

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040799**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.28

(21) Номер заявки
201700347

(22) Дата подачи заявки
2017.08.01

(51) Int. Cl. **A61K 38/07** (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО КУПИРОВАНИЯ ОСТРОГО И/ИЛИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 2016133329

(32) 2016.08.12

(33) RU

(43) 2018.03.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПИВИПИ ЛАБС ПТЕ. ЛТД. (SG)

(72) Изобретатель:
**Косоруков Вячеслав Станиславович,
Ржанинов Евгений Станиславович,
Коробов Николай Васильевич (RU)**

(74) Представитель:
Гольшко Н.Т. (RU)

(56) SASAKI Yusuke et al. D-Arg2 -
dermorphin tetrapeptide analogs: a potent and
long-lasting analgesic activity after subcutaneous
administration. Biochemical and biophysical research
communications, 1984, vol. 120, No. 1, pp. 214-218,
summary, таблица 1, с. 218, строки 4-8
RU-A-2013134411
RU-C2-2428204

(57) Изобретение относится к медицине и ветеринарии, в частности к средствам для эффективного купирования острого и хронического болевого синдрома и может быть использовано в экстремальной медицине и терапии острого и хронического болевого синдрома, в том числе и на поздних стадиях онкологических заболеваний. Заявлено средство для инъекционного и/или назального введения на основе тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH, для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома, которое содержит в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH и по меньшей мере одно вспомогательное вещество при следующем соотношении компонентов, мас. %: тетрапептид последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH - 0,01-0,5; вспомогательное вещество - до 100. Также заявлен способ применения этого средства для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома.

B1

040799

040799

B1

Область техники

Изобретение относится к медицине и ветеринарии, в частности к средствам для эффективного купирования острого и хронического болевого синдрома и может быть использовано в экстремальной медицине и терапии острого и хронического болевого синдрома, в том числе и на поздних стадиях онкологических заболеваний.

Предшествующий уровень техники

Классические подходы в купировании острой боли представлены терапией, основанной на поиске лигандов, взаимодействующих с опиоидными рецепторами (ОР) в организме человека. Выделяют три основные группы ОР - мю-, дельта- и каппа- рецепторы. Считается, что в основном за анальгезирующее действие отвечают мю-рецепторы, в то время, как дельта- и каппа- имеют различные физиологические проявления: анальгетическое, эйфорогенное, дисфорогенное, угнетение дыхания и т.д.

Часто у больных с генерализованной стадией онкологического заболевания наблюдается комбинация нескольких видов боли и причин, их вызвавших. Поэтому болевые ощущения достаточно разнообразны по клиническим проявлениям, но имеют и общие свойства - они постоянны и, как правило, носят прогрессирующий характер. У некоторых пациентов боль появляется в результате роста опухоли или является следствием распространения процесса на другие органы. В других случаях боль может возникнуть из-за осложнений противоопухолевого лечения. Около 3,5 млн больных ежедневно страдают от болей разной интенсивности. По статистическим данным, около 40% больных с промежуточными стадиями процесса и 60-87% с генерализацией заболевания испытывают боли в диапазоне от умеренных до сильных.

Для случаев незначительных или умеренных проявлений боли, как периодического, так и хронического характера применяются препараты первой и второй линии - ненаркотические препараты (неопиды), нестероидные противовоспалительные препараты или слабые опиаты (кодеин, дионин, трамал). Ненаркотические анальгетики не оказывают влияния на дыхательный центр, не вызывают эйфории и явлений физической и психической зависимости. Однако их анальгетическая активность проявляется, главным образом, при невралгических, мышечных, суставных болях, головной и зубной боли, а при сильной боли, связанной с травмами, полостными оперативными вмешательствами, злокачественными новообразованиями и т.п., они практически не эффективны. Другим нежелательным побочным действием этих препаратов является негативное влияние на желудочно-кишечный тракт, систему кроветворения, выводящую систему.

Со временем у онкологических больных наступает период, при котором такие сравнительно слабые препараты перестают оказывать выраженный эффект. В таких случаях применяют препараты на основе опиоидов. Группа низкомолекулярных наркотических анальгетиков (морфин и его производные) характеризуются сильным обезболивающим действием, что обеспечивает возможность их использования при травмах и заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда и другие). Несмотря на это данная группа обладает большим недостатком - они оказывают влияние на центральную нервную систему человека, проявляющееся в развитии эйфории, а при их повторяющемся применении возникает привыкание, наблюдаются синдромы психической и физической зависимости. Не секрет, что как раз это свойство и позволяет использовать их несознательными элементами в качестве наркотиков и ограничивает широкое применение препаратов правилами по обороту наркотических средств. Другим отрицательным фактором является достаточно узкий терапевтический диапазон применяемых доз. Опасность проявления негативных эффектов, таких как угнетение дыхания и сознания, могут приводить к тяжелым последствиям вплоть до летальных.

Поиск новых высокоэффективных анальгетиков является актуальной проблемой современной фармакологии, поскольку применяемые в терапии болевого синдрома обезболивающие препараты не имеют необходимого баланса по эффективности и безопасности.

Поиск пептидных анальгетических препаратов представляет интересную и перспективную проблему современной экспериментальной фармакологии. Являясь, по сути, квинтэссенцией природных эндогенных пептидов эта группа препаратов потенциально обладает высокой эффективностью и селективностью в отношении детерминации анальгетических и эйфорогенных активностей. Особенности химического строения из нескольких аминокислот не позволяет использовать пептидный препарат в качестве наркотика или производить его химические модификации с целью придать эйфорогенную активность.

Известно исследование различных пептидных субстанций на наличие анальгетической активности. В ряду эндогенных анальгетических пептидов можно назвать бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин, динорфин А. Однако в качестве лекарственных препаратов их использовать не удобно в силу их биохимических особенностей и большого размера молекул.

В 80-х годах 20 века был обнаружен природный пептид, имеющий аффинность к опиоидным рецепторам - дерморфин. Были исследованы различные варианты и модификации пептидов-производных дерморфина.

Известен гептапептид, обладающий анальгетической активностью, сочетающейся с терморегуляторной и/или с сосудодвигательной активностью и/или с влиянием на поведенческую реакцию испытуемого, и способ изменения физиологической активности дерморфина патент №2134121, выдан 10 августа

1999 г.], обладающий свойствами эндогенных анальгетиков.

Применение данного пептида обеспечивает изменение уровня анальгетической и терморегуляторной активности исходного дерморфина.

Однако уровень анальгетической активности дерморфина, который был изменен таким образом, также недостаточно высок.

В то же время согласно ранним исследованиям, посвященным данному вопросу было установлено, что минимальные требования для полной последовательности дерморфина в отношении его анальгетической активности были представлены N-концевым тетрапептидом, в котором обязательно присутствие D-Ala-остатка.[Montecucchi et al., 1981].

Кроме того, было показано, что D-Arg 2-дерморфин и его N-концевые тетрапептидные аналоги были устойчивы к пептидному расщеплению и обладают мощным антиноцицептивным действием [Sasaki et al., 1985]. Отмечалось, что тетрапептид H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-OH был наиболее устойчив к расщеплению.

Учитывая потенциальную важность подобного класса тетрапептидов для клинического применения, были поданы ряд заявок на изобретения JPS58213743 (A), опубликована 12.12.1983 и JPS6054400 (A), опубликована 28.03.1985.

Заявка JPS58213743 (A) касается возможности получения тетрапептидов, в частности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ и H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH и указана их потенциальная активность, связанная с опиоидными рецепторами.

В заявке JPS6054400 указано на анальгетическую активность тетрапептидов. В частности, указано на наличие выраженного анальгетического действия у тетрапептида Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ (более чем в 6 раз превышает активность морфина). Данный пептид вводился подкожно мышам на модели острой боли, при этом в качестве растворителя использовался раствор рингера. В том числе в заявке описана потенциальная возможность приготовления композиции для иного введения без приведения каких-либо примеров такой композиции.

Определенным недостатком указанных тетрапептидов явилось наличие определенной физической зависимости и развитие толерантности к ним, что препятствовало их дальнейшему продвижению в качестве лекарственного вещества на рынке [Chakiet al., 1988b]. Так системное введение тетрапептида Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ мышам вело к развитию толерантности к анальгетическому эффекту пептида [Chakiet al., 1990]. При хроническом подкожном введении указанного тетрапептида крысам также развивалась физическая зависимость, но при этом признаки развития зависимости были менее выражены, чем при развитии физической зависимости к морфину [Chakiet al., 1988]. Это объясняется схожим механизмом действия тетрапептидов и малых молекул морфиноподобных веществ.

Большая селективность заявляемых тетрапептидов к разным видам опиоидных рецепторов, а также близкий к природному метаболизм биохимических превращений интернализированных в клетку рецепторов, обеспечивает более мягкие эффекты развития толерантности и зависимости при применении их в терапевтических дозировках.

Одной из наиболее важных особенностей биологического действия пептидов H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ и H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH является отсутствие таких серьезных побочных эффектов, как влияние на ЦНС в виде нарушения сознания и развития эйфории, а также отсутствие влияния на дыхательный центр. Другой положительной особенностью заявляемых тетрапептидов можно назвать широкий терапевтический диапазон применения без развития выраженных побочных эффектов. Эти особенности позволяют использовать препараты на основе данных тетрапептидов в значительно более широких областях терапии вне стационаров, в полевых условиях или дома персоналом низкого уровня квалификации или самостоятельно пациентом.

Раскрытие изобретения

Таким образом задачей настоящего изобретения является разработка состава, методики и способа применения средства, содержащего в качестве действующего вещества тетрапептиды H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ и H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH, являющейся высокоактивным болеутоляющим средством для инъекционного, инфузионного и/или назального введения, предназначенного для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома и которое может длительное время храниться в виде раствора и эмульсии для непосредственного введения, а также в сухом порошкообразном виде, например в виде сухой распылки или лиофилизированном виде.

Поставленная задача решается тем, что предложено средство для инъекционного и/или назального введения на основе тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH, для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома, которое, содержит в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH, и по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, включающей, стабилизаторы, пролонгаторы, буферизирующие добавки, эмульгаторы-солубилизаторы, растворители, наполнители, консерванты и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению. Предложенная композиция содержит преимущественно следующее соотношение компонентов, мас. %: тетрапептид последовательности H-

Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH - 0,01-0,5, вспомогательные вещества до 100.

При этом в качестве стабилизатора композиция содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей, трилон Б, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, глицин, аргинин, гистидин, лизин или их физиологически приемлемые соли, например, такие как гидрохлорид, сульфат, ацетат, глутамат, аспарат и малеат.

В качестве пролонгатора - по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей, поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-60 кДа, декстран с молекулярной массой 10-100 кДа, например, полиглюкин или реополиглюкин, поливиниловый спирт, натрий карбоксиметилцеллюлозу.

В качестве буферизирующей добавки - по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей натрия хлорид, натрия/калия гидро-и/или дигидрофосфат, натрия или аммония ацетат.

В качестве эмульгатора-солюбилизатора - по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей соевый лецитин для инъекций, полисорбат-20, полисорбат-60, полисорбат-80, спан-20, спан-40, спан-60, спан-85, додецилсульфат натрия.

В качестве растворителя - по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей, воду для инъекций, стерильный физраствор, масло оливковое, масло персиковое, масло подсолнечное.

В качестве наполнителя - по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей, сорбит, манит, маннитол, ксилит, лактозу, сахарозу, декстрозу, сополимер молочной и гликолевых кислот.

В качестве консерванта - по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей, хлорбутанолгидрат, спирт этиловый, спирт бензиловый, фенол, метакрезол, хлоркрезол, кислоту бензойную, кислоту сорбиновую, мертиолат, нипагин, нипазол, бензалкония хлорид или бромид, бензэтония хлорид, цетилпиридиния хлорид, диметилдодецилбензиламмония хлорид, метилпарабен, пропилпарабен.

Предлагаемое средство для инъекционного введения может быть выполнено в виде сухого порошка, раствора для внутримышечного или внутривенного введения, подкожного или внутрикожного введения, или раствора для инфузии.

Предлагаемое средство для назального введения может быть выполнено в виде сухого порошка, эмульсии, жидкого раствора.

Предлагаемое средство в жидкой форме должно иметь pH от 4 до 8. Предпочтительно 4,5-5,5.

Сущность изобретения заключается в том, что, как было экспериментально установлено, добавление к тетрапептиду последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH одного из перечисленных выше вспомогательных веществ позволяет улучшить биологическую биодоступность препарата, снизить развитие нежелательных эффектов, выражаемых в расстройстве функций центральной нервной системы и нарушении дыхания, развитию толерантности к проводимому лечению и получить более выраженный фармакологический результат.

Таким образом, разработанное средство позволяет применять его в лекарственной терапии для лечения или предупреждения острой или хронической боли, облегчении введения необходимой терапевтической дозы и обеспечения точности дозирования необходимой терапевтической дозы.

Помимо перечисленных выше терапевтических преимуществ, предлагаемое средство обладает стабильностью при комнатной температуре, длительным сроком хранения (по меньшей мере 2 года).

Нами были экспериментально подобраны и исследованы составы для инъекционного и/или назального применения для предупреждения и/или лечения острой и хронической боли различного генеза содержащие следующие компоненты.

Жидкая лекарственная форма для инъекционного введения

	Диапазон, масс%
Буфер	0,01-0,2
Наполнитель	0-6
Стабилизатор	0-4
Субстанция тетрапептида	0,01-0,5
Растворитель	До 100

Диапазон pH 4-8. Данная форма имеет срок хранения 2 года в условиях +4-8°C.

Порошкообразная форма (состав после разбавления растворителем до 1 мл)

	Диапазон, мг/мл
Буфер	0,01-0,2
Наполнитель	0-6
Пролонгатор	0-8
Стабилизатор	0-4
Субстанция тетрапептида	0,01-0,5

Диапазон pH 4-8 после растворения. Данная форма имеет срок хранения более 2 лет в условиях +4-18°C.

Для назальной формы используется жидкая композиция с добавлением консервантов.

	Диапазон, масс%
Буфер	0,01-0,2
Наполнитель	0-1,5
стабилизатор	0-1,5
Субстанция тетрапептида	0,01-0,5
Консервант	0-0,5
Растворитель	До 100

Диапазон pH 4-8.

Составы могут применяться при следующих заболеваниях, которые сопровождаются болями острого и хронического характера:

Онкология.

Боли при онкологических заболеваниях, как правило 3-4 стадии или в режиме хосписа.

Ожоги различного генеза.

Травматические и хирургические боли.

Травмы, постоперационное назначение анальгетиков, применение при экстремальной медицине.

Роды.

Кардиология.

Средство может применяться при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии - то есть состояниях, сопровождающихся сильными болевыми ощущениями. В связи с тем, что кардиологические заболевания являются одними из самых распространенных, то потребность в такой обезболивающей терапии возникает достаточно часто.

Ветеринария.

Средство может использоваться при операционном и постоперационном применении для обезболивания домашних и сельскохозяйственных животных, для терапии боли у лошадей при травмах, операциях стерилизации и искусственного осеменения и др.

Частным случаем заявленного средства являются следующие возможные составы, разработанные нами экспериментально, средства для инъекционного и/или назального применения для предупреждения и/или лечения острой и хронической боли различного генеза содержащие следующие компоненты.

Жидкая лекарственная форма для инъекционного введения

	Диапазон, масс%
Ацетат натрия	0,01-0,2
Натрий хлор	0-1
Маннитол	0-6
Глицин	0-4
Субстанция тетрапептида	0,1-0,5
Вода для инъекций	До 100

Диапазон pH 4-8. Данная форма имеет срок хранения 2 года в условиях +4-8°C.

Порошкообразная форма (состав после разбавления водой для инъекций до 1 мл)

	Диапазон, мг/мл
Ацетат натрия	0,01-0,2
Маннитол	0-6
Поливинилпирролидонсреднемолекулярный	0-8
Глицин	0-4
Субстанция тетрапептида	0,1-0,5

Диапазон pH 4-8 после растворения. Данная форма имеет срок хранения более 2 лет в условиях +4-18°C.

Для назальной формы используется жидкая композиция с добавлением консервантов.

	Диапазон, масс%
Ацетат натрия	0,01-0,2
Натрий хлор	0-1
Маннитол	0-1,5
Глицин	0-1,5
Метакрезол	0-0,5
Субстанция тетрапептида	0,05-0,5
Вода для инъекций	До 100

Диапазон pH 4-8.

Также предложен способ приготовления средства для инъекционного и/или назального введения на основе тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH, для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома путем смешивания тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH с по меньшей мере одним соответствующим вспомогательным веществом, и при необходимости, стерилизацию средства; розлив раствора в ампулы, флаконы или контейнеры для инфузионных растворов; сушку растворов в сублимационной установке; запайку ампул или укупорку флаконов с готовой продукцией.

Также предложен способ предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома, включающий введение указанного выше средства для инъекционного и/или назального введения на основе тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH в терапевтически эффективной дозе.

В зависимости от особенностей конкретного клинического случая и физиологических параметров пациента вводят инъекционно, преимущественно подкожно или внутривенно или интраназально 0,5-10 мг стерильного раствора средства. Перед применением средства в порошкообразной форме его разводят водой для инъекции в количестве 1-2 мл.

Краткое описание

Примеры осуществления изобретения.

Для лучшего понимания изобретения ниже приведены примеры конкретного получения предложенных лекарственных форм, приведены возможные составы каждого вида средства формы и описание свойств полученного препарата

Пример 1. Получение пептидов.

Пептиды H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ и H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH были синтезированы на автоматическом пептидном синтезаторе AapptecFocus XC III твердофазным методом по Fmoc-протоколу на полимерном носителе Rink на основе полистирольной матрицы с использованием DEPCDI/HOBt метода активации аминокислот. Пептиды отщепляли от полимера и деблокировали смесью TFA:m-crezole. Очистку пептидной субстанции проводили с помощью обращенно-фазовой HPLC (колонка Sigma-AldrichCo. LLC SUPELCO Ascentis C18 HPLC, 10×250 мм) в градиенте ацетонитрила. Идентичность пептидов была определена посредством исследования методом масс-спектрометрии (MALDI). Чистота полученного продукта составляет 98%.

Также пептиды можно синтезировать методом, описанным в заявках JPS58213743 (A) и JPS6054400 (A) или любыми другими методами синтеза пептидов в жидкой фазе и на твердом носителе.

Пример 2. Получение сухого стерильного порошка для инъекций.

Для получения стабильной инъекционной лекарственной формы тетрапептидов последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ и H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH методом сухой распылки в асептических условиях готовят тритурации из стерильных тетра пептида и вспомогательных веществ. В качестве наполнителя в композиции для получения сухой распылки могут быть использованы вышеперечисленные сорбит, маннит, маннитол, ксилит, лактоза, сахароза, декстроза, сополимер D, L-молочной и гликолевых кислот; вещества, оказывающие стабилизирующий эффект на молекулу тетрапептида (глицин, аргинин, гистидин, лизин или их физиологически приемлемые соли) и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Конкретная фармацевтическая композиция была выполнена в твердой стерильной форме, в виде сухого порошка. Препарат по внешнему виду представляет собой аморфный порошок или пористую массу белого с желтоватым оттенком или желтого цвета в ампуле или флаконе.

В ампуле или флаконе содержится следующий состав после разбавления водой для инъекций до 1 мл в (мг/мл):

ацетат натрия 0,4 мг;
маннитол 5 мг;
глицин 5 мг;
тетрапептид 1,5 мг;
рН до 4,7.

Как указано выше при употреблении содержимое ампулы или флакона растворяют в 1-2 мл воды для инъекций.

Данная форма имеет срок хранения более 2 лет в условиях +4-18°C.

Пример 3. Получение инъекционного водного раствора.

Для приготовления стабильного инъекционного раствора в воде для инъекций сначала растворяют вспомогательные вещества из групп пролонгаторов, стабилизаторов и др. В качестве пролонгаторов в композиции для инъекционного водного раствора могут быть использованы поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-60 кДа, декстран с молекулярной массой 10-100 кДа (полиглюкин или реополиглюкин), поливиниловый спирт, натрий карбоксиметилцеллюлоза. В качестве стабилизаторов в композиции для инъекционного водного раствора могут быть использованы трилон Б, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, глицин, аргинин, гистидин, лизин или их физиологически приемлемые соли (гидрохлорид, сульфат, ацетат, глутамат, аспарат и малеат). Затем в полученном растворе вспомога-

тельных веществ растворяют заявляемый тетрапептид. Полученный раствор стерилизуют методом мембранной фильтрации в асептических условиях, пропуская через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы или флаконы в атмосфере инертного газа, осуществляют запайку ампул или укупорку и обкатку флаконов с готовой продукцией.

Конкретная фармацевтическая композиция выполнена в жидкой форме, по внешнему виду представляет собой прозрачную жидкость, расфасованную в ампулы или флаконы. В одной ампуле/флаконе содержится тетрапептид Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или -Тур-D-Arg-Phe-Sar-OH.

В ампуле или флаконе содержится следующий состав в мас. %:

ацетат натрия - 0,04;
натрий хлор - 0,5;
маннитол - 0,5;
глицин - 0,5;
пептид - 0,15;
вода для инъекций - до 100;
рН до 4,7.

Полученный препарат готов для непосредственных инъекций.

Данная форма имеет срок хранения 2 года в условиях +4-8°C.

Пример 4. Получение раствора для назального введения.

Для приготовления стабильного инъекционного раствора в воде для инъекций сначала растворяют вспомогательные вещества из групп пролонгаторов, стабилизаторов и др. В качестве пролонгаторов в композиции для инъекционного водного раствора могут быть использованы поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-60 кДа, декстран с молекулярной массой 10-100 кДа (полиглюкин или реополиглюкин), поливиниловый спирт, натрий карбоксиметилцеллюлоза. В качестве стабилизаторов в композиции для инъекционного водного раствора могут быть использованы трилон Б, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, глицин, аргинин, гистидин, лизин или их физиологически приемлемые соли (гидрохлорид, сульфат, ацетат, глутамат, аспартат и малеат). Для увеличения антимикробной стабильности препарата в состав композиции может быть включен один из вышеперечисленных консервантов. Затем в полученном растворе вспомогательных веществ растворяют заявляемый тетрапептид.

Полученный раствор стерилизуют методом мембранной фильтрации в асептических условиях, пропуская через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в полимерные или стеклянные флаконы в атмосфере инертного газа, осуществляют укупорку флаконов с готовой продукцией.

Конкретная фармацевтическая композиция выполнена в жидкой форме, по внешнему виду представляет собой прозрачную жидкость, расфасованную в флаконы с капельной или спреевой насадкой.

В ампуле или флаконе содержится следующий состав в мас. %:

ацетат натрия - 0,04;
натрий хлор - 0,5;
маннитол - 0,5;
глицин - 0,5;
тетрапептид - 0,15;
метакрезол - 0,1;
вода для инъекций - до 100;
рН до 4,7.

Данная форма имеет срок хранения 1 год в условиях +4-8°C.

Пример 5. Получение лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций.

Для получения стабильного при хранении и хорошо растворимого лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций применяют вспомогательные формообразующие вещества из групп наполнителей, стабилизаторов, буферизирующих добавок, пролонгаторов.

Фармацевтическая композиция на основе тетрапептидов может быть получена любым известным способом лиофилизации. Один из таких способов включает следующие стадии.

1. Приготовление раствора для розлива.

Растворение заявляемого тетрапептида в воде для инъекций.

Добавление вспомогательных веществ.

2. Стерилизующая фильтрация, которая включает предварительную и стерилизующую фильтрацию на последовательно установленных фильтрах с диаметром пор 0,5 и 0,22 мкм.

3. Асептический розлив раствора в ампулы или флаконы.

4. Сублимационная сушка раствора в сублимационной установке. Кассеты помещают в установку для сублимационной сушки и замораживают в течение 4 ч до температуры (-45)°C. Сушку проводят при остаточном давлении от 100 до 120 мкм рт.ст. в течение 48 ч.

5. Запайка ампул, укупорка и закатка флаконов с готовым продуктом.

6. Упаковка и маркировка.

Фармацевтическая композиция выполнена в стерильной твердой форме, по внешнему виду представляет собой аморфный порошок или рыхлую таблетку в ампуле или флаконе.

В ампуле или флаконе содержится следующий состав после разбавления водой для инъекций до 1 мл (в мг/мл):

ацетат натрия - 0,4 мг;
маннитол - 5 мг;
глицин - 5 мг;
тетрапептид - 1,5 мг;
рН до 4,7.

Как указано выше при употреблении содержимое ампулы или флакона растворяют в 1-2 мл воды для инъекций.

Пример 6. Влияние разработанного средства на периферическую опиоидную активность на примере тетрапептида Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ на модели *in vivo*.

Влияние оценивали по способности угнетать вызванные электрической стимуляцией сокращения изолированных органов - подвздошной кишки морских свинок (ПКМС). Работу проводили на специальной установке для тестирования опиоидной активности веществ на модели подвздошной кишки морских свинок. ПКМС, взятую от нелинейных животных, помещали в сосуд объемом 10 мл с введенными электродами, содержащий раствор Кребса при температуре 34°C в водяной термостатируемой бане (НОЕCHST Organbad, Германия) термостат для поддержания постоянной температуры в рабочих ячейках. Нижний конец органа неподвижно крепили в сосуде у дна. Верхний конец крепили лигатурой к датчику регистрации усилия (датчики изометрической регистрации К-30, "HugoSachsElektronik KG", Германия). Начальное натяжение органов составляло 1 г. Раствор с помещенными в него сегментами кишки постоянно аэрировали. Препараты ПКМС уравнивали в растворе Кребса в течение часа.

С помощью пластинчатых электродов ПКМС стимулировали электрическим раздражением сериями из четырех прямоугольных импульсов каждый длительностью 0,5 мс с межимпульсным промежутком 1,5 мс и интервалами между сериями 7,5 с при напряжении 80 В с использованием генератора электрических импульсов (тип 215/I, HugoSachsElektronik, Германия). Регистрацию сокращений осуществляли в изометрическом режиме с помощью датчиков К30 через двухканальные усилители на самописце МС 6601 ("Watanabe", Япония).

Исследуемое средство вводили в раствор, омывающий органы в объеме от 5 до 15 мкл, в конечных концентрациях 1×10^{-9} - 1×10^{-6} М. Каждое последующее введение средства производили через 1 мин после предыдущей дозы, без предварительного отмывания органов по кумулятивному принципу. На основании полученных данных строили кривые зависимости доза-эффект для морфина и тестируемого средства. Активность веществ выражали показателем рD₂ (численно равен отрицательному десятичному логарифму концентрации вещества, вызывающей 50% эффект от максимального значения).

Исследование опиоидной активности средства на основе пептида проводили в сравнении со стандартным раствором морфина. В процессе эксперимента учитывалось изменение амплитуды сокращений ПКМС. В работе использовали параллельное исследование на 4-х ячейках с ПКМС для каждого препарата.

Согласно приведенным в табл. 1 данным ЕС₅₀ морфина составляет $3,26 \times 10^{-7}$ М, а показатель рD₂ - 6,48. Для средства на основе исследуемого пептида ЕС₅₀ составила $2,37 \times 10^{-7}$ М, а рD₂ - 6,62.

Средство превосходит морфин по эффективности и активности при воздействии на опиоидные рецепторы, локализованные на ПКМС.

Таблица 1. Зависимость степени угнетения амплитудных движений ПКМС в зависимости от концентрации ТП1, ТП2 или морфина

Концентрация в-ва, моль/л	Пептид структуры-1, средние значения		Пептид структуры-2, средние значения		морфин, средние значения	
	амплит. мм	угнет.%	амплит. мм	угнет.%	амплит. мм	угнет.%
0,0E+00	38,7	0,0	38,2	0,0	39,5	0,0
1,0E-09	38,7	0,0	38,2	0,0	39,5	0,0
4,0E-09	38,7	0,0	38,2	0,0	39,5	0,0
1,4E-08	36,0	7,0	35,3	7,6	36,0	8,7
4,4E-08	30,3	22,9	29,7	22,2	29,0	25,8
1,4E-07	23,0	41,1	22,0	42,4	23,8	39,2
4,4E-07	15,7	61,1	15,2	60,2	18,0	55,0
1,4E-06	9,3	76,6	8,6	77,5	13,0	68,2

Угнетающее действие морфина и средства на основе исследуемого пептида на вызванные электрическим раздражением сокращения ПКМС предупреждались предварительным введением в омывающий раствор антагониста опиоидных рецепторов налоксона в концентрации 10^{-6} М.

Пример 7. Сравнительное изучение анальгетической активности средства (в виде инъекционной формы по примеру 3) на основе тетрапептида Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ в сравнении с раствором морфи-

на в равных молярных концентрациях in-vivo проводили методами "TailFlick" и "HotPlate" на модели крыс.

Были исследованы 2 дозы средства - 0,1 и 5 мг/кг. В качестве контрольного вещества использовали морфин в дозах 5 и 15 мг/кг.

В опытную и контрольную группу крыс брали из одной партии, примерно одинакового веса около 160 г.

Пептид и морфин вводили шприцом внутривентриально в одинаковых весовых количествах лабораторным животным опытной и контрольной групп, соответственно. Введение вещества осуществляли в растворенном в воде для инъекций виде, так чтобы общий объем введенного раствора не превышал 0,5 мл. Измерение начинали через 15 мин после введения вещества.

Оба теста проводили попарно и последовательно друг за другом. Сначала каждое животное тестировалось до введения веществ, затем через 15 мин после введения. Вещества вводили внутривентриально в 0,5 мл физиологического раствора отдельно по группам "морфин", "пептид".

Тест "TailFlick" основан на спинномозговом рефлексе отдергивания хвоста крысы при раздражении его высокой температурой.

Исследование проводили на аппарате для TailFlick немецкого производства. Аппарат представляет собой фиксатор для животного с желобом для хвоста. Над желобом установлена лампа накаливания с фокусирующей линзой. Лампа включается нажатием кнопки, а выключается при отдергивании хвоста животным. Аппарат замеряет время нажатия кнопки и фиксирует его на дисплее и отпечатывает на бумажной ленте. При введении веществ, вызывающих анальгетический эффект время до отдергивания хвоста, увеличивается. Так как животные различаются по индивидуальной болевой чувствительности, то на каждом животном делают два замера - до и после введения вещества. Пороговым значением полной анальгезии считается время воздействия дольше 10 с (начинают разрушаться ткани хвоста). Исследование проводили на крысах-самцах весом 160-180 г по 6 животных на каждую дозу.

Тест "HotPlate" основан на рефлексе лизания лапок при попадании животного на горячую поверхность. Прибор представляет собой металлическую поверхность диаметром 30 см температура которой регулируется программно. Площадка закрывается прозрачной загородкой высотой 40 см. Температура металлической площадки выставляется равной 52°C. При помещении животного на площадку замеряют время до момента, когда животное полизает лапки. При введении анальгетиков время до полизывания лапок увеличивается.

Исследования показали наличие выраженной анальгетической активности у заявляемого средства по сравнению с контрольными животными, получавших плацебо и препарат сравнения морфин. Эффект полной анальгезии был обнаружен при дозе пептидного анальгетика 5 мг/кг. Эффективность анальгезии у заявляемого средства в дозе 0,1 мг/кг соответствует таковой для 5 мг/кг морфина. Проведенные работы подтверждают полученные данные о значительно более высокой активности средства в сравнении с морфином ориентировочно в 10-20 раз.

Пример 8. Исследование влияния средства для инъекций на основе тетрапептида (по примеру 2) Н-Туг-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ на поведенческие реакции животных, исследование токсичности больших доз в тесте "Открытое поле" и тесте на удержание равновесия на горизонтальном стержне.

Целью эксперимента было выявление примерной эффективной дозы вещества, влияющего на поведенческие показатели животного. Вследствие этого было исследовано по несколько животных после введения различных доз препарата.

Исследованные дозы и пути введения:

- 1 - контроль без инъекции;
- 2 - инъекция 300 мкл физиологического раствора (стресс-контроль);
- 3 - средство 0,5 мг/кг (EC₅₀ по анальгетическому эффекту);
- 4 - средство 1,5 мг/кг;
- 5 - средство 5 мг/кг;
- 6 - средство 10 мг/кг (20 EC₅₀ доз по анальгетическому эффекту);
- 7 - средство 20 мг/кг (40 EC₅₀ доз по анальгетическому эффекту);
- 8 - средство 100 мг/кг (200 EC₅₀ доз по анальгетическому эффекту)%;
- 9 - морфин 120 мг/кг (20 EC₅₀ доз по анальгетическому эффекту).

В опытную и контрольную группу мышей-самцов брали из одной партии, примерно одинакового веса (22-24 г).

Вещества вводили шприцом внутривентриально в одинаковых весовых количествах лабораторным животным опытных и контрольных групп, соответственно. Введение вещества осуществляли в растворенном в воде для инъекций лекарственной форме так, чтобы общий объем введенного раствора не превышал 0,5 мл. Измерение начинали через 15 мин после введения вещества.

Через 15 мин после укола в брюшную стенку без введения вещества, введения физиологического раствора, раствора морфина или изучаемого пептида, или без каких-либо воздействий проводилось последовательное проведение тестирования в следующем порядке.

Тест "Открытое поле".

На круглую не ярко освещенную арену выпускали животное. Пол расчерчен на квадраты со стороной 10 см. Пересечение стороны квадрата животным при движении - это условная единица, с помощью которой измеряют локомоторную активность мышей. Движение мыши в центре арены и на периферии регистрируются отдельно. Регистрировали число вставаний на задние лапки "стойки" и заглядывания в отверстия в полу "норки". Наблюдение вели визуально с одновременным вводом данных в компьютер через клавиатуру (полуавтоматическая регистрация).

Тест на удержание равновесия на горизонтальном стержне.

Животные помещали на деревянный стержень диаметром 2 см и длиной 40 см, расположенный горизонтально на высоте не менее 60 см. Регистрируется время удержания равновесия на стержне.

Обработку результатов проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Как показали исследования, большие дозы средство не приводят к значительной потере ориентации животных или к снижению поведенческой активности. Даже в дозе 100 мг/кг средство мыши продолжали активно передвигаться по полу, хотя и несколько сниженной активностью (на 20-25% при дозе 20-100 мг/кг). На 20-30% происходит снижение исследовательской активности (показатель "стойка-норка").

В эксперименте не была достигнута доза, вызывающая токсический эффект. Даже в дозе 100 мг/кг животные продолжают активно двигаться, дыхание не нарушается, сердцебиение сохраняется стабильным.

Надо заметить, что при введении контрольного вещества морфина (20 EC₅₀ доз) двигательная активность становится значительно сниженной на 50-70%.

В тесте на сохранении равновесия на горизонтальном стержне не выявлено значительных различий между опытными и контрольными особями. Опытные животные хорошо держатся на стержне. Некоторым отличием опытных животных от контроля можно считать их сниженную активность при горизонтальном перемещении по жердочке на 10-20% для высоких доз средство 20-100 мг/кг.

Таким образом средство в предложенной лекарственной форме незначительно влияет на поведенческие характеристики животных.

Применение препарата в дозах 200 EC₅₀ не приводит к токсическим эффектам.

Приведенные примеры демонстрируют, что препарат тетрапептида H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ обладает анальгетической активностью, значительно превосходящей морфин. При этом в отличие от морфина H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ не вызывает токсических эффектов и выраженных психофизиологических и поведенческих расстройств.

При выполнении условий, обеспечивающих стабильность пептида при хранении, его анальгетическая активность в десятки раз превышает таковую у морфина. Важным выводом является широкий терапевтический диапазон по данному способу, который превышает 200 терапевтических доз. Это означает, что данный препарат не имеет выраженной опасности передозировки и позволяет с высокой безопасностью назначать дозы препарата, соответствующие остроте болевого синдрома.

Методом экстраполяции было определено, что рекомендуемой дозой для человека будет диапазон 0,5-10 мг/доза в зависимости от конкретного случая болевого синдрома.

Те же самые результаты получены и для средства на основе H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH.

Пример 9. Клиническое применение.

Применение прототипа препарата у больных в режиме информационного согласия. Прототип препарата применялся в тех случаях, когда больному было показано лечение обезболивающими препаратами группы морфина (3-я стадия по системе ВОЗ), но по тем или иным причинам препарата в доступности не было. При появлении штатного морфинового препарата терапию экспериментальным прототипом препарата прекращали.

Опираясь на данные экстраполяции дозировок для человека применяли 0,7-3 мг активного тетрапептида в разовой дозе при подкожном введении под наблюдением специалиста. Препарат был расфасован в лиофильной форме по 3 мг на ампулу и перед применением растворяли в 1-3 мл воды для инъекций.

Регистрировали следующие параметры.

Время наступления эффекта обезболивания, длительность эффекта.

Динамика болевого синдрома по цифровой шкале 0-10: 0 - отсутствие боли, 10 - невыносимая боль. Больной регулярно отмечает на шкале интенсивность боли на фоне лечения для оценки обезболивающего эффекта. Отдельно отмечалась интенсивность болевого синдрома до приема экспериментального прототипа препарата и во время приема.

Физическая активность больного. Измеряли в баллах: 1 - нормальная активность, 2 - активность снижена; больной способен самостоятельно посещать врача, 3 - постельный режим менее 50% дневного времени, 4 - постельный режим более 50% дневного времени, 5 - полный постельный режим.

Субъективные ощущения больного - изменение восприятия, настроение, наличие/отсутствие эйфории/дисфории, неприятные ощущения в теле, ЖКТ.

В основном проводилось исследование больных с типами боли соответствующих соматической и внутренней, хотя часто точно систематизировать тип боли не представляется возможным.

Пациент 1. Мужчина 48 лет.

Рак поджелудочной железы IV стадия, метастазы. Боли 6-9 по шкале. Назначены наркотические анальгетики.

Примененная доза 3 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии 5 дней.

Время развития эффекта обезболивания 10-15 мин.

Субъективные ощущения: при первых инъекциях ощущается очень легкий дисфорический эффект в течение 10-15 мин, затем эффект проходит. Нарушений сознания, активности не выявлено. Больной самостоятельно ухаживает за собой.

Степень обезболивания - до 1-3 по шкале. Длительность обезболивающего эффекта - 8-12 ч.

Пациент 2. Женщина 72 года.

Рак толстой кишки IV стадия, метастазы. Боли не прекращаются, больная кричит от боли, ухаживать за собой не в состоянии, нормально поддерживать разговор не в состоянии, практически не спит.

Примененная доза 3 мг 2 раза в первые сутки, затем снижено до 1,5 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии 4 дня.

Время развития эффекта обезболивания 10-15 мин.

Субъективные ощущения: интенсивность боли значительно снижена, восстановилась способность к общению, больная поддерживает разговор, смогла встать и ходить, нормально спала ночью. Негативных эффектов не выявлено.

Степень обезболивания - до 2-3 по шкале.

Длительность обезболивающего эффекта - 6-12 ч.

Пациент 3. Женщина 56 лет.

Рак толстой кишки IV стадия, метастазы. Боли 7-10 по шкале. Назначены наркотические анальгетики.

Примененная доза 1,5 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии 4 дня.

Время развития эффекта обезболивания 10-15 мин.

Субъективные ощущения: интенсивность боли значительно снижена, больная поддерживает разговор, смогла встать и ходить. Негативных эффектов не выявлено.

Степень обезболивания - до 1-3 по шкале.

Длительность обезболивающего эффекта - 8-10 ч.

Пациент 4. Женщина 61 год.

Рак молочной железы IV стадия, метастазы. Боли 7-10 по шкале. Назначены наркотические анальгетики.

Примененная доза 1,5 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии 5 дней.

Время развития эффекта обезболивания 10-20 мин.

Субъективные ощущения: эйфории и дисфории нет, интенсивность боли значительно снижена, больная поддерживает разговор. Негативных эффектов не выявлено.

Степень обезболивания - до 1-3 по шкале.

Длительность обезболивающего эффекта - 8-10 ч.

Пациент 5. Женщина 53 года.

Рак молочной железы IV стадия, метастазы. Боли 7-8 по шкале. Назначены наркотические анальгетики.

Примененная доза 0,7 мг 2 раза в 1-3 сутки, 1 мг в 4-6 сутки. Длительность терапии 6 дней.

Время развития эффекта обезболивания 10-15 мин.

Субъективные ощущения: эйфории и дисфории нет, интенсивность боли значительно снижена, больная поддерживает разговор. Негативных эффектов не выявлено.

Степень обезболивания - до 1-3 по шкале.

Длительность обезболивающего эффекта - 8-10 ч.

Пациент 6. Женщина 64 года.

Компрессионный перелом позвонка в поясничной области. Боли 7-8 по шкале. Передвигаться самостоятельно не может.

Примененная доза 1,5 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии 2 дня.

Время развития эффекта обезболивания 10-15 мин.

Субъективные ощущения: эйфории и дисфории нет, интенсивность боли значительно снижена, больная смогла переехать в другой город для продолжения лечения. Негативных эффектов не выявлено.

Степень обезболивания - до 1-3 по шкале.

Длительность обезболивающего эффекта - 8-12 ч.

Общим для всех приведенных случаев можно считать подтвержденное отсутствие негативных реакций в виде нарушения сознания, эйфории/дисфории, проблем с ЖКТ, не обнаружено признаков угнетения дыхания, нарушения сердцебиения. Страдающие от сильных болей пациенты после применения прототипа препарата смогли нормально вести общение с родными.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для инъекционного введения на основе тетрапептида последовательности Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или Н-Тур-D-Arg-Phe-Sar-ОН для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома, которое в жидкой форме содержит в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество тетрапептида последовательности Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или Н-Тур-D-Arg-Phe-Sar-ОН и вспомогательные вещества при следующем соотношении компонентов, мас. %:

тетрапептид последовательности Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или Н-Тур-D-Arg-Phe-Sar-ОН - 0,01-0,5;
буферирующая добавка - 0,01-0,2;
растворитель - до 100,
при этом средство должно иметь рН от 4 до 8.

2. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве вспомогательных веществ дополнительно содержит в мас. %:

наполнитель - 0-6;
стабилизатор - 0-4.

3. Средство по п.2, отличающееся тем, что в качестве стабилизатора содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей трилон Б, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, глицин, аргинин, гистидин, лизин или их физиологически приемлемые соли, например, такие как гидрохлорид, сульфат, ацетат, глутамат, аспарат и малеат.

4. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве буферирующей добавки содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей натрия хлорид, натрия/калия гидро- и/или дигидрофосфат, натрия или аммония ацетат.

5. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве растворителя содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей воду для инъекций, стерильный физраствор, масло оливковое, масло персиковое, масло подсолнечное.

6. Средство по п.2, отличающееся тем, что в качестве наполнителя содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей сорбит, манит, маннитол, ксилит, лактозу, сахарозу, декстрозу, сополимер молочной и гликолевых кислот.

7. Средство по пп.1-6, отличающееся тем, что средство может быть выполнено в жидкой лекарственной форме в виде раствора для внутримышечного или внутривенного, подкожного или внутрикожного введения, или раствора для инфузии.

8. Средство по п.7, отличающееся тем, что его рН предпочтительно составляет 4,5-5,5.

9. Средство по п.8, отличающееся тем, что раствор для инъекционного введения предпочтительно содержит в мас. %:

ацетат натрия - 0,04;
натрий хлор - 0,5;
маннитол - 0,5;
глицин - 0,5;
пептид - 0,15;
вода для инъекций - до 100;
рН до 4,7.

10. Средство для инъекционного введения на основе тетрапептида последовательности Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или Н-Тур-D-Arg-Phe-Sar-ОН для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома, которое имеет порошковую лекарственную форму и содержит в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество тетрапептида последовательности Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или Н-Тур-D-Arg-Phe-Sar-ОН и вспомогательные вещества, которые после разбавления растворителем до 1 мл в мг/мл находятся в следующем соотношении компонентов, мас. %:

тетрапептид последовательности Н-Тур-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или Н-Тур-D-Arg-Phe-Sar-ОН - 0,01-0,5;
буферирующая добавка - 0,01-0,2.

11. Средство по п.10, отличающееся тем, что в качестве вспомогательных веществ дополнительно содержит в мас. %:

наполнитель 0-6;
пролонгатор 0-8;
стабилизатор 0-4.

12. Средство по п.11, отличающееся тем, что в качестве пролонгатора используется по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей поливинилпирролидон с молекулярной массой 10-60 кДа, декстран с молекулярной массой 10-100 кДа, например полиглокин или реополиглокин, поливиниловый спирт, натрий карбоксиметилцеллюлозу.

13. Средство по п.11, отличающееся тем, что в качестве стабилизатора содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей трилон Б, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, глицин, аргинин, гистидин, лизин или их физиологически приемлемые соли, например, такие как гидрохлорид, сульфат, ацетат, глутамат, аспарат и малеат.

14. Средство по п.10, отличающееся тем, что в качестве буферизирующей добавки содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей натрия хлорид, натрия/калия гидро-и/или дигидрофосфат, натрия или аммония ацетат.

15. Средство по п.10, отличающееся тем, что в качестве растворителя содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей воду для инъекций, стерильный физраствор, масло оливковое, масло персиковое, масло подсолнечное.

16. Средство по п.11, отличающееся тем, что в качестве наполнителя содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей сорбит, манит, маннитол, ксилит, лактозу, сахарозу, декстрозу, сополимер молочной и гликолевых кислот.

17. Средство по пп.10 и 11, отличающееся тем, что его рН после разбавления предпочтительно составляет 4,5-5,5.

18. Средство по пп.10-17, отличающееся тем, что порошкообразная форма предпочтительно содержит (состав после разбавления растворителем до 1 мл в мг/мл):

фцетат натрия - 0,4 мг;

маннитол - 5 мг;

глицин - 5 мг;

тетрапептид - 1,5 мг;

рН до 4,7.

19. Средство для назального введения на основе тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH для предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома, которое имеет жидкую форму и содержит в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество тетрапептида последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH и вспомогательные вещества, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

тетрапептид последовательности H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или H-Tyr-D-Arg-Phe-Sar-OH - 0,01-0,5;

буферизирующая добавка - 0,01-0,2;

растворитель - до 100;

при этом средство должно иметь рН от 4 до 8.

20. Средство по п.19, отличающееся тем, что в качестве вспомогательных веществ дополнительно содержит в мас. %:

наполнитель - 0-1,5;

стабилизатор - 0-1,5;

консервант - 0-0,5.

21. Средство по п.20, отличающееся тем, что в качестве стабилизатора средство содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей трилон Б, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, глицин, аргинин, гистидин, лизин или их физиологически приемлемые соли, например, такие как гидрохлорид, сульфат, ацетат, глутамат, аспарат и малеат.

22. Средство по п.19, отличающееся тем, что в качестве буферизирующей добавки содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей натрия хлорид, натрия/калия гидро-и/или дигидрофосфат, натрия или аммония ацетат.

23. Средство по п.19, отличающееся тем, что в качестве растворителя содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей воду для инъекций, стерильный физраствор, масло оливковое, масло персиковое, масло подсолнечное.

24. Средство по п.20, отличающееся тем, что в качестве наполнителя содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей сорбит, манит, маннитол, ксилит, лактозу, сахарозу, декстрозу, сополимер молочной и гликолевых кислот.

25. Средство по п.20, отличающееся тем, что в качестве консерванта содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей хлорбутанолгидрат, спирт этиловый, спирт бензиловый, фенол, метакрезол, хлоркрезол, кислоту бензойную, кислоту сорбиновую, мертиолат, нипагин, нипазол, бензалкония хлорид или бромид, бензэтония хлорид, цетилпиридиния хлорид, диметилдодецилбензиламмония хлорид, метилпарабен, пропилпарабен.

26. Средство по пп.19 и 20, отличающееся тем, что его рН предпочтительно составляет 4,5-5,5.

27. Средство по пп.19-26, отличающееся тем, что жидкая форма для назального введения предпочтительно содержит в мас. %:

ацетат натрия - 0,04;

натрий хлор - 0,5;

маннитол - 0,5;

глицин - 0,5;

тетрапептид - 0,15;

метакрезол - 0,1;

вода для инъекций - до 100;

рН до 4,7.

28. Способ предупреждения и/или лечения острого или хронического болевого синдрома, вклю-

чающий введение средства по любому из предыдущих пунктов в терапевтически эффективном количестве.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что средство вводится в количестве 0,5-10 мг/доза.

30. Способ приготовления средства по пп.1-19, включающий смешивание тетрапептида последовательности Н-Туг-D-Arg-Phe-Gly-NH₂ или Н-Туг-D-Arg-Phe-Sar-OH с соответствующими вспомогательными веществами.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что при необходимости осуществляют стерилизацию средства; розлив раствора в ампулы, флаконы или контейнеры для инфузионных растворов; сушку растворов в сублимационной установке; запайку ампул или укупорку флаконов с готовой продукцией.

