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту,
- дисахарид,
- полисорбат и
- буферный раствор.

[0073] Следующие концентрации в мг/мл даны по массе относительно общего объема жидкой композиции (II).

[0074] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит NODAGA-пептид в солевой форме в концентрации от 0,02 до 0,12 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,03 до 0,10 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,04 до 0,06 мг/мл.

Более предпочтительно NODAGA-пептид в солевой форме находится в концентрации от 0,045 до 0,055 мг/мл.

Преимущественно NODAGA-пептид представляет собой ацетатную соль в концентрации от 0,02 до 0,12 мг/мл, от 0,03 до 0,10 мг/мл, от 0,04 до 0,06 мг/мл или от 0,045 до 0,055 мг/мл.

[0075] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит антиоксидант в концентрации от 2 до 10 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 3 до 8 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 4 до 6 мг/мл.

[0076] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит аскорбиновую кислоту в концентрации от 2 до 10 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 3 до 8 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 4 до 6 мг/мл. В предпочтительном варианте аскорбиновая кислота находится в концентрации от 4,5 до 5,5 мг/мл.

[0077] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит объемообразующий агент в концентрации от 20 до 120 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 30 до 80 мг/мл, более предпочтительно в концентрации 40 до 60 мг/мл.

[0078] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит дисахарид в концентрации от 20 до 120 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 30 до 80 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 40 до 60 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления дисахарид находится в концентрации от 45 до 55 мг/мл, и более предпочтительно дисахарид представляет собой трегалозу в

концентрации от 45 до 55 мг/мл.

[0079] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит поверхностно-активное вещество в концентрации от 0,05 до 0,2 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,05 до 0,15 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,075 до 0,125 мг/мл.

[0080] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит полисорбат в концентрации от 0,05 до 0,2 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,05 до 0,15 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,075 до 0,125 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления полисорбат находится в концентрации от 0,08 до 0,12 мг/мл, и более предпочтительно полисорбат представляет собой полисорбат 80 в концентрации от 0,08 до 0,12 мг/мл.

[0081] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит буферный раствор, который выбран для достижения pH от 4 до 6, предпочтительно от 4,5 до 5,5 и более предпочтительно от 4,8 до 5,2. Буферный раствор предпочтительно представляет собой ацетатный буферный раствор, более предпочтительно ацетатный буферный раствор при 1М концентрации.

[0082] Жидкая композиция (II) необязательно может дополнительно содержать добавки, такие как альтернативные антиоксиданты и/или альтернативные буферные агенты. В предпочтительном варианте осуществления NODAGA-пептид, антиоксидант, объемообразующий агент, поверхностно-активное вещество и буферный раствор, взятые вместе, составляют по меньшей мере 95, 98 или 99% по массе относительно общей массы жидкой композиции (II).

[0083] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- NODAGA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту,
- дисахарид,
- полисорбат и
- буферный раствор,

где NODAGA-пептид в солевой форме, аскорбиновая кислота, дисахарид, полисорбат и буферный раствор, вместе взятые, составляют по меньшей мере 98% по массе от общей массы композиции.

[0084] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- ацетатную соль NODAGA-пептида в концентрации от 0,02 до 0,12 мг/мл,
- аскорбиновую кислоту в концентрации от 2 до 10 мг/мл,
- дисахарид в концентрации от 20 до 120 мг/мл,
- полисорбат в концентрации от 0,05 до 0,2 мг/мл и
- буферный раствор,

где ацетатная соль NODAGA-пептида, аскорбиновая кислота, дисахарид,

полисорбат и буферный раствор, взятые вместе, составляют по меньшей мере 98% по массе от общей массы композиции.

Предпочтительно жидкая композиция (II) по настоящему изобретению содержит:

- ацетатную соль NODAGA-пептида в концентрации от 0,03 до 0,1 мг/мл,
- аскорбиновую кислоту в концентрации от 3 до 8 мг/мл,
- дисахарид в концентрации от 30 до 80 мг/мл,
- полисорбат в концентрации от 0,05 до 0,15 мг/мл и
- буферный раствор,

где ацетатная соль NODAGA-пептида, аскорбиновая кислота, дисахарид, полисорбат и буферный раствор, взятые вместе, составляют по меньшей мере 98% по массе от общей массы композиции.

Более предпочтительно жидкая композиция (II) по настоящему изобретению содержит:

- ацетатную соль NODAGA-пептида в концентрации от 0,04 до 0,06 мг/мл,
- аскорбиновую кислоту в концентрации от 4 до 6 мг/мл,
- дисахарид в концентрации от 40 до 60 мг/мл,
- полисорбат в концентрации от 0,075 до 0,125 мг/мл и
- буферный раствор,

где ацетатная соль NODAGA-пептида, аскорбиновая кислота, дисахарид, полисорбат и буферный раствор, взятые вместе, составляют по меньшей мере 98% по массе от общей массы композиции.

[0085] Более предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению состоит из:

- ацетатной соли NODAGA-пептида в концентрации от 0,045 до 0,055 мг/мл,
- аскорбиновой кислоты в концентрации от 4,5 до 5,5 мг/мл,
- трегалозы в концентрации от 45 до 55 мг/мл,
- полисорбата 80 в концентрации от 0,08 до 0,12 мг/мл и
- ацетатного буферного раствора.

[0086] **Композиция с радиоактивной меткой**

[0087] Согласно третьему варианту осуществления композиция согласно изобретению представляет собой композицию с радиоактивной меткой (III), готовую для радиофармацевтического применения.

[0088] Композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению предпочтительно представляет собой радиофармацевтическую композицию, подходящую для введения путем инъекции млекопитающим.

[0089] В композиции с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению NODAGA-пептид является по меньшей мере частично радиоактивно меченным, т.е. образует комплекс с катионом радионуклида.

[0090] Композиция с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению может быть получена посредством мечения радиоактивным изотопом жидкой композиции (II) согласно

изобретению.

[0091] Альтернативно, композиция с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению может быть непосредственно получена путем мечения радиоактивным изотопом лиофилизированной композиции (I') согласно изобретению, где указанная лиофилизированная композиция (I') уже содержит буферный агент.

[0092] Процесс нанесения радиоактивной метки хорошо известен специалистам в данной области техники и обычно осуществляется путем смешивания жидкой композиции (II) или лиофилизированной композиции (I') с катионной солью радионуклида в растворе. Обычно NODAGA-пептид находится в молярном избытке по отношению к катиону радионуклида, чтобы максимизировать связывание катиона радионуклида хелатором NODAGA с образованием комплекса.

[0093] Подходящие радионуклиды включают радионуклиды, которые полезны в методах визуализации и/или при терапевтических показаниях.

[0094] Подходящие радионуклиды, полезные для визуализации, включают, без ограничения, γ -излучающие радионуклиды для однофотонной эмиссионной томографии (SPECT) и излучающие позитроны радионуклиды для позитронно-эмиссионной томографии (PET). γ -излучающие радионуклиды включают, без ограничения, ^{67}Ga , ^{111}In , ^{177}Lu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{123}I . Излучающие позитроны радионуклиды включают, без ограничения, ^{64}Cu , ^{18}F , ^{44}Sc и ^{68}Ga .

[0095] Подходящие нуклиды, полезные при терапевтических показаниях, включают, без ограничения, β -излучающие радионуклиды. Такие β -излучающие радионуклиды могут быть выбраны из ^{90}Y , ^{177}Lu и ^{188}Re .

[0096] Предпочтительным радионуклидом для активного ингредиента NODAGA-пептида является радионуклид для визуализации, а более предпочтительно радионуклид, излучающий позитроны для визуализации. Более предпочтительным катионом радионуклида для визуализации является $^{68}\text{Ga}^{3+}$.

[0097] Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению содержит:

- радиоактивно меченый NODAGA-пептид,
- антиоксидант,
- объемообразующий агент,
- поверхностно-активное вещество,
- буферный раствор и,
- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

[0098] Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению содержит:

- NODAGA-пептид в комплексе с излучающим позитрон радионуклидом, предпочтительно полезным в методах визуализации,
- антиоксидант,

- объемообразующий агент,
- поверхностно-активное вещество,
- буферный раствор и,
- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

[0099] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) пептид NODAGA образует комплекс с $^{68}\text{Ga}^{3+}$.

[00100] Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению содержит:

- NODAGA-пептид, радиоактивно меченный $^{68}\text{Ga}^{3+}$,
- аскорбиновую кислоту,
- дисахарид,
- полисорбат и
- буферный раствор.

[00101] Более предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению содержит и, более того, состоит из:

- NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$,
- аскорбиновой кислоты,
- трегалозы,
- полисорбата 80 и
- ацетатного буферного раствора.

[00102] В композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению мечение радиоактивным изотопом NODAGA-пептида может не быть количественным. Следовательно, радиоактивно-меченая форма NODAGA-пептида и нерадиоактивная форма NODAGA-пептида могут сосуществовать в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению.

[00103] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению соотношение NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$, к немеченому радиоактивным изотопом NODAGA-пептиду ниже 40:60, 30:70, 20:80, 10:90, 5:95, 4:96, 3:97 или 2:98 и более предпочтительно ниже 5:95, 4:96, 3:97, 2:98 или 1:99.

[00104] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению радиоактивно меченный $^{68}\text{Ga}^{3+}$ и немеченый радиоактивным изотопом NODAGA-пептид (вместе взятые) находится в концентрации от 0,003 до 0,060 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,005 до 0,05 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,0065 до 0,03 мг/мл.

[00105] Предпочтительно радиоактивно меченный $^{68}\text{Ga}^{3+}$ и немеченый радиоактивным изотопом NODAGA-пептид (вместе взятые) находится в концентрации от 0,0075 до 0,0275 мг/мл.

[00106] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно

настоящему изобретению антиоксидант находится в концентрации от 0,30 до 5 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,5 до 4 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,65 до 3,0 мг/мл.

[00107] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению аскорбиновая кислота находится в концентрации от 0,30 до 5 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,5 до 4 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,65 до 3,0 мг/мл. В предпочтительном варианте аскорбиновая кислота находится в концентрации от 0,75 до 2,75 мг/мл.

[00108] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению объемообразующий агент находится в концентрации от 3 до 60 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 5 до 40 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 6,5 до 30 мг/мл.

[00109] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению дисахарид находится в концентрации от 3 до 60 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 5 до 40 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 6,5 до 30 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления дисахарид находится в концентрации от 7,5 до 27,5 мг/мл, и более предпочтительно дисахарид представляет собой трегалозу в концентрации от 7,5 до 27,5 мг/мл.

[00110] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению поверхностно-активное вещество находится в концентрации от 0,008 до 0,1 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,008 до 0,075 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,0125 до 0,065 мг/мл.

[00111] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению полисорбат находится в концентрации от 0,008 до 0,1 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,008 до 0,075 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,0125 до 0,065 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления полисорбат находится в концентрации от 0,013 до 0,06 мг/мл, и более предпочтительно полисорбат представляет собой полисорбат 80 в концентрации от 0,013 до 0,06 мг/мл.

[00112] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению буферный раствор представляет собой ацетатный буферный раствор.

[00113] Композиция с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит, а еще более предпочтительно состоит из:

- NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$,
- немеченого радиоактивным изотопом NODAGA-пептида,
- антиоксиданта,
- объемообразующего агента,
- поверхностно-активного вещества,
- буферного раствора и,
- необязательно, одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей

или разбавителей.

[00114] Композиция с радиоактивной меткой (III) предпочтительно содержит, а еще более предпочтительно состоит из:

- NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$,
- немеченого радиоактивным изотопом NODAGA-пептида,
- аскорбиновой кислоты,
- дисахарида,
- полисорбата и
- буферного раствора.

Композиция с радиоактивной меткой (III) более предпочтительно содержит, а еще более предпочтительно состоит из:

- NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$,
- немеченого радиоактивным изотопом NODAGA-пептида,
- аскорбиновой кислоты,
- трегалозы,
- полисорбата 80 и
- ацетатного буферного раствора,

где соотношение NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$, по сравнению с немеченым радиоактивным изотопом NODAGA-пептидом ниже 5:95.

[00115] В предпочтительном варианте, композиция с радиоактивной меткой (III) по настоящему изобретению содержит, а более предпочтительно состоит из:

- ацетатной соли NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$, и немеченого радиоактивным изотопом NODAGA-пептида, взятых вместе, в концентрации от 0,003 до 0,060 мг/мл,
- аскорбиновой кислоты в концентрации от 0,30 до 5 мг/мл,
- дисахарида в концентрации от 3 до 60 мг/мл,
- полисорбата в концентрации от 0,008 до 0,1 мг/мл и
- ацетатного буферного раствора.

[00116] Способ получения

[00117] Производство лиофилизированной композиции (I) предпочтительно начинается с производства раствора NODAGA-пептида, которое обычно состоит в первую очередь из растворения всех эксципиентов в воде для инъекций. Затем NODAGA-пептид растворяют в предварительно приготовленном растворе эксципиентов при перемешивании до полного растворения. Нерасфасованный раствор NODAGA-пептида обычно стерилизуют посредством стерилизующей фильтрации (например, через мембранный фильтр 0,22 мкм), а затем в асептических условиях разливают в стерильные флаконы.

[00118] Лиофилизация может быть проведена в соответствии со следующей процедурой. Заполненные флаконы загружают в сублимационную сушилку и лиофилизируют, следуя определенному циклу лиофилизации, затем флаконы закрывают в атмосфере азота в сублимационной сушилке и, наконец, обжимают алюминиевым

колпачком.

[00119] При производстве жидкой композиции (II) используются простые и традиционные технологические операции. Сначала готовят буферный раствор, например, путем смешивания уксусной кислоты и ацетата натрия с водой во флаконе. Буферный раствор можно стерилизовать во флаконе посредством стерилизации паром. Затем его добавляют к лиофилизированной композиции (I) для восстановления.

[00120] Способ получения композиции с радиоактивной меткой (III) включает образование комплекса (также называемое нанесением радиоактивной метки) NODAGA-пептида с радионуклидом в растворе. Такое комплексообразование может быть выполнено при комнатной температуре или повышенных температурах путем смешивания раствора катиона радионуклида, предпочтительно элюата из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ или циклотрона, производимого $^{68}\text{Ga}^{3+}$, с жидкой композицией (II) при pH от 3 до 6. Комплексообразование с катионом радионуклида, предпочтительно с $^{68}\text{Ga}^{3+}$, происходит мгновенно за счет хелатирующего фрагмента NODAGA-пептида.

[00121] Во время процесса нанесения радиоактивной метки NODAGA-пептид обычно находится в избытке по сравнению с радионуклидом. В частности во время процесса образования комплекса с радионуклидным катионом $^{68}\text{Ga}^{3+}$ NODAGA-пептид находится в избытке, что дает соотношение NODAGA-пептида, радиоактивно меченного $^{68}\text{Ga}^{3+}$, к немеченому радиоактивным изотопом NODAGA-пептиду предпочтительно ниже 10:90, 5:95, 4:96, 3:97, 2:98, 1:99 или даже ниже.

[00122] **Набор**

[00123] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой набор для получения композиции с радиоактивной меткой, указанный набор содержит по меньшей мере подходящий контейнер, вмещающий лиофилизированную композицию (I), как определено выше.

[00124] В предпочтительном варианте осуществления набор по настоящему изобретению содержит:

первый флакон, вмещающий лиофилизированную композицию (I) или (I'), как определено выше, и

второй флакон, вмещающий стерильный восстанавливающий раствор.

[00125] Восстанавливающий раствор может содержать воду для инъекций, буферный агент, спирт, такой как этанол, и антиоксидант. Антиоксидант может быть выбран из аскорбиновой кислоты или ее соли, гентизиновой кислоты или ее соли, метионина, ретинола, цистеина, N-ацетилцистеина, пропилгаллата и их смесей. Буферные агенты могут быть выбраны из уксусной кислоты и ее солей, лимонной кислоты или ее солей, аскорбиновой кислоты и ее солей, а также их смесей. Буферный агент выбирают для достижения подходящего pH, чтобы гарантировать, что pH радиофармацевтической композиции находится в пределах приемлемого диапазона для введения человеку, а также для обеспечения соответствующих условий для процесса нанесения радиоактивной метки.

[00126] В предпочтительном варианте осуществления восстанавливающий раствор

представляет собой буферный раствор, а более предпочтительно ацетатный буферный раствор с рН преимущественно от 4 до 6, предпочтительно от 4,5 до 5,5 и более предпочтительно от 4,8 до 5,2.

[00127] В предпочтительном варианте осуществления набор по изобретению содержит:

первый флакон, вмещающий лиофилизированную композицию (I), как определено выше, и

второй флакон, вмещающий стерильный раствор для восстановления, содержащий буферный раствор, предпочтительно ацетатный буферный раствор.

Предпочтительно набор содержит:

первый флакон, вмещающий лиофилизированную композицию (I), содержащую:

- ацетатную соль NODAGA-пептида в диапазоне от 0,08% до 0,10% по массе,
- аскорбиновую кислоту в диапазоне от 8 до 10% по массе,
- трегалозу в диапазоне от 89 до 93% по массе,
- полисорбат 80 в диапазоне от 0,16 до 0,20% по массе и
- необязательно азот (сколько потребуется), и

второй флакон, вмещающий стерильный раствор для восстановления в виде ацетатного буферного раствора.

[00128] В другом варианте осуществления набор согласно изобретению содержит:

первый флакон, вмещающий лиофилизированную композицию (I'), как определено выше, и

второй флакон, вмещающий стерильный раствор для восстановления, содержащий воду.

[00129] Набор также может содержать инструкции по смешиванию содержимого двух флаконов и последующему образованию комплекса с радионуклидом в растворе.

[00130] Набор по настоящему изобретению с лиофилизированной композицией (I) преимущественно представляет собой готовый к использованию набор, поскольку его можно использовать с радионуклидом без какого-либо добавления дополнительных эксципиентов или добавок во время получения радиофармацевтической композиции.

[00131] Применение для визуализации

[00132] Другим аспектом настоящего изобретения является применение радиофармацевтической композиции, как определено выше, для производства визуализирующего агента для визуализации опухоли у млекопитающего.

[00133] Пептид, как определено выше, имеет селективное сродство к рецептору SSTR2, таким образом, радиофармацевтическая композиция, как определено выше, особенно полезна для визуализации опухолей, положительных по рецептору SSTR2, таких как нейроэндокринные опухоли (NET) и, в частности гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (GEP NET), или опухоли простаты, груди, легкого, или лимфома. В предпочтительном варианте осуществления радиофармацевтическая композиция, как определено выше, полезна для производства визуализирующего агента для

GEP NET у млекопитающего. Такой визуализирующий агент полезен не только для подтверждения диагноза, но и для наблюдения пациентов, например, для обнаружения и локализации предполагаемых опухолей.

[00134] Способ визуализации

[00135] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ визуализации опухолей, положительных по рецептору SSTR2, в организме человека, причем указанный способ включает:

введение указанному человеку определяемого количества радиофармацевтической композиции, как определено выше,

обеспечение достаточного времени для связывания активного ингредиента радиофармацевтической композиции с одним или несколькими указанными рецепторами SSTR2, и

обнаружение указанного активного ингредиента, связанного с одним или несколькими указанными рецепторами SSTR2, путем подвергания указанного человека внешней визуализации, обычно с помощью радиоактивного сканирования или магнитно-резонансной томографии, чтобы обеспечить возможность обнаружения и локализации указанных опухолей в организме.

[00136] Радиофармацевтическая композиция, как определено выше, может быть введена парентерально, предпочтительно внутривенно, в форме раствора или суспензии для инъекций, предпочтительно в виде однократной инъекции. Радиофармацевтическая композиция также может быть введена инфузией.

[00137] Подходящая радиоактивность одной инъекции может находиться в диапазоне от 10,0 до 255,0 МБк, предпочтительно в диапазоне от 40 до 200 МБк. Примеры подходящей радиоактивности: 40-80 МБк, 100-140 МБк и 160-200 МБк.

[00138] Подходящая доза пептида для одной инъекции может находиться в диапазоне от 1 до 100 мкг, предпочтительно в диапазоне от 5 до 60 мкг. Примеры подходящей дозы пептида составляют 5-20 мкг и 30-45 мкг.

[00139] Радиофармацевтическая композиция предпочтительно может быть получена незадолго до введения человеку, т.е. незадолго до введения может быть проведено радиоактивное мечение пептида NODAGA с помощью радионуклидного катиона, такого как $^{68}\text{Ga}^{3+}$.

[00140] Фигуры

[00141] На фигуре 1 схематично представлен способ получения композиции с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению. Представлены два варианта получения жидкой композиции (II): либо из лиофилизированной композиции (I), либо из лиофилизированной композиции (I'), как определено выше. В первом варианте лиофилизированную композицию (I) согласно изобретению восстанавливают буферным раствором с получением жидкой композиции (II). Во втором варианте лиофилизированную композицию (I') согласно изобретению восстанавливают водой с получением жидкой композиции (II). Затем к полученной таким образом жидкой композиции (II) добавляют

раствор радионуклида, чтобы получить композицию с радиоактивной меткой (III).

[00142] На фигуре 2 схематично представлен способ получения предпочтительного варианта осуществления композиции с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению. Представлены два варианта получения жидкой композиции (II): либо из лиофилизированной композиции (I), либо из лиофилизированной композиции (I'), как определено выше. В первом варианте лиофилизированную композицию (I) согласно изобретению восстанавливают ацетатным буфером с получением жидкой композиции (II). Во втором варианте лиофилизированную композицию (I') согласно изобретению восстанавливают водой с получением жидкой композиции (II). Затем к полученной таким образом жидкой композиции (II) добавляют раствор $^{68}\text{Ga}^{3+}$, чтобы получить композицию с радиоактивной меткой (III).

Экспериментальная часть

[00143] Пример 1: получение лиофилизированной композиции (I)

[00144] 500 г трегалозы и 50 г аскорбиновой кислоты добавляли в сосуд, содержащий 7 л воды для инъекций (ВДИ). После растворения последовательно добавляли 1 г полисорбата 80, затем ацетатную соль NODAGA-пептида (МНН: сатореотид тризоксетан) (масса эквивалентна 500 мг чистого NODAGA-пептида). Смесь перемешивали до полной гомогенизации и солюбилизации NODAGA-пептида. Затем добавляли еще примерно 3 л ВДИ. Полученный таким образом раствор разливали во флаконы (1 мл раствора, т.е. 50 мкг чистого пептида NODAGA на флакон) и лиофилизировали в соответствии с отвечающим требованиям циклом сублимационной сушки с получением лиофилизированной композиции (I).

[00145] Пример 2: получение жидкой композиции (II)

[00146] Лيوфилизированную композицию (I), полученную во флаконе в примере 1, восстанавливали с помощью 1М буферного раствора ацетата натрия (рН 5) с получением жидкой композиции (II) с концентрацией NODAGA-пептида примерно 50 мкг/мл.

[00147] Пример 3: получение композиции с радиоактивной меткой (III)

[00148] К жидкой композиции (II), полученной согласно примеру 2, добавляли 5 мл элюата из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для нанесения радиоактивной метки с получением композиции с радиоактивной меткой (III).

[00149] Пример 4: исследование стабильности лиофилизированных композиций

[00150] Фармацевтические лиофилизированные композиции с 1 по 10 получали в соответствии со способом, описанным в примере 1. Количество АФИ на флакон (т.е. NODAGA-пептида в форме основания), приведенное в таблице 1 ниже, выражено в мкг. Процент поверхностно-активного вещества дан по массе относительно общей массы сухого вещества.

[00151] Стабильность этих лиофилизированных композиций (I) изучали в различных условиях: 40°C/75% ОВ (ОВ: относительная влажность), 25°C/60% ОВ и 5°C. Исследование стабильности измеряет процесс изменения во времени количества АФИ и процесс изменения во времени количества примесей. Когда начальное количество АФИ

сохраняется с течением времени и количество примесей существенно не увеличивается, фармацевтическая композиция считается стабильной.

Таблица 1

Лиофилизированные композиции	АФИ (мкг)	антиоксидант	объемообразующий агент	ПАВ
1	50	аскорбиновая кислота 5 мг	трегалоза 30 мг	-
2	50	метионин 5 мг	трегалоза 30 мг	-
3	100	аскорбиновая кислота 5 мг	трегалоза 30 мг	-
4	50	аскорбиновая кислота 5 мг	трегалоза 50 мг	-
5	50	метионин 5 мг	трегалоза 50 мг	-
6	50	аскорбиновая кислота 5 мг	трегалоза 50 мг	полосамер 188 0,1 мг
7	50	аскорбиновая кислота 5 мг	трегалоза 50 мг	полисорбат 80 0,1 мг
8	50	метионин 5 мг	трегалоза 50 мг	полосамер 188 0,1 мг
9	50	аскорбиновая кислота 5 мг	трегалоза 100 мг	полисорбат 80 0,1 мг
10	50	аскорбиновая кислота 8 мг	трегалоза 100 мг	полисорбат 80 0,1 мг

[00152] Данные стабильности в этих различных условиях и через 2 недели (2Н), 1 месяц (1М), 2 месяца (2М), 3 месяца (3М), 6 месяцев (6М), 9 месяцев (9М), 12 месяцев

(12М), 18 месяцев (18М) или 24 месяца (24М) сведены в таблицы 2-4 ниже. Процент примесей представляет собой сумму процентов всех примесей, обнаруженных с помощью СВЭЖХ (сверхэффективной жидкостной хроматографии), и с процентным содержанием более 0,1% (предел обнаружения). Содержание воды определяли с использованием кулонометра.

Таблица 2: условия 40°C/75% ОВ

	композиция 1					композиция 2					композиция 3					композиция 4					
	T0	2H	1M	2M	3M	T0	2H	1M	2M	3M	T0	2H	1M	2M	3M	T0	2H	1M	2M	3M	6M
Содержание воды (%)	1,5	3,4	3,9	3,9	4,4	0,1	1,9	3,3	2,6	3,0	1,5	3,4	3,8	4,0	4,1	1,0	2,4	2,7	3,0	3,0	2,5
Содержание АФИ (мкг/флакон)	49,0	49,6	48,7	48,9	48,8	47,0	48,2	47,1	46,3	45,9	99,9	100,1	100,5	94,5	98,5	48,2	48,9	50,0	48,5	48,5	46,8
Примеси (%)	2,2	1,9	2,1	1,9	2,0	2,8	2,9	3,7	4,2	4,5	2,2	1,5	1,6	1,6	1,9	2,5	1,7	1,5	1,8	1,8	2,9
				композиция 5					композиция 7					композиция 9				композиция 10			
				T0	2H	1M	2M	3M	T0	2H	1M	3M	6M	T0	2H	1M	2M	T0	2H	1M	2M
Содержание воды (%)				0,1	1,7	2,0	2,2	2,3	1,1	2,5	2,9	-	2,6	0,5	1,2	-	-	0,8	1,4	-	-
Содержание АФИ (мкг/флакон)				46,1	48,3	49,4	48,6	48,9	57,3	47,9	48,0	46,6	46,8	46,6	46,3	47,1	45,4	46,0	46,0	46,1	45,4
Примеси (%)				2,7	1,8	1,8	1,8	2,3	2,3	2,5	2,5	2,7	3,9	2,0	2,3	3,0	2,6	2,2	2,2	3,8	2,9

калибровочная кривая без ПАВ

Таблица 3: условия 25°C/60% ОВ

				композиция 1			композиция 2			композиция 3			композиция 4				композиция 5		
				T0	1M	2M	T0	1M	2M	T0	1M	2M	T0	1M	2M	6M	T0	1M	2M
Содержание воды (%)				1,5	2,9	3,4	0,1	1,6	2,0	1,5	3,1	3,5	1,0	2,1	2,4	2,2	0,1	1,3	1,6
Содержание АФИ (мкг/флакон)				49,0	48,3	48,4	47,0	47,2	46,6	99,9	98,9	94,4	48,2	48,3	48,6	47,7	46,1	47,8	47,3
Примеси (%)				2,2	2,1	1,8	2,8	2,6	2,7	2,2	1,4	1,2	2,5	1,7	1,4	2,3	2,7	1,8	1,8
				композиция 6			композиция 7					композиция 8		композиция 9		композиция 10			

	T0	1M	2M	T0	1M	2M	6M	9M	12M	T0	1M	2M	T0	1M	2M	T0	1M	2M
Содержание воды (%)	1,1	2,1	-	1,1	2,1	2,4	2,1	-	2,4	0,1	1,2	-	0,5	-	-	0,8	-	-
Содержание АФИ (мкг/флакон)	56,2	48,6	-	57,3	48,9	47,3	47,4	49,0	48,6	56,4	48,3	-	46,6	46,4	-	46,0	45,8	-
Примеси (%)	2,1	1,7	-	2,3	1,6	2,7	2,4	1,8	2,0	2,6	1,9	-	2,0	4,9	-	2,2	6,2	-

калибровочная кривая без ПАВ

Таблица 4: условия 5°C

	композиция 1			композиция 2			композиция 3			композиция 4				композиция 5			
	T0	1M	2M	T0	1M	2M	T0	1M	2M	T0	1M	2M	6M	T0	1M	2M	
Содержание воды (%)	1,5	1,9	2,1	0,1	0,5	0,7	1,5	2,0	2,1	1,0	1,2	1,4	1,1	0,1	0,4	0,5	
Содержание АФИ (мкг/флакон)	49,0	48,0	47,7	47,0	46,9	45,4	99,9	98,5	93,3	48,2	47,7	47,6	47,4	46,1	45,7	46,5	
Примеси (%)	2,2	1,8	1,9	2,8	2,1	2,4	2,2	1,4	1,2	2,5	1,5	1,7	2,4	2,7	1,8	1,6	
	композиция 6			композиция 7								композиция 8		композиция 9		композиция 10	
	T0	1M	2 M	T0	1M	2M	6M	9M	12M	18M	24M	T0	1M	T0	1M	T0	1M

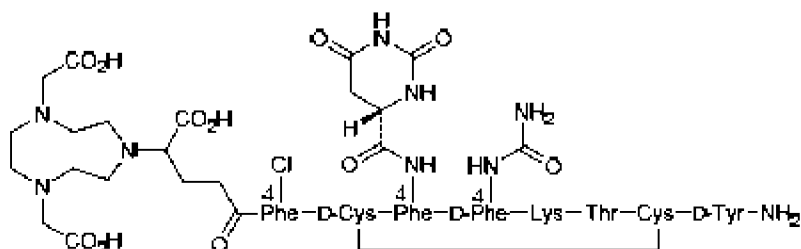
Содержание воды (%)	1,1	1,2	-	1,1	1,3	1,4	1,0	1,2	1,5	1,8	1,9	0,1	0,3	0,5	-	0,8	-
Содержание АФИ (мкг/флакон)	56,2	47,7	-	57,3	48,6	48,0	47,4	49,2	49,1	51,0	52,8	56,4	49,0	46,6	46,4	46,0	46,1
Примеси (%)	2,1	1,8	-	2,3	1,9	2,3	2,5	1,6	2,0	1,8	1,9	2,6	1,8	2,0	3,8	2,2	4,1

калибровочная кривая без ПАВ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция рецептор-селективного антагониста соматостатинового пептида (I), где указанная композиция содержит:

- NODAGA-пептид формулы



или его соль,

- антиоксидант и

- объемообразующий агент.

2. Композиция (I) по п.1, где указанная композиция содержит:

- NODAGA-пептид или его соль,

- антиоксидант,

- объемообразующий агент и

- поверхностно-активное вещество.

3. Композиция (I) по п.1 или 2, в которой массовое отношение антиоксиданта к NODAGA-пептиду составляет по меньшей мере 50, более предпочтительно от 50 до 150, преимущественно от 75 до 125.

4. Композиция (I) по любому из пп.1-3, в которой:

- антиоксидант выбран из аскорбиновой кислоты или ее соли и метионина,

- объемообразующий агент представляет собой дисахарид, и

- поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где указанная композиция находится в лиофилизированной форме.

6. Композиция по п.5, в которой NODAGA-пептид находится в солевой форме и присутствует в диапазоне от 0,02% до 0,20% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 0,03% до 0,15%, более предпочтительно от 0,04% до 0,12%.

7. Композиция по любому из пп.5 или 6, в которой антиоксидант присутствует в диапазоне от 4% до 15% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 6% до 12%, более предпочтительно от 8% до 10%.

8. Композиция по п.7, в которой антиоксидант представляет собой аскорбиновую кислоту.

9. Композиция по любому из пп.5-8, в которой объемообразующий агент присутствует в диапазоне от 80% до 96% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 85% до 95%, более предпочтительно от 88% до 94%.

10. Композиция по п.9, в которой объемообразующий агент представляет собой дисахарид, предпочтительно трегалозу.

11. Композиция по любому из пп.5-10, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в диапазоне от 0,01% до 0,36% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно в диапазоне от 0,10% до 0,25%, более предпочтительно ниже 0,20%.

12. Композиция по п.11, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, предпочтительно полисорбат 80.

13. Композиция по любому из пп.5-12, где указанная композиция содержит:

- ацетатную соль NODAGA-пептида в диапазоне от 0,02% до 0,20% по массе,
- аскорбиновую кислоту в диапазоне от 4% до 15% по массе,
- дисахарид в диапазоне от 80% до 96% по массе и
- полисорбат в диапазоне от 0,10% до 0,36% по массе,

причем ацетатная соль NODAGA-пептида, аскорбиновая кислота, дисахарид и полисорбат, вместе взятые, составляют 98% от общей массы лиофилизированной композиции.

14. Композиция по любому из пп.5-13, где указанная композиция дополнительно содержит буферный агент.

15. Композиция по любому из пп.1-4, где указанная композиция находится в жидкой водной форме.

16. Композиция по п.15, где указанная композиция содержит:

- NODAGA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту,
- дисахарид,
- полисорбат и
- буферный раствор.

17. Композиция по любому из пп.15 или 16, в которой NODAGA-пептид в солевой форме находится в концентрации от 0,02 до 0,12 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,03 до 0,10 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,04 до 0,06 мг/мл

18. Композиция по любому из пп.1-4, где указанная композиция представляет собой композицию с радиоактивной меткой.

19. Композиция по п.18, где указанная композиция содержит:

- NODAGA-пептид, радиоактивно меченный $^{68}\text{Ga}^{3+}$,
- аскорбиновую кислоту,
- дисахарид,
- полисорбат и
- буферный раствор.

20. Набор для получения радиофармацевтической композиции, причем указанный набор содержит по меньшей мере подходящий контейнер, вмещающий композицию по любому из пп.1-17, предпочтительно лиофилизированную композицию по любому из пп.

5-14.

21. Набор по п.20, причем указанный набор содержит:

первый флакон, вмещающий лиофилизированную композицию по любому из пп. 5-14, и

второй флакон, вмещающий стерильный раствор для восстановления, содержащий буферный раствор, предпочтительно ацетатный буферный раствор.

22. Композиция с радиоактивной меткой по любому из пп.18 или 19 для ее применения для визуализации опухоли у млекопитающего, предпочтительно опухоли, положительной по рецептору SSTR2, такой как нейроэндокринная опухоль (NET) и, в частности GEP NET, рак простаты, рак груди, рак легкого или лимфома.

23. Способ визуализации опухолей, положительных по рецептору SSTR2, в организме человека, включающий:

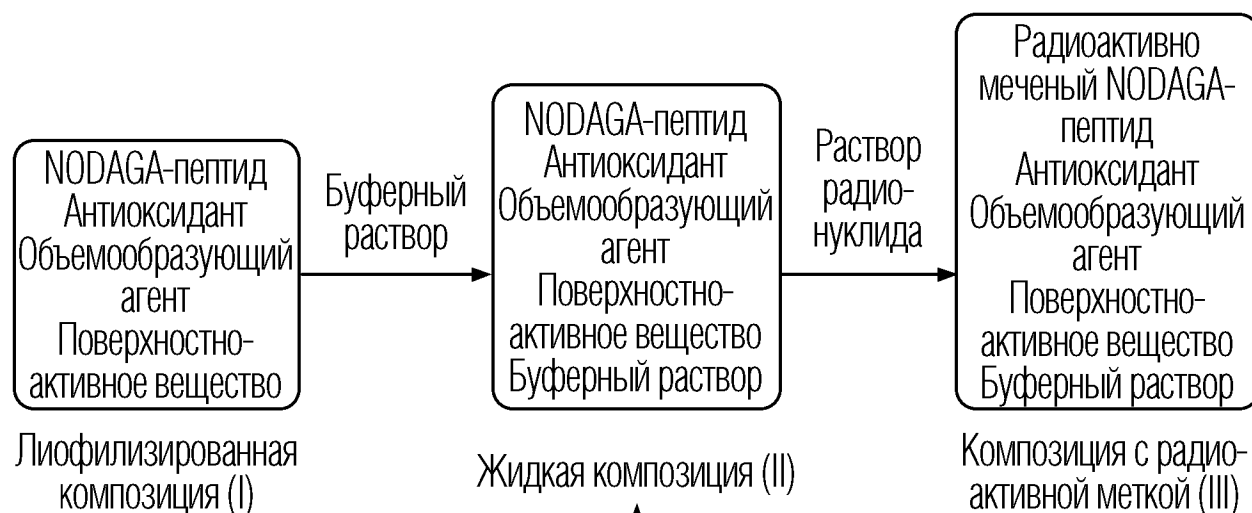
введение указанному человеку определяемого количества композиции с радиоактивной меткой по п.18 или 19,

обеспечение достаточного времени для связывания композиции с радиоактивной меткой с одним или несколькими указанными рецепторами SSTR2, и

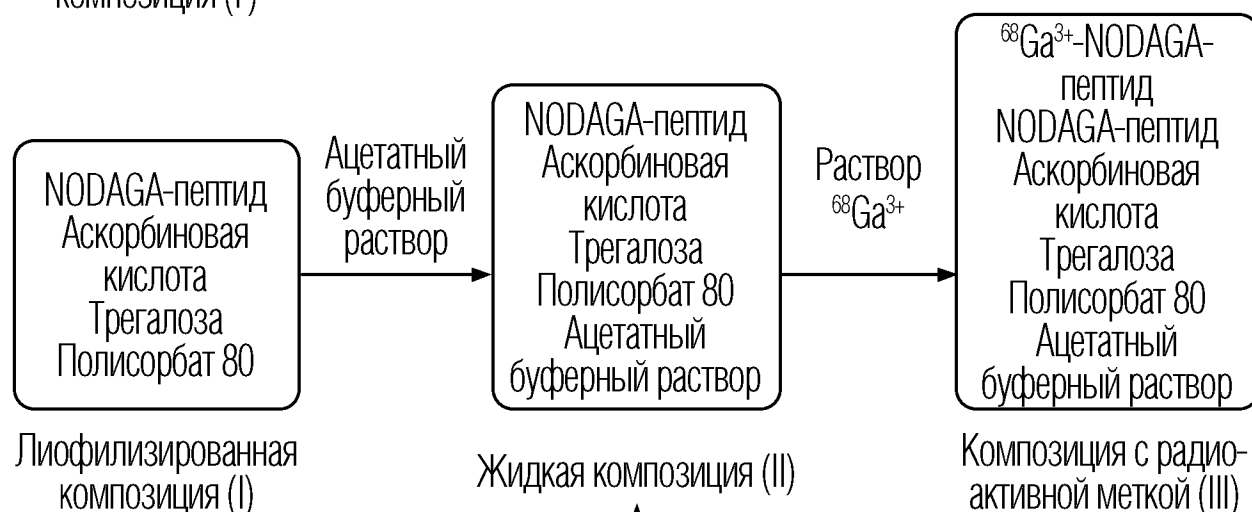
обнаружение указанной композиции с радиоактивной меткой, связанной с одним или несколькими указанными рецепторами SSTR2, путем подвергания указанного человека внешней визуализации, посредством радиоактивного сканирования или магнитно-резонансной томографии, чтобы обеспечить возможность обнаружения и локализации указанных опухолей в организме.

По доверенности

1/1



ФИГ. 1



ФИГ. 2