

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
03 мая 2018 (03.05.2018)



(10) Номер международной публикации
WO 2018/080353 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 38/08 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2017/050112

(22) Дата международной подачи:

23 октября 2017 (23.10.2017)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:

2016112341 24 октября 2016 (24.10.2016) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АЙВИКС" (COMPANY
LIMITED "IVIX") [RU/RU]; Столовый переулок, д.6
Москва, 121069, Moscow (RU).

(72) Изобретатели: МЯСОЕДОВ, Николай Федорович
(MYASOEDOV, Nikolai Fedorovich); Врачебный про-
езд, д. 10, кв.25 Москва, 125367, Moscow (RU). АН-
ДРЕЕВА, Людмила Александровна (ANDREEVA,
Lyudmila Alexandrovna); ул. Народного Ополче-
ния, д. 5, корп.2, кв.189 Москва, 123423, Moscow
(RU). ГОЛИКОВ, Дмитрий Викторович (GOLIKOV,
Dmitry Viktorovich); ул. Октябрьская, д.33, кв.128
Москва, 127018, Moscow (RU). ЛОМОНОСОВ, Ми-
хаил Юрьевич (LOMONOSOV, Mikhail Yurievich);
ул. Академика Миллионщикова, д.13, корп.2, кв.50,
Москва, 115487, Moscow (RU).

(74) Агент: КОТЛОВ, Дмитрий Владимирович и др.
(KOTLOV, Dmitry Vladimirovich et al.); ООО "
ЦИС "Сколково", Территория инновационного центра
"Сколково", дом 4, оф.402.1, Москва, 143026, Moscow
(RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международной поиске (статья 21.3)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD OF TREATING FEMALE SEXUAL DYSFUNCTIONS

(54) Название изобретения: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНСКИХ СЕКСУАЛЬНЫХ
ДИСФУНКЦИЙ

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine and pharmaceuticals, particularly to new pharmaceutical compositions for intranasal administration, comprising heptapeptide Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro or its pharmaceutically acceptable saline solution, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The claimed compositions show a high efficacy rate and safety, and may be used to treat and/or prevent female sexual dysfunction: HSDD, FSAD or FSIAD. The present invention also relates to a method of treating female sexual dysfunction, which includes administering the pharmaceutical composition according to the invention to a patient.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины и фармакологии, а именно к новым фармацевтическим композициям для интраназального введения, включающим пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Композиции обладают высокой эффективностью и безопасностью и могут быть использованы для лечения и/или профилактики женской сексуальной дисфункции, HSDD, FSAD или FSIAD. Данное изобретение относится также к способу лечения женской сексуальной дисфункции, включающего введение пациенту фармацевтической композиции по изобретению.



WO 2018/080353 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНСКИХ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

Область техники

5 Изобретение относится к области медицины и фармакологии, и касается профилактики и/или лечения женской сексуальной дисфункции с помощью лекарственного средства, включающего пентапептид и обладающего высокой эффективностью.

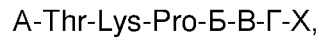
Уровень техники

10 Женская сексуальная дисфункция (ЖСД) относится к различным отклонениям или нарушениям в сексуальной функции, ведущим к потере интереса к сексуальной активности, повторяющейся неспособности достигать или поддерживать сексуальное возбуждение, к неспособности достичь оргазма после достаточного возбуждения. Согласно международной классификации болезней (МКБ) выделяют, в частности
15 следующие виды сексуальной дисфункции, не обусловленной органическими нарушениями или болезнями - отсутствие или потеря сексуального влечения, отвращение к половым сношениям и отсутствие полового удовольствия, оргазмическая дисфункция, вагинизм неорганического происхождения, диспареуния неорганического происхождения и другие сексуальные дисфункции, не обусловленные органическим
20 нарушением или болезнью.

Актуальность разработки лекарственного средства для лечения женской сексуальной дисфункции определяется большим количеством женщин, сталкивающихся с сексуальной дисфункцией (Edward O. Laumann, Anthony Paik, Dale B. Glasser et all. A Cross-National Study of Subjective Sexual Well-Being Among Older Women and Men: Findings
25 From the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Archives of Sexual Behavior, Vol. 35, No. 2, 2006, p. 145–161) в связи с возрастанием стрессовых ситуаций в современной жизни, связанных с техногенными и природными катастрофами, ухудшающейся экологической обстановкой, урбанизацией и нестабильностью политической и экономической обстановки в современном обществе, общей тенденцией к постарению
30 общества и недостаточностью в современной медицине эффективных средств и методов лечения женских сексуальных дисфункций.

Для лечения женской сексуальной дисфункции было предложено и применялось множество различных методов лечения с большей или меньшей степенью успеха. Эти методы лечения либо были не полностью успешны, либо их побочные эффекты
35 оказывались с трудом приемлемыми. Наиболее эффективным препаратом, применяющимся в клинической практике, является флибансерин. Тем не менее, существует необходимость в разработке новых препаратов для лечения женской сексуальной дисфункции.

Терапевтические пептиды широко используются в медицинской практике. Так, из документа RU2507212 известна группа пептидов со стимулирующей половую и сексуальную функции активностью:



- 5 где A - 0, Met, Met(0), Thr, Ala, His, Phe, Lys, Gly
B - 0, Gly, Asp, Trp, Gin, Asn, Tyr, Pro, Arg
B - 0, Arg, Phe, Tyr, Gly, His, Pro, Lys
Г - 0, Val, Gly, Tyr, Trp, Phe, His
X - OH, OCH₃, NH₂, где 0 - отсутствие аминокислотного остатка, при условии, если
10 A ≠ 0, то B и/или B, и/или Г ≠ 0, если B ≠ 0, то B и/или Г ≠ 0, исключая тетрапептиды, а также пептиды Phe-Thr-Lys-Pro-Gly, Thr-Lys-Pro-Pro-Arg, Thr-Lys-Pro-Arg-Gly.

Было установлено, что синтезированные пептиды, отвечающие общей формуле A-Thr-Lys-Pro-B-B-G-X, могут быть рекомендованы как стимуляторы половой и сексуальной
15 функции.

Однако приемлемая лекарственная форма для данных пептидов, а также терапевтически эффективные дозировки и режим введения не были разработаны. Известно, что большинство лекарственных средств доходит до потребителя в готовом к употреблению виде или в виде так называемого лекарственного препарата. Под готовым
20 лекарственным средством подразумевается комплекс, состоящий из самого лекарственного средства и вспомогательных веществ в виде определенной формы или агрегатного состояния. Очень часто лекарственная форма определяет не только удобство применения лекарственного средства, но также и другие характеристики эффективности лекарственного средства, такие как биодоступность, продолжительность
25 действия и другие.

Раскрытие изобретения

Задачей данного изобретения является разработка и создание эффективного и безопасного лекарственного средства для профилактики и/или лечения женской
30 сексуальной дисфункции, являющегося перспективным для применения в клинической практике, а также разработка эффективного способа лечения женской сексуальной дисфункции.

Техническим результатом является разработка и получение стабильной, эффективной фармацевтической композиции, содержащей пептид со стимулирующей
35 половую и сексуальную функцию активностью в терапевтически эффективном количестве, а также разработка эффективного и безопасного способа лечения женской сексуальной дисфункции, включающего использование композиции по изобретению.

Указанный технический результат достигается посредством разработки и создания фармацевтической композиции для интраназального введения, предназначенной для профилактики и/или лечения женской сексуальной дисфункции, HSDD, FSAD или FSIAD, выполненной в виде жидкой лекарственной формы и включающей пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации 2-20 г/л и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В частных вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция по изобретению дополнительно содержит консервант.

В частных вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли и консервант в следующих концентрациях, г/л:

пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемая соль	2-20;
консервант	0,095-0,105,
вода	остальное.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель и/или растворитель.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения консервант представляет собой бензалкония хлорид.

В частных вариантах воплощения изобретения фармацевтически приемлемая соль пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro представляет собой ацетат, гидрохлорид, фосфат, сульфат, мезилат, тозилат.

В частных вариантах воплощения изобретения жидкая лекарственная форма представляет собой раствор.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения жидкая лекарственная форма представляет собой спрей.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 840 мкг.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 1680 мкг.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 2520 мкг.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 3360 мкг.

5 В некоторых частных вариантах воплощения изобретения терапевтически эффективное количество Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 4200 мкг.

В некоторых частных вариантах воплощения изобретения терапевтически эффективное количество Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 5040 мкг.

10 Поставленная задача также решается посредством применения фармацевтической композиции по изобретению для профилактики и/или лечения женской сексуальной дисфункции, HSDD, FSAD или FSIAD.

Поставленная задача также решается при осуществлении способа лечения женской сексуальной дисфункции, HSDD, FSAD или FSIAD, включающего введение 15 пациенту фармацевтической композиции по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациенту в суточной дозе пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли 800-5100 мкг.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациенту в суточной дозе пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли 840мкг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациенту в суточной дозе пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли 1680 мкг.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациенту в суточной дозе пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли 2520 мкг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациенту в суточной дозе пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или 35 его фармацевтически приемлемой соли 3360 мкг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически

приемлемую соль, вводят пациенту в суточной дозе пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли 4200 мкг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациенту в суточной дозе пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли 5040 мкг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция вводится ежедневно в течение 1-31 дней.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция вводится пациенту в виде суточной дозы один раз в сутки.

В некоторых вариантах воплощения изобретения женская сексуальная дисфункция характеризуется снижением либидо или полным отсутствием либидо. В некоторых частных вариантах воплощения изобретения сексуальная дисфункция характеризуется снижением или отсутствием сексуального желания или влечения. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения сексуальная дисфункция представляет собой гиполибидемию.

В некоторых вариантах воплощения изобретения женская сексуальная дисфункция представляет собой оргазмическую дисфункцию.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сексуальная дисфункция характеризуется отвращением к половым сношениям и отсутствием полового удовольствия.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сексуальная дисфункция представляет собой вагинизм, диспареунию.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция по изобретению может применяться для улучшения и коррекции интимной и сексуальной жизни женщин при отсутствии вышеперечисленных диагнозов.

Изобретение также включает другие виды сексуальной дисфункции, не обусловленной органическими нарушениями или заболеваниями (соматическими или психическими).

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция вводится пациенту интраназально.

В частных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению вводится в виде спрея.

В частных вариантах воплощения изобретения пациент представляет собой человека.

Изобретение также включает получение фармацевтических композиций для интраназального введения для профилактики и/или лечения женской сексуальной дисфункции.

Краткое описание рисунков

Рисунок 1. Схема синтеза пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro.

Рисунок 2. Результаты измерения индекса женской сексуальной функции; эффект
5 выражен в процентах от базового уровня (до приема препарата). Номера столбцов соответствуют номеру когорты:

1 - когорта №1 –доза 0,84 мг/сут;

2 - когорта №2 –доза 1,68 мг/сут;

3 - когорта №3 –доза 2,52 мг/сут.

10

Определения и термины

Как используется в настоящем документе, термин «**Либикор**» относится к фармацевтической композиции, которая представляет собой водный раствор, включающий следующие компоненты в концентрации г/л:

15 Пентапептид ацетат Thr-Lys-Pro-Arg-Pro - 2- 20;

Бензалкония хлорид - 0,095-0,105;

Вода дистиллированная – остальное.

Женская сексуальная дисфункция - нарушения в протекании сексуальных реакций на этапе возбуждения, в основной фазе, стадии оргазма или разрядки,
20 болезненность при сношении. Расстройство, включающее субъективные и объективные факторы, препятствует получению удовольствия. Кроме того, оно иногда ведет к бесплодию либо так или иначе связано с ним.

Либи́до (лат. libido — влечение, желание, страсть, стремление) - обозначает сексуальное желание или половой инстинкт. Психическая составляющая полового
25 влечения.

Гиполибидемия, анафродизия — отсутствие или потеря полового влечения. Гиполибидемия относится к числу сексуальных дисфункций, не обусловленных органическими нарушениями или болезнями (код F52.0 МКБ-10).

HSDD (hypoactive sexual desire disorder) – расстройство со снижением
30 сексуального желания.

FSAD (Female sexual arousal disorder) - расстройство сексуального возбуждения у женщин.

FSIAD (Female sexual interest/arousal disorder) – расстройство интереса к сексу/ возбуждения у женщин.

35 Термин «**терапевтически эффективное количество**» подразумевает такое количество пептида, которое при введении в качестве моно- или комбинированной

терапии вызывает терапевтический эффект, достаточный для лечения женской сексуальной дисфункции. Точное требуемое количество может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от общего состояния пациента, тяжести заболевания, методики введения препарата, комбинированного лечения с другими препаратами и т.п. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция, являющаяся предметом изобретения, может вводиться курсом до трех месяцев, в некоторых вариантах изобретения курсом до двух месяцев, в некоторых частных вариантах курсом до 1 месяца. Введение может осуществляться как разово, так и несколько раз в день, неделю (или любой другой временной интервал), или время от времени. Кроме того, соединение может вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода дней (например, 2-30 дней), а затем следует период без приема вещества (например, 1-30 дней).

Изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат пептид по изобретению и дополнительно могут содержать, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое **«вспомогательное вещество»**, в частности, носитель, консервант и/или растворитель, такое, которое может быть введено в организм пациента совместно с пептидом, составляющими суть данного изобретения, и которое не разрушает биологической активности этого пептида, и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки эффективного количества пептида.

Подробное раскрытие изобретения

Фармацевтические композиции по изобретению, и в частности композиция Либикор, могут эффективно и безопасно применяться у женщин однократно или курсом до 1 месяца в суточных дозах от 840 мкг до 5040 мкг. Фармацевтическая композиция по изобретению влияет на структуры головного мозга, отвечающие за регуляцию половой женской функции. Наиболее эффективная доставка препарата в мозг осуществляется посредством интраназального метода введения, поскольку любой другой способ введения препарата сопряжен с его быстрой деградацией под действием пептидаз. Из носовой полости препарат диффундирует в мозг по волокнам обонятельного нерва. Большая часть обонятельных луковиц находится на обонятельном эпителии, находящемся на вершине свода носовой полости, в её средней части. В наиболее предпочтительных вариантах фармацевтическая композиция по изобретению применяется с помощью направленного назального спрея.

Осуществление изобретения

Возможность объективного проявления технического результата при использовании изобретения подтверждена достоверными данными, приведенными в примерах, содержащих сведения экспериментального характера. Следует понимать, что эти и все приведенные в материалах заявки примеры не являются ограничивающими и
5 приведены только для иллюстрации настоящего изобретения.

Синтез пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro.

Синтез пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro осуществляется с использованием современных защитных групп и методов создания пептидной связи в растворе. Для создания пептидной связи используется метод ТБА солей, метод активированных
10 эфиров, карбодиимидный метод. Используется как ступенчатое наращивание пептидной цепи, так и блочный метод.

Синтез пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro осуществляли по схеме, приведенной на рисунке 1, методы синтеза указанного пептида наиболее подробно раскрыты в патенте RU2507212.

Получение композиций по изобретению

Фармацевтические композиции для интраназального введения пациенту согласно изобретению, могут быть изготовлены, в частности, способом, описанным ниже.

Для приготовления лекарственного средства по изобретению используется вода очищенная (для инъекций). Взвешивается бензалкония хлорид и добавляется к воде очищенной, в количестве, необходимом для получения 0,01% (w/w) раствора бензалкония
20 хлорида. Раствор тщательно перемешивают с использованием магнитной мешалки. Полученный раствор взвешивается. Далее взвешивается необходимое количество лиофилизированной субстанции пентапептида ацетата Thr-Lys-Pro-Arg-Pro. К раствору бензалкония хлорида добавляется лиофилизированная субстанция пентапептида ацетата Thr-Lys-Pro-Arg-Pro, в количестве, необходимом для получения 0,2%-1,8% (w/w)
25 раствора пентапептида ацетата Thr-Lys-Pro-Arg-Pro. Раствор тщательно перемешивают с использованием магнитной мешалки. Для уменьшения микробиологической нагрузки полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 – 0,22 мкм.

Полученная фармацевтическая композиция упаковывается, например во флаконы. Для этого отдельно промывают и высушивают/стерилизуют флаконы с номинальным объёмом 10 мл из темно-коричневого стекла первого гидролитического класса. В условиях микробиологической чистоты каждый флакон помещают на весы, и, используя перистальтический насос, заливают в каждый флакон 8,5 г приготовленного водного
35 раствора бензалкония хлорида с пентапептидом Thr-Lys-Pro-Arg-Pro. Не нарушая условий микробиологической чистоты, каждый флакон закрывают крышкой, нащёлкивающейся с

помпой для интраназального введения объёмом 140 микролитров, производства компании Аптар (Германия) типа CPS (с микробиологическим фильтром для входящего воздуха). В некоторых вариантах воплощения изобретения при использовании крышек типа CPS во флаконы можно упаковывать фармацевтические композиции, которые не содержат консерванта. Закрытие флаконов крышками происходит с помощью закрывающего ручного механического устройства.

Далее на флакон наклеивается этикетка, содержащая информацию о лекарственном средстве. Полученный готовый продукт хранится при температуре +2 - +4°C.

Исследование эффективности фармацевтических композиций по изобретению в качестве стимулирующего половую и сексуальную функции средства

Для подтверждения эффективности фармацевтической композиции по изобретению, а также способа лечения были проведены исследования, описанные ниже.

Исследование №1.

Группе женщин из 15 человек, физически здоровых, в возрасте от 18 до 55 лет со сниженным сексуальным поведением, которое было диагностировано до введения композиции по изобретению путем анкетирования, вводили композицию по изобретению с концентрацией пентапептида 2 г/л (композиция Либикор) интраназально в течение 2-х недель. Женщины были разделены на 3 когорты по пять человек. Каждая когорта получала разные суточные дозы Либикора от 840 мкг до 2520 мкг. Перед введением лекарственного средства женщин тестировали для определения уровня сексуальной активности, и для этой цели использовали сексологический опросник - ШКАЛА ИЗМЕРЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН (FSFI)©. После приема препарата женщины повторно тестировались для отслеживания эффекта. Тест проводился спустя неделю приема Либикора, спустя две недели и через месяц после отмены приема Либикора. Так же оценивались стандартные показатели безопасности, биохимический анализ крови, общий анализ крови, анализ мочи, анализ на половые гормоны, электрокардиограмма, физикальный осмотр и оценка основных физиологических показателей. Полученные результаты данного исследования представлены на рисунке 1.

Как следует из рисунка 1, в когортах 2 и 3 значимые отличия от исходного уровня наблюдаются уже спустя неделю терапии и сохраняются спустя 1 месяц после завершения лечения. Также просматривается дозозависимость эффекта. Высокая эффективность достигается в дозе 2520 мкг/сут. Препарат показал хорошую переносимость и безопасность. Нежелательные побочные эффекты не наблюдались.

Исследование №2

Группа женщин, 10 человек, принимала Либикор с концентрацией пентапептида 9 г/л интраназально в течение 4-х недель, данная концентрация обеспечивает высокую комплаентность препарата, т.е. применение один раз в день по одному впрыску в каждую ноздрю, что в данном случае является существенным аспектом, поскольку препарат

5 предполагает холодильное хранение и его применение несколько раз в день сопряжено с большими неудобствами, что, как показывает практика, приводит к нарушению курса приема препарата. Женщины получали суточную дозу Либикора 2520 мкг. Одна группа женщин (5 человек) использовала капельный способ введения с помощью медицинской

10 травмобезопасной пипетки для носа. Вторая группа (5 человек) вводила препарат с помощью спрея. Перед введением препарата женщин тестировали для определения уровня сексуальной активности, для этой цели использовали сексологический опросник - ШКАЛА ИЗМЕРЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН (FSFI)©. После приема

15 препарата женщины повторно тестировались для отслеживания эффекта. Тест проводился спустя неделю приема Либикора, спустя две недели, спустя 4 недели и через месяц после отмены приема Либикора. Результаты представлены в таблице №1.

Таблица №1 Сравнительные результаты исследования разных фармацевтических композиций по изобретению.

Группы женщин	Форма введения лекарственного средства	Доза	До приема, средний балл	1 неделя приема, средний балл	2 недели приема, средний балл	4 недели приема, средний балл	Спустя месяц после отмены приема, средний балл
1-я группа	Капли, 0,9% р-р	2520 мкг/сут	19	22	24	25	23
2-я группа	Спрей, 0,9% р-р	2520 мкг/сут	18	23	26	27	25

20 Из данных, представленных в таблице №1, видно, что скорость наступления эффекта прямо зависит от способа введения препарата. Так, при использовании спрея наступление эффекта происходит несколько быстрее и величина эффекта выше, что связано с потерей части раствора при капельном способе введения, поскольку часть

25 раствора, из-за большого размера капли попадает в носоглотку и далее в пищевод, не успевая впитаться на слизистой носовой полости. Кроме того, распределение жидкости по носовой полости при капельном способе введения значительно выше, что также снижает долю препарата, попадающего на обонятельные луковицы.

Необходимо отметить, что с точки зрения интерпретации результатов опросника, улучшение на 1 балл считается клинически значимым. В данном примере после 4-х недель приема фармацевтической композиции по изобретению улучшение составляет 6 и 9 баллов для 1-й и 2-й группы женщин соответственно, что говорит о высокой эффективности композиции. Более того, максимально возможный балл согласно опроснику составляет 36 баллов, что так же подтверждает силу эффекта, достигаемого в результате применения композиций по изобретению, поскольку улучшение происходит с базовых показателей выше среднего, таким образом отсутствует эффект низкой базы.

Исследование распределения лекарственного средства по изобретению в организме после интраназального введения

Для исследования распределения лекарственного средства по изобретению и попадания препарата в головной мозг проводится эксперимент на крысах. Специально подготовленным крысам интраназально вводится фармацевтическая композиция с радиоактивно–меченым тритием пентапептидом по изобретению. После чего проводится эвтаназия животных в определенных временных точках, что позволяет оценить биораспределение пептида в головном мозге, а также путь его транспорта. В результате эксперимента установлено, что значительная доля препарата в недеградированном виде, попадает в головной мозг при интраназальном введении и детектируется в обонятельных луковицах и в других частях мозга. Данный результат демонстрирует, что обонятельный эпителий является основной зоной входа препарата в мозг, а волокна обонятельного нерва являются путем транспортировки.

Таким образом, использование интраназального введения фармацевтической композиции по изобретению, и в частности с помощью спрея, является предпочтительным методом введения, который позволяет направленно доставить в область обонятельного эпителия лекарственное средство.

Несмотря на то, что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для интраназального введения, предназначенная для профилактики и/или лечения женской сексуальной дисфункции, HSDD, FSAD или FSIAD, выполненная в виде жидкой лекарственной формы и включающая терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в концентрации 2-20 г/л и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся тем, что вспомогательное вещество представляет собой носитель и/или растворитель.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, которая дополнительно содержит консервант.
4. Фармацевтическая композиция по п.3, включающая терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли и консервант в следующих концентрациях, г/л:

пентапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его	2-20;
фармацевтически приемлемая соль	
 консервант	 0,095-0,105
 вода	 остальное.
5. Фармацевтическая композиция по п.3, характеризующаяся тем, что консервант представляет собой бензалкония хлорид.
6. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro представляет собой ацетат, гидрохлорид, фосфат, сульфат, мезилат или тозилат.
7. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся тем, что жидкая лекарственная форма представляет собой раствор.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, представляющая собой спрей.
9. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 800-5100 мкг.
10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 840 мкг.
11. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 1680 мкг.

12. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 2520 мкг.
13. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 3360 мкг.
14. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 4200 мкг.
15. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой терапевтически эффективное количество пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли в сутки составляет 5040 мкг.
16. Применение фармацевтической композиции по п.1 для профилактики и/или лечения женской сексуальной дисфункции, HSDD, FSAD или FSIAD.
17. Способ лечения женской сексуальной дисфункции, HSDD, FSAD или FSIAD, включающий введение пациенту фармацевтической композиции по п.1.
18. Способ лечения по п.17, в котором суточная доза пентапептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли составляет 800-5100 мкг.
19. Способ по п.18, в котором суточная доза пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли составляет 840 мкг.
20. Способ по п.18, в котором суточная доза пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1680 мкг.
21. Способ по п.18, в котором суточная доза пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли составляет 2520 мкг.
22. Способ по п.18, в котором суточная доза пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли составляет 3360 мкг.
23. Способ по п.18, в котором суточная доза пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли составляет 4200 мкг.
24. Способ по п.18, в котором суточная доза пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5040 мкг.
25. Способ лечения по п.17, характеризующийся тем, что введение фармацевтической композиции осуществляется ежедневно в течение 1-31 дней.
26. Способ по п.17, в котором суточная доза вводится пациенту один раз в сутки.
27. Способ лечения по п.17, в котором женская сексуальная дисфункция характеризуется снижением либидо или полным отсутствием либидо.
28. Способ лечения по п.17, в котором женская сексуальная дисфункция представляет собой оргазмическую дисфункцию.

29. Способ лечения по п.17, в котором сексуальная дисфункция характеризуется отвращением к половым сношениям и отсутствием полового удовольствия.
30. Способ лечения по п.17, в котором сексуальная дисфункция представляет собой вагинизм, диспареунию или гиполибидемию.
31. Способ по п.17, в котором фармацевтическую композицию, вводят интраназально в виде спрея.
32. Способ по п.17, в котором пациент представляет собой человека.

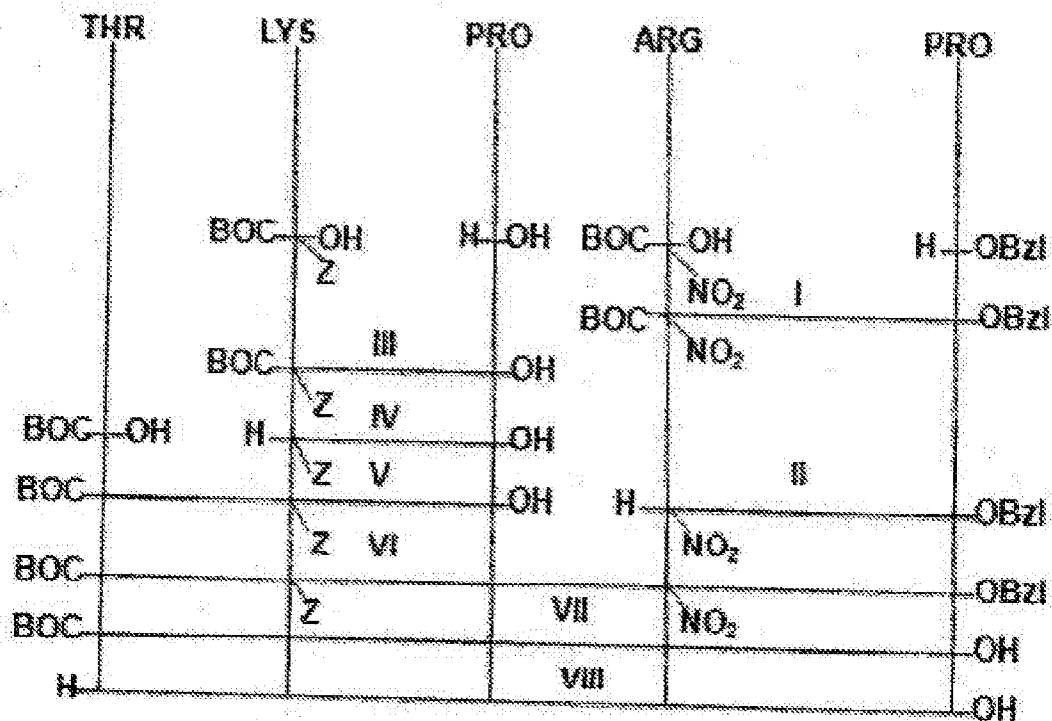


Рисунок 1.

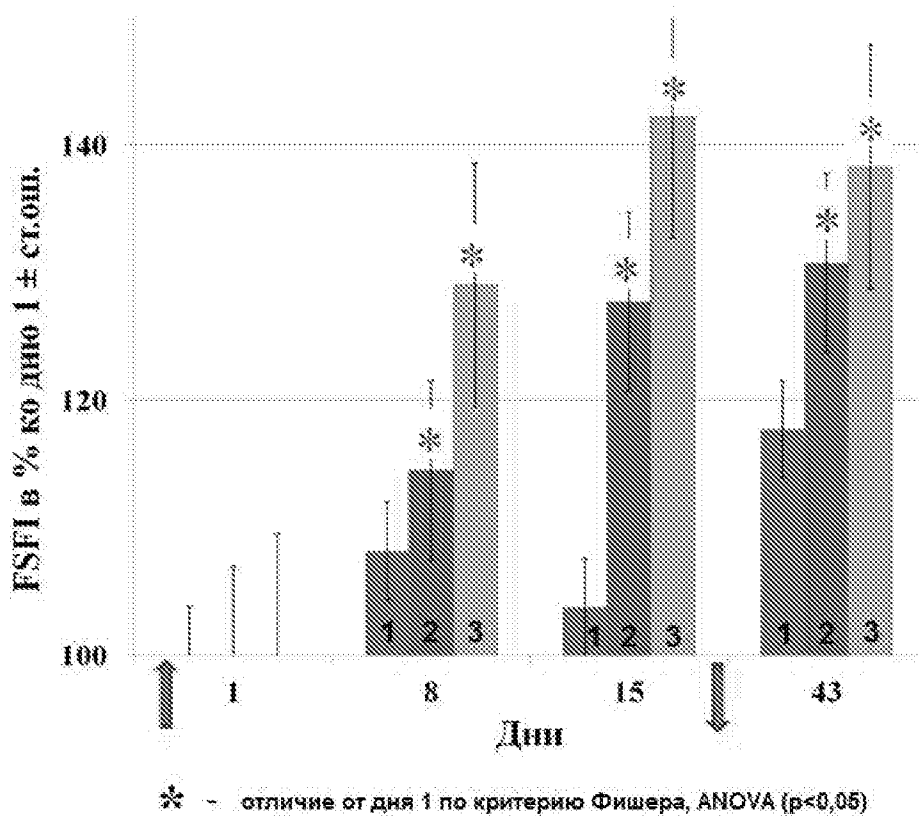


Рисунок 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU2017/050112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/08 (2006.01); A61K 9/08 (2006.01); A61K 9/10 (2006.01); A61P 15/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 38/08, 9/08-9/10, A61P 15/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

"Rossiskaya meditsina", CIPO, DEPATISnet, EAPATIS, ESPACENET, NCBI (PubMed, PubChem), PAJ, PCT Online, PatSearch (DWPI), RUPTO, USPTO, WIPO

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/151467 A2 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU "AIVIKS") 10.10.2013, examples 5, 9, item 2 of the claims	1-32
Y	RU 2404793 C1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU BIO PEPTID) 27.11.2010, p.6-17, examples	1-32
Y	UA 28397 U (OTKRYTOE AKTSINERNOE OBSCHESTVO "FARMAK") 10.12.2007, p.4, lines 6-8, 17-18, the table, the claims	3-5
Y	RU 2130030 C1 (MERK PATENT GMBKH) 10.05.1999, p.4, col. 2, line 53 – p.5, col. 1, line 33	6
Y	CN 104274818 A (UNIV. FUDAN) 14.01.2015, the abstract	8, 31



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2018 (12.01.2018)

Date of mailing of the international search report

31 January 2018 (31.01.2018)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU2017/050112

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2318533 C1 (INSTITUT MOLEKULIARNOI GENETIKI RAN) 10.03.2008	1-32
A	PAVLOV T.S. Protivoiazvennyye efekty selanka i ego fragmentov. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoi stepeni kandidata biologicheskikh nauk M., 2006, p. 3, 4, 14,15, 20-22	1-32

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2017/050112

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 38/08 (2006.01)</i> <i>A61K 9/08 (2006.01)</i> <i>A61K 9/10 (2006.01)</i> <i>A61P 15/00 (2006.01)</i>	
Согласно Международной патентной классификации МПК	
В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61K 38/08, 9/08-9/10, A61P 15/00	
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки	
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) "Российская медицина", CIPO, DEPATISnet, EAPATIS, ESPACENET, NCBI (PubMed, PubChem), PAJ, PCT Online, PatSearch (DWPI), RUPTO, USPTO, WIPO	
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:	
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей Относится к пункту №
Y	WO 2013/151467 A2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АЙВИКС") 10.10.2013, примеры 5, 9, формула п.2 1-32
Y	RU 2404793 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ БИО ПЕПТИД) 27.11.2010, сс.6-17, примеры 1-32
Y	UA 28397 U (ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ФАРМАК") 10.12.2007, с.4, строки 6-8, 17-18, таблица, формула 3-5
Y	RU 2130030 C1 (МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ) 10.05.1999, с.4, кол. 2, строка 53 – с.5, кол. 1, строка 33 6
Y	CN 104274818 A (UNIV. FUDAN) 14.01.2015, реферат 8, 31
☒ последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении	
* Особые категории ссылочных документов: "А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным "Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее "L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) "О" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. "Р" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности "Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста "&" документ, являющийся патентом-аналогом
Дата действительного завершения международного поиска 12 января 2018 (12.01.2018)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 31 января 2018 (31.01.2018)
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: И.Агапитова Телефон № 495 531 65 15

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2017/050112

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
А	RU 2318533 C1 (ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ РАН) 10.03.2008	1-32
А	ПАВЛОВ Т.С. Противоязвенные эффекты селанка и его фрагментов. Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук М., 2006, с. 3, 4, 14,15, 20-22	1-32