



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2012124985/15**, 17.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.11.2009 US 61/261,859(43) Дата публикации заявки: **27.12.2013** Бюл. № **36**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **18.06.2012**(86) Заявка РСТ:
EP 2010/006996 (17.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/060922 (26.05.2011)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"**

(71) Заявитель(и):

ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Автор(ы):

**ГОПИНАТ Энона (US),
ПАРК Сьюзан (US),
АРАКАВА Цутому (US),
РИШАР Жозель (FR),
ФЭ Фабио (FR)****(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ КОМБИНАЦИИ NGH И RHIGF-1****(57) Формула изобретения**

1. Фармацевтическая композиция, содержащая IGF-1 и GH и
 - средство, предупреждающее агрегирование;
 - буфер;
 - поверхностно-активное вещество;
 - необязательно, консервант; и
 - необязательно, модификатор тоничности или наполнитель,
 где средство, предупреждающее агрегирование, в композиции присутствует в концентрации, составляющей, по меньшей мере, примерно 80 мМ.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, где средство, предупреждающее агрегирование, представляет собой аргинин (ион аргининия) или лизин.
3. Фармацевтическая композиция по п.2, где средство, предупреждающее агрегирование, представляет собой аргинин в концентрации, составляющей примерно 80-200 мМ, предпочтительно, примерно 100-150 мМ.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-3, где буфер является выбранным из гистидина, сукцината или цитрата в концентрации, составляющей примерно 1-50 мМ, предпочтительно, примерно 10-20 мМ.
5. Фармацевтическая композиция по п.1, где поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество.
6. Фармацевтическая композиция по п.5, где неионное поверхностно-активное

вещество представляет собой полисорбат 20 в концентрации, составляющей примерно 0,1-0,3% по массе, предпочтительно, примерно 0,2% по массе.

7. Фармацевтическая композиция по п.5, где неионное поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 188 в концентрации, составляющей примерно 0,1-0,5% по массе, предпочтительно, примерно 0,3%.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где модификатор тоничности представляет собой хлорид натрия.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, где наполнитель представляет собой маннит и/или сахарозу.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, где модификатор тоничности представляет собой хлорид натрия в концентрации, составляющей примерно 1-50 мМ.

11. Фармацевтическая композиция по п.1, где консервант представляет собой бензиловый спирт или фенол.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где указанный консервант представляет собой бензиловый спирт в концентрации примерно 0,2-2% по массе, предпочтительно, примерно 1%.

13. Фармацевтическая композиция по п.1, где отношение массы IGF-1 к массе GH находится в диапазоне от примерно 1:1 до 1:9 (мас/мас).

14. Фармацевтическая композиция по п. 1, где отношение массы IGF-1 к массе GH находится в диапазоне от примерно 1:1 до 7:1 мас/мас и составляет, предпочтительно, 1,1:1 мас/мас, 2,2:1 мас/мас, 3,3:1 мас/мас или 6,6:1 мас/мас.

15. Фармацевтическая композиция по п.1, где значение pH фармацевтической композиции находится в диапазоне от примерно 5,0 до примерно 6,5, предпочтительно, от примерно 5,4 до примерно 6,2 и, более предпочтительно, от примерно 5,8 до примерно 6,2.

16. Фармацевтическая композиция по п.1, представляющая собой лекарственную форму, готовую для применения в предварительно наполненном шприце или в картридже, предназначенном для применения в инъекторном устройстве.

17. Способ получения фармацевтической композиции, включающий:

а) Приготовление раствора hGH в буфере при pH 5-6,5, содержащем средство, предупреждающее агрегирование, и модификатор тоничности или наполнитель;

б) Приготовление раствора IGF-1 посредством диализа препарата IGF-1 против буфера, применяемого на стадии (а), содержащего указанное средство, предупреждающее агрегирование, и указанный модификатор тоничности;

с) Добавление поверхностно-активного вещества и, необязательно, консерванта к обоим запасным растворам; и

д) Совместное перемешивание растворов hGH и IGF-1.

18. Способ по п.16, где средство, предупреждающее агрегирование, представляет собой аргинин или лизин.

19. Способ получения фармацевтической композиции, включающий:

а) Приготовление раствора I посредством смешивания буфера, предпочтительно, гистидинового буфера, средства, предупреждающего агрегирование, предпочтительно, аргинина, поверхностно-активного вещества предпочтительно, полисорбата 20, необязательно, консерванта, предпочтительно, бензинового спирта и, необязательно, посредством доведения водой до нужного объема, причем раствор I имеет значение pH, равное примерно 5,8, или его доводят до этого значения pH;

б) Приготовление раствора IGF-1, содержащего буфер и средство, предупреждающее агрегирование, которые применяют на стадии (а), для получения раствора II;

с) Добавление раствора II к раствору I для получения раствора III;

д) Приготовление раствора IV посредством смешивания буфера, предпочтительно,

гистидина, средства, предупреждающего агрегирование, предпочтительно, аргинина, поверхностно-активного вещества, предпочтительно, полисорбата 20, необязательно, консерванта, предпочтительно, бензилового спирта и, необязательно, посредством доведения водой до нужного объема, причем раствор IV имеет значение pH, равное примерно 5,8, или его доводят до этого значения pH;

е) Приготовление раствора GH, содержащего буфер и средство, предупреждающее агрегирование, которые применяют на стадии (d), причем GH, необязательно, содержит натрий-бикарбонатный буфер, для получения раствора V;

f) Добавление раствора V к раствору IV для получения раствора VI;

g) Необязательно, проводимое независимо фильтрование растворов III и VI;

h) Смешивание профильтрованных растворов III и VI при отношении массы IGF-1 к массе GH, составляющем примерно от 1:1 до 7:1 мас/мас, предпочтительно, 1,1:1 мас/мас, 3,3:1 мас/мас и 6,6:1 мас/мас, для получения раствора VII; и

i) Необязательно, фильтрование раствора VII.

20. Способ по п.18, где жидкую лекарственную субстанцию GH прямо смешивают с раствором IV без проведения стадии (e).

21. Способ по п.19, где лекарственная субстанция GH содержит натрий-бикарбонатный буфер.

22. Способ по любому одному из пп.18-20, где стадии фильтрования проводят с фильтрами, изготовленными из PVDF (поливинилиденфторида).

23. Способ по любому одному из пп.18-20, где средство, предупреждающее агрегирование, представляет собой аргинин в концентрации, составляющей примерно 80-200 mM, предпочтительно, примерно 100-150 mM.

24. Применение аргинина в качестве средства, предупреждающего агрегирование, в жидкой фармацевтической композиции, содержащей rhIGF-1 и rhGH, где концентрация аргинина находится в диапазоне от примерно 80 mM до 200 mM, предпочтительно, от примерно 100 mM до примерно 150 mM.