

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190097 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.29

(22) Дата подачи заявки
2019.06.20

(51) Int. Cl. A61K 51/08 (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 103/30 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

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

(31) 18179054.4

(32) 2018.06.21

(33) EP

(86) PCT/EP2019/066327

(87) WO 2019/243487 2019.12.26

(71) Заявитель:
ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Изобретатель:

Бежо Ромен (GB), Карауи Билаль,
Кюбьяк Дидье, Ле Мер Анн-Клер,
Нурриссон Дидье, Пети Анн, Ришар
Жоэль, Тулисс Камилль (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

202190097

202190097

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 терапевтические радионуклиды, полезны в лучевой терапии, особенно для лечения нейроэндокринных опухолей.

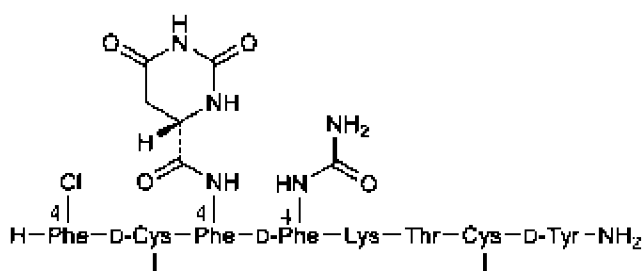
[0005] Однако существует необходимость в соответствующих составах для таких пептидов. Примечательно, что существует потребность в составе с длительным сроком хранения для обработки, хранения и отправки, который также позволяет эффективно помечать такие пептиды радионуклидами перед введением. Также существует 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 комплексообразования радионуклида). После нанесения радиоактивной метки роль состава заключается в минимизации разложения, вызванного радиоактивным распадом радионуклидов.

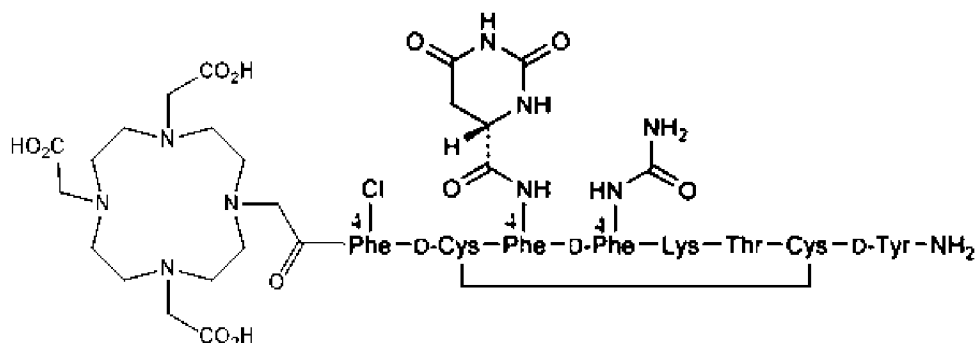
[0007] Под "стабильным" в контексте настоящего изобретения подразумевается, что содержание пептидов сохраняется с течением времени. Перед нанесением радиоактивной метки композиция позволяет пептидам оставаться стабильными в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев при соответствующих условиях хранения. После нанесения радиоактивной метки состав позволяет пептидам оставаться стабильными в течение по меньшей мере 7 дней 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 DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота). Обычно, когда указывается процентное содержание или концентрация DOTA-пептида, значение указывается в эквиваленте свободного основания, даже если оно находится в солевой форме в составе.

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



DOTA-пептид может быть в форме соли или в форме свободного основания.

[0011] DOTA-пептид может использоваться в качестве предшественника

радиоактивно меченого соединения и, таким образом, может дополнительно образовать комплекс или быть конъюгирован с подходящим радионуклидом, таким как катион $^{177}\text{Lu}^{3+}$.

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

- DOTA-пептид или его соль и
- антиоксидант и
- объемообразующий агент.

[0013] Более предпочтительно композиция по настоящему изобретению содержит:

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

В композициях по настоящему изобретению объемообразующий агент предпочтительно также обладает буферными свойствами. Другими словами, объемообразующий агент и буферный агент предпочтительно являются одним и тем же эксципиентом. Основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин и гистидин, подходят в качестве объемообразующего агента и буферного агента одновременно.

В композициях по настоящему изобретению антиоксидант может также обладать буферными свойствами. В частности, это может относиться к аскорбиновой кислоте или ее соли.

[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 DOTA-пептид, в конечном итоге образующему комплекс с радионуклидом (т.е. меченному радиоактивным изотопом).

[0017] Термин "антиоксидант" означает соединение, обладающее антиоксидантными свойствами для предотвращения реакций окислительного разложения, таких 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 радиолитического разложения 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 кислот или оснований к раствору или при разбавлении, например, когда кислый водный раствор радионуклида добавляют к раствору DOTA-пептида во время процесса нанесения радиоактивной метки. 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, аргинин, лизин или гистидин; и их смеси. В предпочтительном варианте объемобразующий агент представляет собой основную аминокислоту, такую как аргинин, лизин или гистидин, и

более предпочтительно аргинин.

[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; полуксамеров, таких как полуксамер 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 DOTA-пептида, которые можно использовать 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 DOTA-пептид находится в форме соли и предпочтительно представляет собой ацетатную соль DOTA-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 композиция по настоящему изобретению содержит:

- DOTA-пептид или его соль,
- антиоксидант, выбранный из аскорбиновой кислоты или ее соли;

- объемообразующий агент, выбранный из аргинина и гистидина, и
- поверхностно-активное вещество, выбранное из полисорбата.

В приведенной выше композиции объемообразующий агент одновременно является буферным агентом.

[0033] Более предпочтительно, композиция по настоящему изобретению содержит:

- DOTA-пептид или его соль,
- антиоксидант, выбранный из аскорбиновой кислоты или ее соли,
- объемообразующий агент, который представляет собой аргинин, и
- поверхностно-активное вещество, выбранное из полисорбата.

[0034] Предпочтительно в композиции по настоящему изобретению массовое отношение антиоксиданта к DOTA-пептиду составляет по меньшей мере 20, более предпочтительно от 20 до 60, преимущественно от 30 до 50.

[0035] Предпочтительно в композиции по настоящему изобретению массовое отношение объемообразующего агента к DOTA-пептиду составляет по меньшей мере 15, более предпочтительно от 15 до 45, преимущественно от 20 до 35.

[0036] **Лиофилизированная композиция**

[0037] Согласно первому варианту осуществления композиция согласно изобретению находится в лиофилизированной форме, также называемой "лиофилизированной композицией (I)".

[0038] 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.

[0039] 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.

[0040] Предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- DOTA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту или ее соль,
- аргинин и
- полисорбат.

[0041] Предпочтительно в лиофилизированной композиции (I) DOTA-пептид находится в солевой форме и присутствует в диапазоне от 0,10% до 3,00% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 0,50% до 2,50%, более предпочтительно от 1,00% до 2,00%.

[0042] Предпочтительно DOTA-пептид в солевой форме присутствует в диапазоне от 1,20% до 1,60% по массе относительно общей массы композиции.

[0043] Предпочтительно DOTA-пептид представляет собой ацетатную соль и присутствует в лиофилизированной композиции (I) в диапазоне от 1,20% до 1,60% по массе относительно общей массы композиции.

[0044] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит антиоксидант, присутствующий в диапазоне от 40% до 70% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 45% до 65%, более предпочтительно от 50% до 60%.

[0045] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит аскорбиновую кислоту, присутствующую в диапазоне от 40% до 70% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 45% до 65%, более предпочтительно от 50% до 60%.

[0046] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит объемообразующий агент, присутствующий в диапазоне от 25% до 55% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 30% до 50%, более предпочтительно от 35% до 45%.

[0047] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит аргинин в диапазоне от 25% до 55% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 30% до 50%, более предпочтительно от 35% до 45%.

[0048] Более предпочтительно, аргинин присутствует в диапазоне от 37% до 43% по массе относительно общей массы композиции.

[0049] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит поверхностно-активное вещество, присутствующее в диапазоне от 0,01% до 0,10% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно в диапазоне от 0,02% до 0,08%.

[0050] Предпочтительно лиофилизированная композиция (I) содержит полисорбат, присутствующий в диапазоне от 0,01% до 0,10% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно в диапазоне от 0,02% до 0,08%.

[0051] Более предпочтительно полисорбат присутствует в диапазоне от 0,05% до 0,07% по массе относительно общей массы композиции, и более предпочтительно полисорбат представляет собой полисорбат 80.

[0052] Предпочтительно, чтобы DOTA-пептид, антиоксидант, наполнитель 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%.

[0053] Предпочтительно в лиофилизированной композиции (I) по настоящему изобретению массовое отношение DOTA-пептида к антиоксиданту составляет от 1:100 до 1:10, более предпочтительно от 1:80 до 1:20, еще более предпочтительно от 1:60 до 1:30.

[0054] Это соотношение обеспечивает эффективную защиту DOTA-пептида от радиолиза, когда композиция мечена радиоактивным изотопом.

[0055] Предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- DOTA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту,
- аргинин и
- полисорбат,

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

[0056] Предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- ацетатную соль DOTA-пептида в диапазоне от 0,10% до 3,00% по массе,
- аскорбиновую кислоту в диапазоне от 40% до 70% по массе,
- аргинин в диапазоне от 25% до 55% по массе и
- полисорбат в диапазоне от 0,01% до 0,10% по массе,

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

[0057] Более предпочтительно лиофилизированная композиция (I) по настоящему изобретению содержит:

- ацетатную соль DOTA-пептида в диапазоне от 0,50% до 2,50% по массе,
- аскорбиновую кислоту в диапазоне от 45% до 65% по массе,
- аргинин в диапазоне от 30% до 50% по массе и
- полисорбат в диапазоне от 0,02% до 0,08% по массе,

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

[0058] Более предпочтительно, согласно этому первому варианту осуществления, сухие ингредиенты лиофилизированной композиции (I) по настоящему изобретению состоят из:

- ацетатной соли DOTA-пептида в диапазоне от 1,20% до 1,60% по массе,
- аскорбиновой кислоты в диапазоне от 50% до 60% по массе,
- аргинина в диапазоне от 35% до 45% по массе,
- полисорбата 80 в диапазоне от 0,02% до 0,08% по массе.

[0059] Лиофилизированная композиция (I) по изобретению имеет преимущество в том, что она имеет очень хорошую стабильность, что означает, что содержание DOTA-пептида сохраняется с течением времени. Такая лиофилизированная композиция, имеющая увеличенный срок хранения (не менее 3 месяцев, предпочтительно, не менее 12 месяцев), особенно полезна для ее распространения в радиофармацевтических учреждениях, где ее можно восстановить и пометить радиоактивным изотопом до того, как соответствующий радиофармацевтический препарат будет введен пациенту.

[0060] 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.

[0061] Чтобы получить композицию с радиоактивной меткой, готовую для радиофармацевтического использования, лиофилизированная композиция (I) согласно изобретению может быть восстановлена подходящим восстанавливающим раствором, таким как вода для инъекций, а затем смешана в соответствующих условиях с раствором для нанесения радиоактивной метки, который может представлять собой кислый раствор хлорида лютеция-177, такой как раствор, продаваемый ITM под названием EndolucinBeta®, или раствор, описанный в Ph. Eur. Monography 2798: "Lutetium (^{177}Lu) solution for radiolabelling".

[0062] Предпочтительно после восстановления лиофилизированной композиции (I) pH смеси составляет от 3,5 до 5 и предпочтительно от 4,0 до 4,5. Этот pH особенно подходит для мечения радиоактивным изотопом DOTA-пептида с помощью ^{177}Lu .

[0063] Жидкая композиция

[0064] Согласно второму варианту осуществления композиция согласно изобретению находится в жидкой водной форме и называется "жидкой композицией (II)".

[0065] 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 солюбилизованы.

[0066] Жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению обычно может быть получена путем восстановления лиофилизированной композиции (I) согласно настоящему изобретению восстанавливающим раствором, который может представлять собой воду для инъекций или буферный раствор.

[0067] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- DOTA-пептид или его соль,
- антиоксидант,
- объемобразующий агент и
- воду для инъекций.

[0068] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- DOTA-пептид в солевой форме,
- антиоксидант,
- объемобразующий агент,
- буферный агент,
- поверхностно-активное вещество и
- воду для инъекций.

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

- DOTA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту,
- аргинин,
- полисорбат и
- воду для инъекций.

[0070] Следующие концентрации в мг/мл даны по массе относительно общего объема жидкой композиции (II).

[0071] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит DOTA-пептид в солевой форме в концентрации от 0,1 до 2,0 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,25 до 1,75 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,5 до 1,5 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,75 до 1,25 мг/мл.

Более предпочтительно DOTA-пептид в солевой форме находится в концентрации от 0,9 до 1,1 мг/мл.

Преимущественно DOTA-пептид представляет собой ацетатную соль в концентрации от 0,1 до 2,0 мг/мл, от 0,25 до 1,75 мг/мл, от 0,5 до 1,5 мг/мл, от 0,75 до 1,25 мг/мл или от 0,9 до 1,1 мг/мл.

[0072] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит антиоксидант в концентрации от 20 до 100 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 25 до 70 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 30 до 50 мг/мл.

[0073] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит аскорбиновую кислоту в концентрации от 20 до 100 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 25 до 70 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 30 до 50 мг/мл. В предпочтительном варианте аскорбиновая кислота находится в концентрации от 35 до 45 мг/мл.

[0074] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит объемобразующий агент в концентрации от 5 до 50 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 10 до 40 мг/мл, более предпочтительно в концентрации 20 мг/мл до 30 мг/мл.

[0075] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит аргинин в концентрации от 5 до 50 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 10 до 40 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 20 до 30 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления аргинин находится в концентрации от 25 до 30 мг/мл.

[0076] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит поверхностно-активное вещество в концентрации от 0,01 до 0,2 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,02 до 0,1 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,03 до 0,05 мг/мл.

[0077] Предпочтительно жидкая композиция (II) согласно настоящему изобретению содержит полисорбат в концентрации от 0,01 до 0,2 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,02 до 0,1 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,03 до 0,05

мг/мл. В предпочтительном варианте поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80 в концентрации от 0,03 до 0,05 мг/мл.

[0078] Предпочтительно в жидкой композиции (II) по настоящему изобретению массовое отношение DOTA-пептида к антиоксиданту составляет от 1:100 до 1:10, более предпочтительно от 1:80 до 1:20, еще более предпочтительно от 1:60 до 1:30.

[0079] Это соотношение обеспечивает эффективную защиту DOTA-пептида от радиоллиза, когда композиция мечена радиоактивным изотопом.

[0080] Предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- ацетатную соль DOTA-пептида в концентрации от 0,1 до 2,0 мг/мл,
- аскорбиновую кислоту в концентрации от 20 до 100 мг/мл,
- аргинин в концентрации от 5 до 50 мг/мл,
- полисорбат в концентрации от 0,01 до 0,2 мг/мл и
- воду для инъекций,

где ацетатная соль DOTA-пептида, аскорбиновая кислота, аргинин, полисорбат и вода для инъекций, взятые вместе, составляют по меньшей мере 98% по массе от общей массы композиции.

[0081] Более предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению содержит:

- ацетатную соль DOTA-пептида в концентрации от 0,5 до 1,5 мг/мл,
- аскорбиновую кислоту в концентрации от 30 до 50 мг/мл,
- аргинин в концентрации от 20 до 30 мг/мл,
- полисорбат в концентрации от 0,03 до 0,05 мг/мл и
- воду для инъекций,

где ацетатная соль DOTA-пептида, аскорбиновая кислота, аргинин, полисорбат и вода для инъекций, взятые вместе, составляют по меньшей мере 98% по массе от общей массы композиции.

[0082] Более предпочтительно, согласно этому второму варианту осуществления, жидкая композиция (II) по изобретению состоит из:

- ацетатной соли DOTA-пептида в концентрации от 0,9 до 1,1 мг/мл,
- аскорбиновой кислоты в концентрации от 35 до 45 мг/мл,
- аргинина в концентрации от 25 до 30 мг/мл,
- полисорбата 80 в концентрации от 0,03 до 0,05 мг/мл и
- воды для инъекций.

[0083] Композиция с радиоактивной меткой

[0084] Согласно третьему варианту осуществления композиция согласно изобретению представляет собой композицию с радиоактивной меткой (III), готовую для радиофармацевтического применения.

[0085] Композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению предпочтительно представляет собой радиофармацевтическую композицию, подходящую для введения

путем инъекции млекопитающим.

[0086] В композиции с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению DOTA-пептид является радиоактивно меченным, т.е. образует комплекс с катионом радионуклида.

[0087] Композиция с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению может быть получена посредством мечения радиоактивным изотопом жидкой композиции (II) согласно изобретению.

[0088] Альтернативно, композиция с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению может быть непосредственно получена путем мечения радиоактивным изотопом лиофилизированной композиции (I) согласно изобретению.

[0089] 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 DOTA-пептид находится в молярном избытке по отношению к катиону радионуклида, чтобы максимизировать связывание катиона радионуклида хелатором DOTA с образованием комплекса.

[0090] Подходящие радионуклиды включают радионуклиды, которые полезны в методах визуализации и/или при терапевтических показаниях.

[0091] 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 .

[0092] 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 .

[0093] Предпочтительным радионуклидом для активного ингредиента DOTA-пептида является терапевтический радионуклид, а более предпочтительно терапевтический β -излучающий радионуклид. Более предпочтительным катионом терапевтического радионуклида является $^{177}\text{Lu}^{3+}$.

[0094] За процессом нанесения радиоактивной метки предпочтительно следует стадия стабилизации, состоящая из добавления стабилизирующего раствора, содержащего антиоксидант, который может быть таким же (или его солью), что и антиоксидант, уже присутствующий в лиофилизированной композиции (I) или в жидкой композиции (II). Добавление такого стабилизирующего раствора продлевает стабильность композиции с радиоактивной меткой (III) на несколько дней, пока она не будет введена пациенту. Такой стабилизирующий раствор особенно полезен, когда ^{177}Lu используется в качестве радионуклида, чтобы предотвратить радиолиз.

[0095] Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению, полученная после нанесения

радиоактивной метки и, необязательно, стабилизации, содержит:

- радиоактивно меченый DOTA-пептид,
- по меньшей мере один антиоксидант,
- объемообразующий агент,
- поверхностно-активное вещество,
- воду для инъекций.

[0096] Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, DOTA-пептид образует комплекс с β -излучающим радионуклидом, предпочтительно полезным в терапии.

[0097] Предпочтительно, в композиции с радиоактивной меткой (III) DOTA-пептид образует комплекс с $^{177}\text{Lu}^{3+}$.

[0098] Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, композиция с радиоактивной меткой (III) по изобретению также содержит дополнительный антиоксидант, такой как аскорбат натрия. Указанный дополнительный антиоксидант может содержаться в стабилизирующем растворе.

[0099] Предпочтительно, согласно этому третьему варианту осуществления, композиция с радиоактивной меткой (III) по настоящему изобретению также содержит секвестрирующий агент, предпочтительно выбранный из аминокарбоновых кислот, динатрий эдетата, фосфатов и фосфонатов, поликарбоксилатов, аминополикарбоксилатов, гидроксикарбоксилатов, сахароакрилатов и их смесей. Более предпочтительно, секвестрирующий агент представляет собой диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА).

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

- DOTA-пептид, радиоактивно меченный $^{177}\text{Lu}^{3+}$,
- аскорбиновую кислоту и ее соль,
- аргинин,
- полисорбат,
- ДТРА и
- воду для инъекций.

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

- DOTA-пептида, радиоактивно меченного $^{177}\text{Lu}^{3+}$,
- аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия,
- аргинина,
- полисорбата,
- ДТРА и
- воды для инъекций.

[00102] В композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему

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

[00103] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению радиоактивно меченный $^{177}\text{Lu}^{3+}$ и немеченый радиоактивным изотопом DOTA-пептид (вместе взятые) находится в концентрации от 1 до 100 мкг/мл, предпочтительно в концентрации от 10 до 100 мкг/мл.

[00104] Предпочтительно, композиция с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению содержит антиоксидант или смесь антиоксидантов в концентрации от 10 до 200 мг/мл, более предпочтительно в общей концентрации от 50 до 150 мг мл.

[00105] Предпочтительно в композиции с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению массовое отношение DOTA-пептида к антиоксиданту составляет от 1:1500 до 1:10000.

[00106] Композиция с радиоактивной меткой (III) согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит, а еще более предпочтительно состоит из:

- DOTA-пептида, радиоактивно меченного $^{177}\text{Lu}^{3+}$,
- немеченого радиоактивным изотопом DOTA-пептида,
- антиоксиданта,
- объемообразующего агента,
- поверхностно-активного вещества,
- буферного агента,
- секвестрирующего агента, и
- необязательно, одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

[00107] Композиция с радиоактивной меткой (III) предпочтительно содержит, а еще более предпочтительно состоит из:

- DOTA-пептида, радиоактивно меченного $^{177}\text{Lu}^{3+}$,
- немеченого радиоактивным изотопом DOTA-пептида,
- смеси аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия,
- аргинини,
- полисорбата и
- секвестрирующего агента.

[00108] Способ получения

[00109] Производство лиофилизированной композиции (I) предпочтительно начинается с производства раствора DOTA-пептида, который обычно состоит в первую очередь из растворения всех эксципиентов в воде для инъекций. Затем DOTA-пептид растворяют в предварительно приготовленном растворе эксципиентов при перемешивании до полного растворения. Нерасфасованный раствор DOTA-пептида обычно стерилизуют

посредством стерилизующей фильтрации (например, через мембранный фильтр 0,22 мкм), а затем в асептических условиях разливают в стерильные флаконы.

[00110] 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.

[00111] При производстве жидкой композиции (II) используются простые и традиционные технологические операции. Воду для инъекций обычно добавляют к лиофилизированной композиции (I) для восстановления.

[00112] Способ получения композиции с радиоактивной меткой (III) включает образование комплекса (также называемое нанесением радиоактивной метки) DOTA-пептида с радионуклидом в растворе и, необязательно, добавление стабилизирующего раствора.

[00113] Комплексообразование можно проводить при комнатной температуре или повышенных температурах путем смешивания раствора катиона радионуклида, предпочтительно $^{177}\text{Lu}^{3+}$, с жидкой композицией (II) при pH от 3,5 до 5, предпочтительно от 4,0 до 4,5. Комплексообразование с катионом радионуклида, предпочтительно с $^{177}\text{Lu}^{3+}$, происходит быстро с помощью хелатирующего фрагмента DOTA-пептида.

[00114] После комплексообразования с радионуклидом конечную смесь можно стабилизировать путем добавления стабилизирующего раствора, содержащего антиоксидант и, необязательно, секвестрирующий агент и поверхностно-активное вещество. Антиоксидант может также обладать буферными свойствами.

[00115] Во время процесса DOTA-пептид обычно находится в избытке по сравнению с радионуклидом. В частности, во время процесса образования комплекса с радионуклидным катионом $^{177}\text{Lu}^{3+}$, DOTA-пептид находится в избытке, что дает соотношение DOTA-пептида, радиоактивно меченного $^{177}\text{Lu}^{3+}$, к немеченому радиоактивным изотопом DOTA-пептиду предпочтительно ниже 1:4.

[00116] Набор

[00117] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой набор для получения композиции с радиоактивной меткой, указанный набор содержит по меньшей мере подходящий контейнер, вмещающий композицию, как определено выше.

[00118] В предпочтительном варианте осуществления набор по изобретению содержит:

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

второй флакон, вмещающий стерильный стабилизирующий раствор.

[00119] Стабилизирующий раствор содержит воду для инъекций и антиоксидант. Антиоксидант может быть выбран из аскорбиновой кислоты или ее соли, гентизиновой кислоты или ее соли, метионина, ретинола и их смесей.

[00120] Стабилизирующий раствор предпочтительно также содержит буферный агент, который может быть выбран из уксусной кислоты и ее солей, лимонной кислоты или ее солей, аскорбиновой кислоты и ее солей и их смесей. Буферный агент выбирают для достижения подходящего pH, чтобы гарантировать, что pH радиофармацевтической композиции находится в приемлемом диапазоне для введения человеку. Буферный агент может одновременно быть антиоксидантом.

[00121] Стабилизирующий раствор предпочтительно содержит антиоксидант, такой как аскорбат натрия, в соответствии с концентрацией (в эквиваленте аскорбиновой кислоты), составляющей от 50 до 150 мг/мл, более предпочтительно от 80 мг/мл до 140 мг/мл, еще более предпочтительно от 90 мг/мл до 130 мг/мл.

[00122] Необязательно, стабилизирующий раствор также содержит секвестрирующий агент, способный связывать любой свободный радионуклидный катион в смеси. Секвестрирующий агент не должен конкурировать с DOTA-пептидом за связывание с радионуклидом с образованием комплекса. ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота или пентетиновая кислота) может использоваться в качестве подходящего секвестрирующего агента.

[00123] Секвестрирующий агент может содержаться в концентрации от 0,01 мг/мл до 1 мг/мл, предпочтительно от 0,05 мг/мл до 0,5 мг/мл.

[00124] Необязательно, стабилизирующий раствор также содержит поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат, например, полисорбат 80.

[00125] Стабилизирующий раствор предпочтительно содержит поверхностно-активное вещество в соответствии с концентрацией, составляющей от 0,01 мг/мл до 1 мг/мл, более предпочтительно от 0,1 мг/мл до 0,5 мг/мл.

[00126] В предпочтительном варианте осуществления стабилизирующий раствор содержит воду для инъекций, аскорбат натрия (действующий как буферный агент и антиоксидант), ДТРА и полисорбат 80.

[00127] Стабилизирующий раствор предпочтительно имеет физиологический pH, более предпочтительно от 6,0 до 8,0, еще более предпочтительно от 6,2 до 7,2.

[00128] Было показано, что стабилизирующий раствор преимущественно стабилизирует композицию с радиоактивной меткой (III), полученную из лиофилизированной композиции (I) из первого флакона, в течение периода по меньшей мере 7 дней.

[00129] Роль стабилизирующего раствора особенно выгодна в случае, когда композиция с радиоактивной меткой по изобретению представляет собой лекарственное средство, радиоактивно меченное $^{177}\text{Lu}^{3+}$. Действительно, поскольку очень немногие радиофармацевтические учреждения оборудованы или имеют право работать с радионуклидом лютеция, не всегда возможно нанести радиоактивную метку на DOTA-пептид с помощью $^{177}\text{Lu}^{3+}$ рядом с кроватью пациента. Следовательно, радиоактивно-меченое лекарственное средство должно быть централизованно приготовлено в радиофармации, а затем отправлено в различные клинические центры, где пациенты будут

лечиться путем введения радиоактивно-меченого лекарственного средства. Однако транспортировка может длиться несколько дней, а затем радиоактивно-меченое лекарственное средство может быть разложено радиолизом из-за радиоактивного излучения ^{177}Lu .

[00130] Стабилизирующий раствор таким образом улучшает радиохимическую стабильность DOTA-пептида с радиоактивной меткой, тем самым продлевает срок хранения композиции с радиоактивной меткой и обеспечивает доставку соответствующей дозы радиоактивно-меченого пептида пациенту.

[00131] В предпочтительном варианте осуществления набор по настоящему изобретению содержит:

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

второй флакон, вмещающий стерильный стабилизирующий раствор, содержащий воду для инъекций, аскорбат натрия, DTPA и полисорбат 80.

[00132] Набор также может содержать инструкции по смешиванию содержимого двух флаконов и последующему образованию комплекса с радионуклидом в растворе.

[00133] 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.

[00134] Применение для лечения

[00135] Другим аспектом настоящего изобретения является применение радиофармацевтической композиции, как определено выше, для производства терапевтического агента для лечения опухоли у млекопитающего.

[00136] Пептид, как определено выше, имеет селективное сродство к рецептору SSTR2, таким образом, радиофармацевтическая композиция, как определено выше, особенно полезна для лечения 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 терапевтического агента для GEP NET у млекопитающего.

[00137] Способ лечения

[00138] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения опухолей, положительных по рецептору SSTR2, в организме человека, причем указанный способ включает введение указанному человеку эффективного количества композиции с радиоактивной меткой, как определено выше.

[00139] 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. Подходящая активность может находиться в диапазоне от 3,0 ГБк до 7,4 ГБк, и доза DOTA-пептида - от 200 мкг до 1500 мкг.

[00140] **Фигуры**

[00141] На Фигуре 1 схематично представлен способ получения композиции с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению. Лиофилизированную композицию (I) согласно изобретению восстанавливают водой для инъекций с получением жидкой композиции (II). Затем к полученной таким образом жидкой композиции (II) добавляют раствор радионуклида с последующим добавлением стабилизирующего раствора с получением композиции с радиоактивной меткой (III).

[00142] На Фигуре 2 схематично представлен способ получения предпочтительного варианта осуществления композиции с радиоактивной меткой (III) согласно изобретению. Лиофилизированную композицию (I) согласно изобретению восстанавливают водой для инъекций с получением жидкой композиции (II). Затем к полученной таким образом жидкой композиции (II) добавляют раствор ^{177}Lu , а затем стабилизирующий раствор, чтобы получить композицию с радиоактивной меткой (III).

Экспериментальная часть

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

[00144] 71 г аргинина, 100 г аскорбиновой кислоты и 0,1 г полисорбата 80 добавляли в колбу, содержащую 900 мл воды для инъекций (ВДИ). После растворения воду для инъекций добавляли до 1 л. 500 мг чистого DOTA-пептида (МНН: сатореотид тетраксетан) взвешивали и растворяли в 200 мл ранее приготовленного раствора. Смесь перемешивали до полной гомогенизации и солюбилизации DOTA-пептида. Полученный таким образом раствор разливали во флаконы (примерно 10 мг DOTA-пептида 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] Лиофилизированную композицию (I), полученную во флаконе в примере 1, восстанавливали с помощью 10 мл воды для инъекций с получением жидкой композиции (II) с концентрацией DOTA-пептида примерно 1 мг/мл. pH раствора составлял от 4,0 до 4,5.

[00147] Пример 3: получение стабилизирующей композиции

[00148] Раствор получали растворением 61,87 г аскорбата натрия (что эквивалентно 55,00 г аскорбиновой кислоты), 0,05 г ДТРА (пентетиновой кислоты) и 0,15 г полисорбата 80 в 500 мл воды для инъекций. Этот раствор стерилизовали паровой стерилизацией.

[00149] Пример 4: получение композиции с радиоактивной меткой (III)

[00150] Жидкую композицию (II), полученную согласно примеру 2, помечали радиоактивным изотопом с помощью разбавленного водного раствора хлорида лютеция-177 в соляной кислоте.

[00151] Нанесение радиоактивной метки достигали путем предварительного нагрева раствора хлорида лютеция-177 в течение по меньшей мере 15 минут при 80°C с

последующим добавлением жидкой композиции (II) из примера 2 и немедленным нагреванием в течение 10 минут при 80°C. Нанесение радиоактивной метки проводили при концентрации DOTA-пептида 0,25 мг/мл.

[00152] Затем смесь разбавляли стабилизирующей композицией из примера 3 с получением исходного раствора ^{177}Lu -DOTA-пептида с концентрацией примерно 1 ГБк/мл, который можно разделить на отдельные стандартные дозы для введения пациенту.

[00153] Пример 5: исследование стабильности лиофилизированных композиций.

[00154] Фармацевтические лиофилизированные композиции 1-6 согласно изобретению получали в соответствии со способом, описанным в примере 1, с использованием общего количества 4 мл ВДИ в качестве растворителя (затем удаляемого посредством лиофилизации) на флакон. Количество АФИ на флакон (т.е. DOTA-пептида в форме основания), приведенное в таблице 1 ниже, выражено в мг. Процент поверхностно-активного вещества дан по массе относительно общей массы сухого вещества.

[00155] 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

Леофилизированны е композиции	АФИ (мг)	антиоксидант	объемообразующий агент	ПАВ
1	10	аскорбиновая кислота 400 мг	аргинин 284 мг	-
2	10	аскорбиновая кислота 400 мг	аргинин 284 мг + трегалоза 100 мг	полисорбат 80 0,4 мг
3	10	аскорбиновая кислота 400 мг	аргинин 284 мг + трегалоза 200 мг	полисорбат 80 0,4 мг
4	10	аскорбиновая кислота 400 мг	аргинин 284 мг	полисорбат 80 0,4 мг
5	10	аскорбиновая кислота 121 мг + аскорбат натрия 314 мг	декстран 40 284 мг	полисорбат 80 0,4 мг
6	10	аскорбиновая кислота	аргинин 284 мг	полисорбат 80

Лиофилизированные композиции	АФИ (мг)	антиоксидант	объемообразующий агент	ПАВ
		121 мг + аскорбат натрия 314 мг	+ трегалоза 100 мг	0,4 мг
7	10	аскорбиновая кислота 800 мг	аргинин 458 мг	-
8	10	аскорбиновая кислота 152 мг + аскорбат натрия 391 мг	декстран 40 400 мг	-

[00156] Данные стабильности в этих различных условиях и через 2 недели (2Н), 1 месяц (1М), 2 месяца (2М), 3 месяца (3М), 5 месяцев (5М), 6 месяцев (6М) или 12 месяцев (12М) приведены в таблицах 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	2Н	1М	2М	3М	T0	2Н	1М	2М	3М	T0	2Н	1М	2М	3М	T0	2Н	1М	2М	3М			
Содержание воды (%)	0,99	-	-	-	-	1,00	1,04	1,11	1,22	-	1,35	1,09	1,15	1,09	-	0,87	0,93	1,08	1,08	1,05			
Содержание АФИ (мг/флакон)	9,97	10,11	9,99	10,05	10,33	10,18	10,22	10,26	10,29	-	10,18	10,30	10,23	10,39	-	10,26	10,52	10,47	10,51	10,77			
Примеси (%)	1,24	1,15	1,15	1,13	1,24	1,22	1,20	1,15	1,13	-	1,25	1,16	1,15	1,13	-	1,36	1,20	1,16	1,13	1,21			
				композиция 5					композиция 6					композиция 7					композиция 8				
				T0	2Н	1М	2М	3М	T0	2Н	1М	2М	3М	T0	2Н	1М	2М	3М	T0	2Н	1М	2М	3М
Содержание воды (%)				2,63	2,45	2,48	2,57	-	,42	,34	,62	,34		1,8	-	-	-	3,9	5,2	-	-	-	-
Содержание АФИ (мг/флакон)				10,21	10,45	10,16	10,29	-	,84	0,22	0,43	0,18		9,4	-	8,8	9,0	8,6	9,1	-	9,6	9,3	-
Примеси (%)				1,44	1,25	1,22	1,64	-	,45	,30	,23	,63		0,9	-	1,2	1,8	2,2	0,6	-	1,2	2,3	-

Таблица 3: условия 25°C/60% ОВ

	композиция 1					композиция 2				композиция 3				композиция 4				
	T0	1М	2М	3М	6М	T0	1М	2М	3М	T0	1М	2М	3М	T0	1М	2М	3М	6М
Содержание воды (%)	,99				,02	,00	,42	,94		,35	,07	,13		,87	,90	,92	,90	,98
Содержание АФИ (мг/флакон)	,97		,96	0,40	0,26	0,18	,84	0,31		0,18	0,23	0,47		0,26	0,29	0,50	0,82	0,78

Примеси (%)	,24		,11	,19	,25	,22	,45	,10		,25	,14	,10		,36	,18	,11	,17	,07
	композиция 5				композиция 6				композиция 7					композиция 8				
	T0	1M	2M	3M	T0	1M	2M	3M	T0	1M	2M	3M	5M	T0	1M	2M	3M	
Содержание воды (%)	,63	,65	,12	-	,42	,39	,29	2	,8	-	-	,0	,3	,2	-	-	-	
Содержание АФИ (мг/флакон)	0,21		0,23	-	,84		0,19	1	,4	,9	,1	,8	,2	,1	,7	,4		
Примеси (%)	,44		,13	-	,45		,13	1	,9	,7	,9	,0	,2	,6	,9	,0		

Таблица 4: условия 5°C

	композиция 1				композиция 2			композиция 3			композиция 4				
	T0	1 M	3M	6M	T0	1M	3 M	T0	1M	3M	T0	1M	3M	6M	12M
Содержание воды (%)	0,99	-	-	0,94	1,00	0,84	-	1,35	1,09	-	0,87	0,82	0,90	0,85	0,75
Содержание АФИ (мг/флакон)	9,97	-	10,34	10,33	10,18	-	-	10,18	-	-	10,26	-	10,82	10,82	10,52
Примеси (%)	1,24	-	1,23	1,08	1,22	-	-	1,25	-	-	1,36	-	1,33	1,26	1,06

	композиция 5			композиция 6			композиция 7				композиция 8		
	T0	1M	3M	T0	1M	3M	T0	1M	3M	5M	T0	1M	3M
Содержание воды (%)	2,63	2,51	-	2,42	2,56	-	1,8	3,2	1,7	1,7	5,2	4,7	5,1
Содержание АФИ (мг/флакон)	10,21	-	-	9,84	-	-	9,4	8,9	8,8	9,5	9,1	9,8	9,5
Примеси (%)	1,44	-	-	1,45	-	-	0,9	0,7	1,0	1,1	0,6	0,9	0,9

[00157] Пример 6: исследование стабильности композиции с радиоактивной меткой Фармацевтическую композицию 7 с радиоактивной меткой согласно изобретению получали в соответствии со способом, описанным в примере 4.

После разбавления стабилизирующим раствором композиция 7 с радиоактивной меткой содержала 20 мкг/мл DOTA-пептида (0,6 ГБк/мл), 100 мг/мл аскорбиновой кислоты, 0,6 мг/мл аргинина, 0,03% по массе полисорбата 80, и 0,05 мг/мл ДТРА. Процент поверхностно-активного вещества дан по массе относительно общей массы сухого вещества.

Стабильность композиции с радиоактивной меткой 7 исследовали при комнатной температуре. Общее массовое содержание примесей и массовое содержание двух основных примесей (А и В) в конце получения (Т0), через 1 день (1Д), 2 дня (2Д), 4 дня (4Д) и 7 дней (7Д) получали с помощью ВЭЖХ и суммировали в таблице 5 ниже:

Таблица 5:

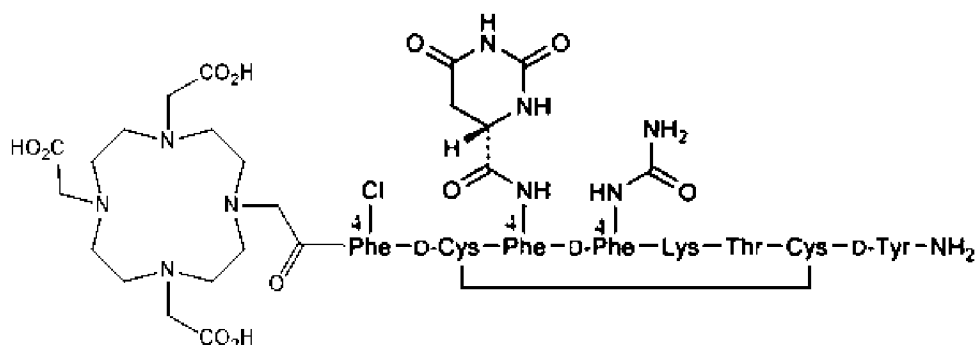
	Т0	1Д	2Д	4Д	7Д
Общее содержание примесей (%)	2,0	2,5	3,5	4,0	6,1
Примесь А (%)	<	<	0,3	0,3	0,6
Примесь В (%)	<	0,5	1,1	1,5	2,7

< : не обнаружено или % ниже предела квалификации

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

- DOTA-пептид формулы



или его соль,

- антиоксидант и

- объемобразующий агент.

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

- DOTA-пептид или его соль,

- антиоксидант,

- объемобразующий агент,

- буферный агент и

- поверхностно-активное вещество.

3. Композиция по п.1 или 2, в которой массовое отношение антиоксиданта к DOTA-пептиду составляет по меньшей мере 20, более предпочтительно от 20 до 60, преимущественно от 30 до 50.

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

- антиоксидант выбран из аскорбиновой кислоты или ее соли;

- объемобразующий агент выбран из аргинина и гистидина, 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 DOTA-пептид находится в солевой форме и присутствует в диапазоне от 0,10% до 3,00% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 0,50% до 2,50%, более предпочтительно от 1,00% до 2,00%.

7. Композиция по п.5 или 6, в которой антиоксидант присутствует в диапазоне от 40% до 70% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 45% до 65%, более предпочтительно от 50% до 60%.

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

9. Композиция по любому из пп.5-8, в которой объемобразующий агент

присутствует в диапазоне от 25% до 55% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно от 30% до 50%, более предпочтительно от 35% до 45%.

10. Композиция по п.9, в которой объемообразующий агент представляет собой основную аминокислоту, такую как аргинин, лизин или гистидин, и более предпочтительно аргинин.

11. Композиция по любому из пп.5-10, в которой поверхностно-активное вещество присутствует в диапазоне от 0,01% до 0,10% по массе относительно общей массы композиции, предпочтительно в диапазоне от 0,02% до 0,08%.

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

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

- ацетатную соль DOTA-пептида в диапазоне от 0,10% до 3,00% по массе,
- аскорбиновую кислоту в диапазоне от 40% до 70% по массе,
- аргинин в диапазоне от 25% до 55% по массе и
- полисорбат в диапазоне от 0,01% до 0,10% по массе,

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

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

15. Композиция по п.14, где указанная композиция содержит:

- DOTA-пептид в солевой форме,
- аскорбиновую кислоту,
- аргинин,
- полисорбат и
- воду для инъекций.

16. Композиция по любому из пп.14 или 15, в которой DOTA-пептид в солевой форме находится в концентрации от 0,1 до 2,0 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 0,25 до 1,75 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,5 до 1,5 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от 0,75 до 1,25 мг/мл.

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

18. Композиция по п.17, где указанная композиция содержит:

- DOTA-пептид, радиоактивно меченный $^{177}\text{Lu}^{3+}$,
- аскорбиновую кислоту и ее соль,
- аргинин,
- полисорбат,
- ДТРА и
- воду для инъекций.

19. Набор для получения радиофармацевтической композиции, причем указанный

набор содержит по меньшей мере подходящий контейнер, вмещающий композицию по любому из пп. 1-16, предпочтительно лиофилизированную композицию по любому из пп. 5-13.

20. Набор по п.19, причем указанный набор содержит:

первый флакон, вмещающий лиофилизированную композицию по любому из пп. 5-13, и

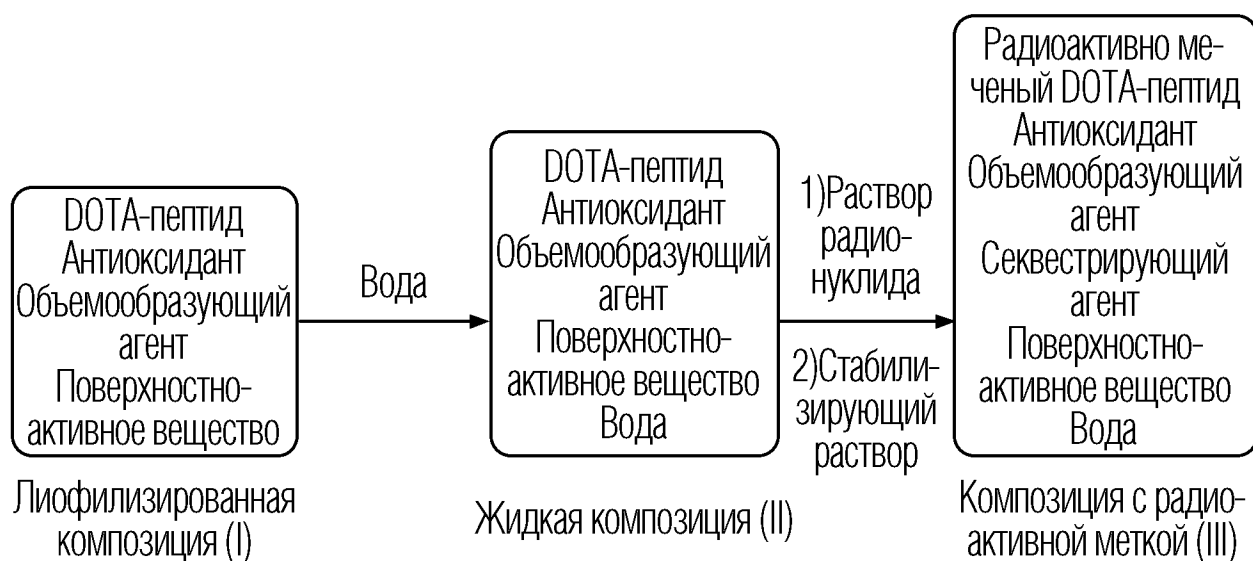
второй флакон, вмещающий стерильный стабилизирующий раствор, содержащий антиоксидант.

21. Набор по п.20, в котором стерильный стабилизирующий раствор содержит воду для инъекций, аскорбат натрия, ДТРА и полисорбат 80.

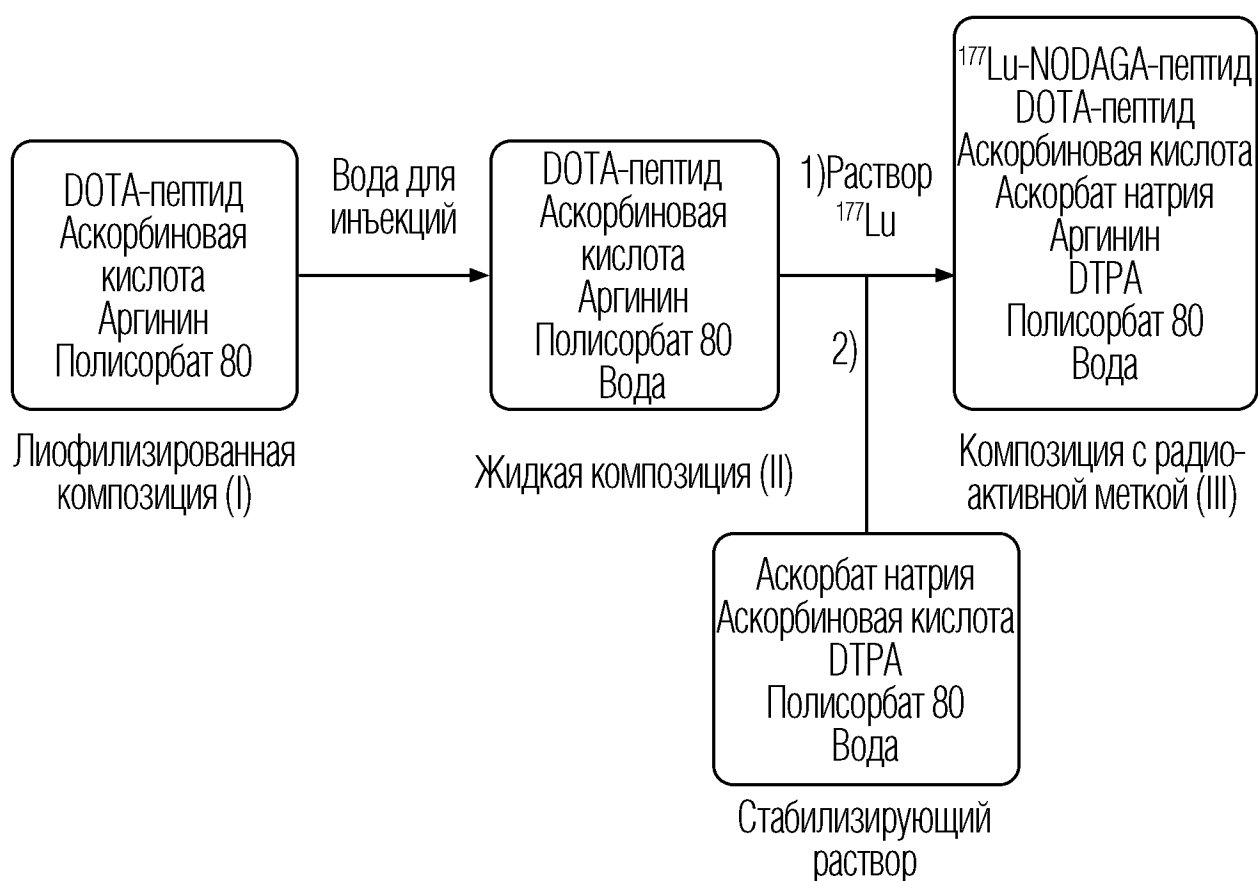
22. Композиция с радиоактивной меткой по любому из пп.17 или 18 для ее применения для лечения опухоли у млекопитающего, предпочтительно опухоли, положительной по рецептору SSTR2, такой как нейроэндокринные опухоли (NET) и, в частности гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (GEP NET), или опухоли простаты, груди, легкого, или лимфома.

23. Способ лечения опухолей, положительных по рецептору SSTR2, в организме человека, причем указанный способ включает введение указанному человеку эффективного количества композиции с радиоактивной меткой по любому из пп. 17 или 18.

По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2