



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2009116531/15**, 03.10.2007(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.10.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.10.2006 US 60/848,960(43) Дата публикации заявки: **10.11.2010** Бюл. № 31(45) Опубликовано: **10.02.2014** Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 03/105772 A2**, 24.12.2003. **RU 2198182 C2**, 10.02.2003. **US 2005/0282749 A1**, 22.12.2005. **CA 2555848 A1**, 25.08.2005. **ДОСОН Р., ЭЛЛИОТ Д., ЭЛЛИОТ У., ДЖОНС К.** Справочник биохимика. - М.: Мир, 1991, с.348. - 544. **SLOVIK D M et al.** Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **04.05.2009**(86) Заявка РСТ:
US 2007/021216 (03.10.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/063279 (29.05.2008)

Адрес для переписки:

119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр. 1, 4-й этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", пат.пов. Ю.В.Дементьевой, рег.№ 560

(72) Автор(ы):

**ДЕЙ Майкл Дж. (GB),
МОНДОЛИ Натали (FR),
РИГО Бенедикт (FR),
ХЕНДЕРСОН Барт (US),
ЛАЙТТЛ С. Ричард (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**РАДИУС ХЭЛС, ИНК. (US),
ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА И ИСПОЛЬЗУЕМАЯ В НЕМ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к стабильной при хранении композиции, содержащей аналог паратгормон-подобного пептида (PTHrP, от англ. Parathyroid Hormone-Related Protein), и к способу использования аналога PTHrP и PTHrP композиций, заявленных в соответствии с настоящим

изобретением, для увеличения костной массы и улучшения качества костной ткани. Композиция является стабильной при хранении и, в целом, может храниться при комнатной температуре, по крайней мере, несколько недель, что позволяет обеспечить ее удобное парентеральное введение больным людям. 3 н. и 25 з.п. ф-лы, 2 ил., 7 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

D.J. Bone Miner Res. 1986.Aug; 1(4):377-81, PMID: 3503551. CHANTASINGH D. et al. Cloning, expression, and characterization of a xylanase 10 from *Aspergillus terreus* (BCC129) in *Pichia pastoris*. Protein Expr Purif., 2006; 46(1):143-149.

R U 2 5 0 6 0 7 0 C 2

R U 2 5 0 6 0 7 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2009116531/15, 03.10.2007**(24) Effective date for property rights:
03.10.2007

Priority:

(30) Convention priority:
03.10.2006 US 60/848,960(43) Application published: **10.11.2010 Bull. 31**(45) Date of publication: **10.02.2014 Bull. 4**(85) Commencement of national phase: **04.05.2009**(86) PCT application:
US 2007/021216 (03.10.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/063279 (29.05.2008)

Mail address:

**119034, Moskva, Prechistsenskij per., 14, str. 1,
4-j ehtazh, "Goulingz Internehshnl Ink.",
pat.pov. Ju.V.Dement'evoy, reg.№ 560**

(72) Inventor(s):

**DEJ Majkl Dzh. (GB),
MONDOLI Natali (FR),
RIGO Benedikt (FR),
KhENDERSON Bart (US),
LAJTTL S. Richard (US)**

(73) Proprietor(s):

**RADIUS KhEhLS, INK. (US),
IPSEN FARMA S.A.S. (FR)**

(54) METHOD OF TREATING OSTEOPOROSIS AND COMPOSITION USED THEREIN

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to a storage-stable composition containing PTHrP (Parathyriod Hormone-Related Protein), and to a method for using a PTHrP analogue and PTHrP compositions declared in accordance with the present

invention for bone mass gain and bone tissue improvement.

EFFECT: composition is storage-stable, and can be generally stored at room temperature for at least several weeks that facilitates the easy parenteral infusion into the patients.

28 cl, 2 dwg, 7 tbl, 5 ex

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Паратгормон-подобный пептид ("PTHrP") представляет собой пептид, включающий от 139 до 173 аминокислот. Известно, что PTHrP и его определенные аналоги могут быть полезными для улучшения качества и количества костной массы, что может использоваться при лечении остеопороза и подобных заболеваний. Однако, коммерческое использование указанных пептидов в качестве фармацевтических агентов требует разработки композиции, которая была бы приемлемой по таким параметрам, как стабильность при хранении и легкость приготовления.

Кроме того, существующие в настоящее время лекарственные средства для лечения остеопороза имеют определенные ограничения в использовании, которые касаются режима их дозировки и обусловлены нежелательными побочными эффектами, такими, как гиперкальциемия и повышенная стимуляция костной резорбции. Указанные нежелательные побочные эффекты и, следовательно, ограничения в дозировке, приводят к уменьшению благоприятного эффекта указанных лекарственных средств. Таким образом, существует необходимость получения соединений, которые могут вводиться в дозировках, которые будут оказывать благоприятное воздействие и при этом не увеличивать тяжесть возможных побочных эффектов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к стабильной при хранении композиции, содержащей аналог паратгормон-подобного пептида (PTHrP), и к способам использования указанных аналогов и композиций на основе таких аналогов, заявленных в соответствии с настоящим изобретением, для лечения остеопороза, увеличения костной массы и улучшения качества костной ткани. Композиция является стабильной при хранении и, в целом, может храниться при комнатной температуре, по крайней мере, несколько недель, что позволяет обеспечить ее удобное парентеральное введение больным людям.

Согласно одному варианту своего осуществления, настоящее изобретение относится к стабильной при хранении композиции, подходящей для введения субъекту (например, человеку). Композиция содержит PTHrP аналог и эффективное количество буфера для поддержания pH композиции в пределах от 2 до 7. Согласно определенному варианту осуществления изобретения, PTHrP представлен [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2).

Согласно другому варианту своего осуществления, настоящее изобретение относится к герметичному контейнеру, содержащему стабильную при хранении композицию, подходящую для введения субъекту. Композиция содержит PTHrP или его аналог и эффективное количество буфера для поддержания pH композиции в пределах от 2 до 7. Согласно определенному варианту осуществления изобретения, PTHrP аналог представлен [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2).

Согласно другому варианту своего осуществления, настоящее изобретение относится к устройству для доставки лекарственных средств, которое включает более чем один контейнер для однократного использования, содержащий стабильную при хранении композицию, включающую PTHrP или его аналог и эффективное количество буфера для поддержания pH композиции в пределах от 2 до 7. Согласно определенному варианту осуществления изобретения, PTHrP аналог представлен [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2).

Согласно другому варианту своего осуществления, настоящее изобретение относится к устройству для доставки лекарственных средств, которое включает более

чем один контейнер для многократного использования, содержащий стабильную при хранении композицию, включающую РТНгР или его аналог и эффективное количество буфера для поддержания рН композиции в пределах от 2 до 7. Согласно определенному варианту осуществления изобретения, РТНгР аналог представлен

[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hРТНгР(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2).

Согласно еще одному варианту своего осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения остеопороза у субъекта, нуждающегося в этом, который заключается во введении субъекту подкожно один раз в день дозы [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hРТНгР(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2) в количестве от 40 до 160 мкг в течение промежутка времени, достаточного для лечения субъекта, обычно, приблизительно, в течение от 3-х до 36-ти месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, период лечения составляет, приблизительно, от 3-х до 18-ти месяцев.

Согласно другому варианту своего осуществления, настоящее изобретение относится к способу увеличения костной массы и улучшения качества костной ткани у субъекта, нуждающегося в этом, который заключается во введении субъекту подкожно один раз в день дозы [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hРТНгР(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2) в количестве от 40 до 160 мкг в течение промежутка времени, достаточного для лечения субъекта, обычно, приблизительно, в течение от 3-х до 36-ти месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, период лечения составляет, приблизительно, от 3-х до 18-ти месяцев.

Композиции на основе РТНгР и его аналогов, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, являются стабильными при хранении, что означает, что их гормональная композиция и активность остаются неизменными. Кроме того, указанные композиции могут вводиться, в целом, в более высоких дозах, по сравнению с существующими современными лекарственными средствами для лечения остеопороза, что позволяет уменьшить или устранить нежелательные побочные эффекты, такие, как гиперкальциемия или стимуляция костной резорбции. Это является преимущественным, так как позволяет увеличить желаемые благоприятные эффекты за счет более высоких дозировок и при этом сократить продолжительность лечения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 представлен график, отражающий стабильность SEQ ID NO.2 в течение 24 месяцев хранения при температуре 5°C и 25°C без использования химического стабилизатора.

На фиг.2 представлен график, отражающий стабильность лиофилизированного SEQ ID NO.2 течение 24 месяцев хранения при температуре 5°C, 25°C и 40°C.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Последовательность нативного hРТНгР (1-34) представлена следующим образом:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Ser Ile Gin Asp Leu Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu He His Thr Ala (SEQ ID NO:1).

Согласно определенному варианту осуществления настоящего изобретения, РТНгР аналог представлен [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hРТНгР(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2).

Другие РТНгР аналоги описаны в патентах номер 6,921,750, 5,955,574, 6,544,949, 5,723,577 и 5,696,095, все указанные источники включены в настоящее описание в качестве ссылок во всей своей полноте.

Термин "буфер", используемый здесь, относится к любой комбинации кислот или солей, которая является фармацевтически приемлемой и обладает способностью

поддерживать pH заявленной композиции в нужных пределах. Буферные соединения в заявленных композициях поддерживают pH в пределах, приблизительно, от 2 до 7, приблизительно, от 3 до 6, приблизительно, от 4 до 6, приблизительно, от 4,5 до 5,6, или, приблизительно, на уровне 5,1. К подходящим буферным соединениям относятся
 5 любые фармацевтически приемлемые буферы, способные поддерживать pH в указанных выше пределах, такие, как, например, ацетатные, тартратные, фосфатные или цитратные буферы. Согласно одному варианту осуществления изобретения, буфером является ацетатный буфер. Согласно другому варианту осуществления
 10 изобретения, буфером является уксусная кислота или ацетат натрия.

В описываемых композициях концентрация буфера обычно находится в пределах от 0,1 ммоль до, приблизительно, 1000 ммоль, приблизительно, от 0,2 ммоль до 200 ммоль, приблизительно, от 0,5 ммоль до 50 ммоль, приблизительно, от 1 ммоль до 10
 15 ммоль, или, составляет, приблизительно, 6 ммоль.

Используемый здесь термин "противомикробный агент" относится к фармацевтически приемлемому консерванту, подходящему для введения субъекту, который ингибирует, предотвращает или замедляет рост микроорганизмов в заявленных композициях, таких, как, например, бактерии, вирусы или грибы. К
 20 подходящим противомикробным агентам, которые могут использоваться в соответствии с заявленными композициями и способами, являются, без ограничений указанными, крезолы, бензиловый спирт, фенол, бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, хлорбутанол, фенилэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, тиомерсал и фенилртутьнитрат и фенилртутьацетат. Согласно одному варианту
 25 осуществления изобретения, противомикробными агентами являются m-крезол, хлоркрезол или фенол. Согласно другому варианту осуществления изобретения, противомикробными агентами являются хлоркрезол или фенол. Согласно еще одному варианту осуществления изобретения, противомикробным агентом является фенол.

Используемый здесь термин "эффективное количество" противомикробного агента обозначает такое количество, которое эффективно ингибирует, предотвращает или замедляет рост микроорганизмов, таких, как бактерии, вирусы или грибы, в композициях, заявленных в соответствии с настоящим изобретением. В композициях, заявленных в соответствии с настоящим изобретением, количество
 35 противомикробного агента обычно находится в пределах, приблизительно, от 0,1 до 20 мг/мл, приблизительно, от 0,2 до 30 мг/мл, приблизительно, от 0,2 до 10 мг/мл, приблизительно, от 0,25 до 5 мг/мл, приблизительно, от 0,5 до 50 мг/мл, приблизительно, от 1 до 10 мг/мл, или составляет, приблизительно, от 3 мг/мл до 5
 40 мг/мл.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, обычно готовы к применению и представляют собой стерильные, стабильные при хранении и фармацевтически приемлемые водные растворы, которые не нуждаются в разведении перед введением. Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением,
 45 подходят для введения субъекту, что означает, что они являются фармацевтически приемлемыми, нетоксичными, не содержат каких-либо компонентов, которые могут сильно повлиять на биологический или гормональный эффект пептида. Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, например, не содержат клеток.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, являются стабильными при хранении в том случае, если количество, степень чистоты PTHrP остается выше, приблизительно, 95% от исходного количества при одном из
 50 следующих условий: (1) хранение в течение 2-х лет при 5°C; или (2) хранение в

течение 30 дней при 25°C.

Композиции обычно хранят в герметичных контейнерах, флаконах или картриджах, которые подходят для длительного хранения. "Подходят для
5 длительного хранения" означает, что флакон, контейнер или картридж не допускает выхода в окружающую среду компонентов композиции и не допускает проникновения в композицию компонентов из внешней среды, таких, как микроорганизмы, при хранении, по крайней мере 3 месяца при 25°C.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением,
10 предпочтительно, вводятся путем инъекции, обычно, путем подкожной инъекции.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, могут храниться в герметичных контейнерах, флаконах или картриджах, включающих одну или множество доз указанных композиций. Герметичный контейнер, флакон или
15 картридж обычно подходят для использования совместно с дозирующим шприцем или другим устройством для введения одной дозы или нескольких доз лекарственного средства, что позволяет пациенту вводить себе пептид самостоятельно. Герметичный контейнер может содержать одну или множество доз пептида, заявленного в соответствии с настоящим изобретением, при этом каждая доза включает эффективное
20 количество пептида, как описано в тексте.

Инъекционный шприц или устройство для введения лекарства, содержащее одну дозу препарата, обычно представляет собой одноразовое устройство, используемое вместе с контейнером, содержащим одну дозу эффективного количества РТНгР в составе композиции, заявленной в соответствии с настоящим изобретением.

Инъекционный шприц или устройство для введения лекарства, содержащее множество доз препарата, обычно содержит более чем одну дозу эффективного количества РТНгР в составе композиции, заявленной в соответствии с настоящим изобретением. Шприц для введения множества доз препарата может быть приспособлен для введения
25 желаемого объема стабильной при хранении композиции, заявленной в соответствии с настоящим изобретением. Согласно определенному варианту осуществления изобретения, инъекционный шприц для введения множества доз препятствует проникновению вредных микробных агентов из окружающей среды в контейнер или картридж, которое может происходить при многократном использовании одной иглы.

Инъекционные шприцы, используемые в соответствии с настоящим изобретением, также могут включать два контейнера, один из которых содержит РТНгР, как описано в тексте, в форме лиофилизированного порошка, как описано ниже, а другой - жидкость для разведения указанного лиофилизированного порошка. Содержимое
30 этих двух контейнеров может смешиваться перед использованием.

Как обсуждалось выше, композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, могут вводиться путем инъекции. Подходящий объем заявленных композиций для инъекционного введения составляет, приблизительно, от 0,5 до 1 мл, приблизительно, от 0,1 до 1 мл, приблизительно, от 0,02 до 0,04 мл, приблизительно,
35 от 0,1 до 5,0 мкл, или, приблизительно, от 0,1 до 1,0 мкл.

В композициях, заявленных в соответствии с настоящим изобретением, концентрация пептидов варьирует, приблизительно, от 20 мг/мл до 20,000 мг/мл, приблизительно, от 100 мг/мл до 10,000 мг/мл, приблизительно, от 30 мг/мл до 300 мг/мл, приблизительно, от 500 мг/мл до 2000 мг/мл или составляет, приблизительно, 2
40 мг/мл.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, могут быть лиофилизированы при помощи стандартных способов лиофилизации, известных из

области техники, и храниться в форме порошков, которые растворяют перед введением. Термин "лиофилизация", используемый здесь, относится к процессу сушки ниже нуля градусов или дегидратации, при котором происходит удаление растворителя, преимущественно смешиваемого с водой растворителя, более предпочтительно, просто воды, из композиции, заявленной в соответствии с настоящим изобретением, обычно путем высушивания в глубоком вакууме, когда композиция находится в замороженном состоянии. Обычно лиофилизацию осуществляют в лиофилизационном приборе (лиофилизаторе), который оснащен сушильной камерой с возможностью изменения температурного режима, конденсатором для сбора воды и вакуумной системой для понижения давления в сушильной камере.

Термин "лиофилизированная композиция", используемый в тексте, относится к твердому осадку или порошку, который остается после процесса лиофилизации, как описано выше. Лиофилизированные композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, обычно дополнительно содержат фармацевтически приемлемый наполнитель. Термин "фармацевтически приемлемый наполнитель", используемый здесь, относится к соединению, которое добавляют к раствору перед лиофилизацией для улучшения таких характеристик продукта лиофилизации, как цвет, текстура, концентрация и объем. Фармацевтически приемлемыми наполнителями могут быть, например, буферы и вещества для регулирования pH, наполнители для увеличения объема кристаллического вещества, стабилизаторы и агенты для увеличения концентрации.

Согласно определенному предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, подходящим наполнителем является наполнитель, увеличивающий объем кристаллического вещества. Термин "наполнитель, увеличивающий объем кристаллического вещества" или "агент, увеличивающий объем кристаллического вещества", используемый здесь, относится к наполнителю, который поддерживает объем и структуру лиофилизированного продукта. Такие агенты, увеличивающие объем кристаллического вещества, являются инертными и не взаимодействуют с пептидом. Кроме того, наполнители, увеличивающие объем кристаллического вещества, обладают способностью к кристаллизации при условиях лиофилизации.

Примерами подходящих агентов, увеличивающих объем кристаллического вещества, являются гидрофильные наполнители, такие, как растворимые в воде полимеры; сахара, такие, как маннитол, сорбитол, ксилитол, глюцит, инозитол, арабинитол, арабит, галактитол, идит, аллитол, мальтитол, фруктоза, сорбоза, глюкоза, ксилоза, трегалоза, аллоза, дектроза, альтроза, лактоза, глюкоза, фруктоза, гулоза, идоза, галактоза, талоза, рибоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза, сахароза, мальтоза, лактоза, лактулоза, фукоза, рамноза, мелицитоза, мальтотриоза, раффиноза, альтриол, их оптически-активные формы (D- или L-формы), а также их соответствующие рацематы; неорганические соли, как минеральные соли, так и минеральные органические, такие, как кальциевые соли, такие, как лактат, глюконат, глицерофосфат, цитрат, одноосновные и двуосновные фосфаты, сукцинат, сульфат и тартрат, а также аналогичные соли алюминия или магния; углеводы, такие, как обычные моно- и дисахариды, а также соответствующие многоатомные спирты; белки, такие, как альбумин; аминокислоты, такие, как глицин; эмульгируемые жиры и поливинилпирролидон. Предпочтительные агенты, увеличивающие объем кристаллического вещества, выбраны из группы, включающей глицин, маннитол, декстран, декстозу, лактозу, сахарозу, поливинилпирролидон, трегалозу, глюкозу и

их комбинации. Особенно подходящим агентом, увеличивающим объем кристаллического вещества, является декстран.

Используемый здесь термин "стабилизатор" относится к композиции, которая поддерживает химическую, биологическую или гормональную стабильность пептида.

Примерами стабилизирующих агентов являются полиолы, к которым относятся сахараиды, предпочтительно, моносахариды или дисахаридаы, например, глюкоза, трегалоза, раффиноза или сахароза; спирты, такие, как, например, маннитол, сорбитол или инозитол; многоатомные спирты, такие, как глицерин или пропиленгликоль или их смеси; а также альбумин.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, могут использоваться для стимуляции роста костной ткани у субъекта. Таким образом, они являются полезными для лечения заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с дефицитом роста костной ткани, таких, как остеопороз и переломы костей. Согласно одному варианту своего осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения остеопороза у субъекта, который заключается во введении указанному субъекту эффективного количества композиции, заявленной в соответствии с настоящим изобретением.

Используемый здесь термин "лечение" относится как к профилактическому, так и к терапевтическому лечению. Например, терапевтическое лечение может включать ингибирование, замедление или предотвращение прогрессирования остеопороза, уменьшение или элиминацию симптомов, ассоциированных с остеопорозом. Профилактическое лечение включает предотвращение, ингибирование или отсрочку дебюта такого заболевания, как остеопороз.

Используемый здесь термин "эффективное количество" относится к количеству, которое является достаточным для достижения желаемого ответа. Согласно настоящему изобретению, желаемый биологический ответ проявляется в уменьшении скорости потери костной ткани и/или в увеличении количества костной массы и в улучшении качества костной ткани у субъекта.

Подходящие дозировки композиций, заявленных в соответствии с настоящим изобретением, составляют, приблизительно, от 40 до 160 мкг, приблизительно, от 80 до 120 мкг, приблизительно, от 80 до 100 мкг; или, приблизительно, от 40 до 50 мкг, приблизительно, от 40 до 60 мкг, приблизительно, от 60 до 70 мкг, приблизительно, от 70 до 80 мкг, приблизительно, от 80 до 90 мкг, приблизительно, от 90 до 100 мкг, приблизительно, от 100 до 110 мкг, приблизительно, от 110 до 120 мкг, приблизительно, от 120 до 130 мкг, приблизительно, от 130 до 140 мкг, приблизительно, от 140 до 150 мкг, приблизительно, от 150 до 160 мкг; или, приблизительно, от 40 до 45 мкг, приблизительно, от 45 до 50 мкг, приблизительно, от 50 до 55 мкг, приблизительно, от 55 до 60 мкг, приблизительно, от 60 до 65 мкг, приблизительно, от 65 до 70 мкг, приблизительно, от 70 до 75 мкг, приблизительно, от 75 до 80 мкг, приблизительно, от 80 до 85 мкг, приблизительно, от 85 до 90 мкг, приблизительно, от 90 до 95 мкг, приблизительно, от 95 до 100 мкг, приблизительно, от 100 до 105 мкг, приблизительно, от 105 до 110 мкг, приблизительно, от 110 до 115 мкг, приблизительно, от 115 до 120 мкг, приблизительно, от 120 до 125 мкг, приблизительно, от 125 до 130 мкг, приблизительно, от 130 до 135 мкг, приблизительно, от 135 до 140 мкг, приблизительно, от 140 до 145 мкг, приблизительно, от 145 до 150 мкг, приблизительно, от 150 до 155 мкг, приблизительно, от 155 до 160 мкг при введении один раз в день, один раз в последующие дни, дважды в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один

раз в месяц. Указанные дозировки могут вводиться при помощи так называемых пульсирующих инъекций, например, один раз в месяц, когда в результате инъекции происходит ударный выброс единичных доз композиций, заявленных в соответствии с настоящим изобретением.

В том случае, когда описанные выше дозировки вводятся один раз в день, один раз в неделю и т.д., обычно они включают одинаковое количество действующего вещества.

Субъектом, в соответствии с настоящим изобретением, может быть животное, например, млекопитающее, такое, как человек.

Фармацевтически приемлемой солью является соль, которая подходит для введения субъекту, такому, как человек. Пептиды, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, могут иметь один или более протон с достаточно кислотными свойствами, который может вступать в реакцию с подходящим органическим или неорганическим основанием с формированием соли присоединения основания. К таким солям относятся соли, полученные из неорганических оснований, таких, как гидроксид аммония или гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, карбонаты, бикарбонаты и т.п., и органических оснований, таких, как алкоксиды, алкиламиниды, алкил- и ариламины и т.п. К таким основаниям, подходящим для формирования солей в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, относятся гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, карбонат калия и им подобные основания. Пептиды, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, имеющие группу с достаточно основными свойствами, такую, как аминокислотная группа, могут вступать в реакцию с органическими или неорганическими кислотами с формированием соли присоединения кислоты. Кислотами, которые обычно используются для образования солей присоединения кислоты из соединений с основными группами, являются неорганические кислоты, такие, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодисто-водородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также органические кислоты, такие, как р-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, р-бромфенил-сульфоновая кислота, карбоновая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота и им подобные кислоты. Примерами таких солей являются сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрогенфосфат, дигидрогенфосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, иодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капроат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутен-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксиленсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, гамма-гидроксibenзутират, гликолат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафтален-1-сульфонат, нафтален-2-сульфонат, соли миндальной кислоты и им подобные соли.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, не оказывают или оказывают незначительные побочные эффекты, такие, как гиперкальцемию, и обычно не увеличивают стимуляцию костной резорбции, при использовании в представленных выше дозировках. Такое снижение побочных эффектов позволяет использовать более высокие дозировки, по сравнению с теми, которые установлены для традиционных коммерчески доступных лекарственных средств для лечения остеопороза.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, могут вводиться путем инъекции, как описано выше.

Композиции, заявленные в соответствии с настоящим изобретением, могут вводиться отдельно или в комбинации с другими дополнительными лекарственными агентами, такими, как агенты, уменьшающие костную резорбцию, например, бисфосфонаты и кальцитонин.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1 демонстрирует стабильность [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2) при низкой концентрации ацетата (1 ммоль) без стабилизатора.

ТАБЛИЦА 1		
Материал	Поставщик	Единая формула (на один картридж)
(SEQ ID NO.:2)	Ipsen Ireland	0,140 мг (свободное основание)
Натрия ацетат тригидрат 0.1 N	Prolabo	14.6 мг
	Prolabo	1
Уксусная кислота 0.1 N	Meram	9 мг qs pH 5,1
		qs 1,4 г
Вода для инъекций		
Стекланный картридж объемом 1,5 мл, I типа, отмытый, силиконизированный и стерильный	Bünderglass via	1
ПТФЭ-бромбутилкаучуковая серая пробка для картриджа	Daikyo	1
Хлорбутилкаучуковая-металлическая скатка для картриджа	West Pharmaceutical	1
qs = достаточное количество до достижения определенного объема или веса		

Используют композицию, содержащую 100 мкг активного вещества (SEQ ID NO.:2) на 0.1 мл (SEQ ID NO.:2), которую растворяют в воде для инъекций, содержащей разведенный ацетатный буфер, для получения величины pH 5,1.

Результаты подтверждают прекрасную химическую стабильность в течение 24 месяцев хранения при температуре 5°C, как показано на фиг. 1. Изучаемый раствор не содержит стабилизатора или консерватора, только 6 ммоль ацетатного буфера.

Таким образом, для достижения хорошей стабильности препарата (SEQ ID NO.:2) в растворе стабилизатор не требуется.

ПРИМЕР 2: Использование лимоннокислого буфера в лиофилизированной форме препарата (SEQ ID NO.: 2).

ТАБЛИЦА 2		
Материал	Поставщик	Единая формула (на один флакон)
(SEQ ID NO.:2)	Ipsen Ireland	0,1 мг (свободное основание)
Декстран 70	Interchemical	50 мг
Лимонная кислота 0.25% (вес/объем)	Prolabo	qs pH 4,5*
Вода для инъекций **	Meram	qs 1 г
Чистый стеклянный флакон I типа, 11-13 мл	Verretubex	1

ПТФЭ- бромбутилкаучуковая серая пробка, 20 мм	Daikyo	1
Металлическая скатка, удерживающая пробку	West Pharma	1

5 ** для доведения pH раствора до 5-5,5, удаляют во время лиофилизации.

Растворы, представленные в ТАБЛИЦЕ 2, разбавляют NaCl 0,9% с получением:

Одного флакона объемом 2 мл (=50 мкг/мл), содержащего дозу 10-80 мкг/день (при введении 200 мкл - 1.6 мл), или

Одного флакона объемом 5 мл (=20 мкг/мл), содержащего дозу 4-40 мкг/день (при введении 250 мкл - 2 мл).

Лимонную кислоту используют для достижения определенного pH, а декстран используют в качестве наполнителя для создания объема продукта лиофилизации.

Описанные растворы подвергают лиофилизации в стеклянных флаконах и хранят при различных температурах в течение 24 месяцев. В различные отрезки времени изучают содержание [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2), его чистоту, проводят физические тесты. Результаты представлены на фиг.2, где представлена концентрация пептидов, выраженная в процентах. Данные, представленные на фиг.2, свидетельствуют о прекрасной стабильности препарата при хранении в течение 24 месяцев при температуре 2-8°C.

ПРИМЕР 3: Скрининг композиций [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2) для сравнения различных консервантов.

В ТАБЛИЦЕ 3, представленной ниже, показано, что метилпарабен и бензиловый спирт не являются подходящими консервантами для использования в композициях, содержащих [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2), поскольку наблюдается их преципитация и/или потеря активности.

ТАБЛИЦА 3

	Пример 3а	Пример 3б	Пример 3в	Пример 3г	Пример 3д
Метилпарабен	1,5 мг/мл	1,35 мг/мл	-	-	-
Пропилпарабен	-	0,15 мг/мл	-	-	-
Фенол	-	-	5 мг/мл	-	-
Хлорокрезол	-	-	-	3 мг/мл	-
Бензиловый спирт	-	-	-	-	10 мг/мл
Проверка эффективности консерванта	не прошел	успешно	успешно	успешно	успешно
Результаты наблюдения	Наблюдается преципитация	-	-	-	-
Проверка эффективности консерванта после хранения в течение 4,5 мес. при 5°C	Не производилась, поскольку произошла первичная преципитация	успешно	успешно	успешно	Не прошел

Получают растворы, содержащие [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2) 2 мг/мл, ацетатный буфер 6 ммоль и воду для инъекций, с различными консервантами, которые добавляют в концентрациях, рекомендованных для достижения эффективной противомикробной активности. Растворы приготавливают при комнатной температуре путем растворения различных ингредиентов в воде для инъекций с перемешиванием в течение <30 минут для обеспечения полного растворения компонентов. Растворы фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 микрон и наливают в стеклянные флаконы, которые закрывают резиновыми пробками и дополнительно герметизируют при помощи металлического ободка для обеспечения полной непроницаемости.

Раствор с метилпарабеном оказался менее пригодным по причине преципитации и инактивации консерванта сразу после приготовления раствора. Затем полученные растворы хранят в течение 3 месяцев при 25°C, и в течение 4,5 месяцев при 5°C, после

чего повторно проверяют эффективность консервантов, как описано в Примере 5.

ПРИМЕР 4: Оценка противомикробной эффективности различных концентраций консервантов в композициях, содержащих [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2) (исследование стабильности).

ТАБЛИЦА 4

	P87228	P87229	P87230	P87231
(SEQ ID NO.:2)	2 мг/мл	2 мг/мл	2 мг/мл	2 мг/мл
Противомикробный агент	Фенол 5 мг/мл	Хлорокрезол 3 мг/мл	Хлорокрезол 2 мг/мл	Бензиловый спирт 10 мг/мл
Ацетатный буфер	pH 5,1	pH 5,1	pH 5,1	pH 5,1

Все растворы тестируют согласно Европейской Фармакопее, Глава 5.1.3.

"Efficacité de la conservation anti-microbienne" (оценка противомикробной эффективности), чтобы подтвердить эффективность консерванта.

ТАБЛИЦА 5

Оценка противомикробной эффективности консервантов после производства

Микроорганизмы:	Первичная концентрация микроорганизмов КОЕ/мл	Интервалы тестирования	Количество КОЕ в препарате (чашечный метод подсчета)			
			P87228	P87229	P87230	P87231
Бактерии			Фенол 5 мг/мл	Хлорокрезол 3 мг/мл	Хлорокрезол 2 мг/мл	Бензил. спирт 10 мг/мл
Staphylococcus aureus	3,8×10 ³	T0	3,4×10 ⁵	<5	<5	4,7×10 ⁵
		T+6 ч.	<5	<5	<5	6,8×10 ²
		T+24 ч.	<5	<5	<5	<5
		T+28 дн.	5(*)	<5	<5	<5
Pseudomonas aeruginosa	1,3×10 ⁶	T0	5	<5	<5	1,5×10 ²
		T+6 ч.	<5	<5	<5	<5
		T+24 ч.	<5	<5	<5	<5
		T+28 дн.	<5	<5	<5	<5
E. coli	6,7×10 ⁵	T0	7,2×10 ³	<5	<5	1,1×10 ⁵
		T+6 ч.	<5	<5	<5	<5
		T+24 ч.	<5	<5	<5	<5
		T+28 дн.	<5	<5	<5	<5

(*) Грам (+) палочки, отличные от St. Aureus → результаты соответствуют

Микроорганизмы:	Первичная концентрация микроорганизмов КОЕ/мл	Интервалы тестирования	Количество КОЕ в препарате (чашечный метод подсчета)			
			P87228	P87229	P87230	P87231
Грибы и плесень			Фенол 5 мг/мл	Хлоро-крезол 3 мг/мл	Хлоро-крезол 2 мг/мл	Бензил. спирт 10 мг/мл
Aspergillus niger	3,4×10 ⁵	T 0	4,0×10 ⁵	<5	<5	4,1×10 ⁵
		T + 7 дн.	<5	<5	<5	<5
		T + 28 дн.	<5	<5	<5	<5
Candida albicans	3,9×10 ³	T 0	4,4×10 ⁵	<5	<5	3,8×10 ⁵
		T + 7 дн.	<5	<5	<5	<5
		T + 28 дн.	<5	<5	<5	<5
Результаты:	соотв.	-	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Микроорганизмы:	Первичная концентрация микроорганизмов КОЕ/мл	Интервалы тестирования	Количество КОЕ в препарате (чашечный метод подсчета)			
			P87228	P87229	P87230	P87231
Бактерии			Фенол 5 мг/мл	Хлоро-крезол 3 мг/мл	Хлоро-крезол 2 мг/мл	Бензил. спирт 10 мг/мл
Staphylococcus aureus	2,7×10 ⁵ (P87228, P87229, P87231)	0 ч.	1,9×10 ⁵	<5	<5	3,8×10 ⁵
		6 ч.	30	<5	<5	5,9×10 ³
		24 ч.	<5	<5	<5	<5
		28 дней	<5	<5	<5	<5

		5,2×10 ⁵ (P87230)				
5	Pseudomonas aeruginosa	9,9×10 ⁵ (P87228, P87229, P87231)	0 ч.	<5	<5	<5
			6 ч.	<5	<5	<5
			24 ч.	<5	<5	<5
			28 дней	<5	<5	<5
10		8,5×10 ⁵ (P87230)				

15	E. coli	6,8×10 ⁵ (P87228, P87229, P87231)	0 ч.	1,7×10 ³	<5	<5	8,0×10 ⁴
			6 ч.	<5	<5	<5	<5
			24 ч.	<5	<5	<5	<5
			28 дней	<5	<5	<5	<5
		9,5×10 ⁵ (P87230)					
20	Микроорганизмы: Грибы и плесень	Первичная концентрация микроорганизмов КОЕ/мл	Интервалы тестирования	Количество КОЕ в препарате (чашечный метод подсчета)			
				P87228	P87229	P87230	P87231
				Фенол 5 мг/мл	Хлоро- крезол 3 мг/мл	Хлоро-крезол 2 мг/мл	Бензил. спирт 10 мг/мл
25	Aspergillus niger	3,3×10 ⁵ (P87228, P87229, P87231)	0 ч.	3,8×10 ⁵	55	70	4,1×10 ⁵
			7 дней	<5	<5	<5	<5
			28 дней	<5	<5	<5	<5
30		4,1×10 ⁵ (P87230)					
35	Candida albicans	2,7×10 ⁵ (P87228, P87229, P87231)	0 ч.	4,0×10 ⁵	<5	<5	3,8×10 ⁵
			7 дней	<5	<5	<5	<5
			28 дней	<5	<5	<5	<5
		3,7×10 ⁵ (P87230)					
	Результаты:	соотв.		соотв.	соотв.	соотв.	не соотв.

40	Микроорганизмы: Бактерии	Первичная концентрация микроорганизмов КОЕ/мл	Интервалы тестирования	Количество КОЕ в препарате (чашечный метод подсчета)			
				P87228	P87229	P87230	P87231
				Фенол 5 мг/мл	Хлоро- крезол 3 мг/мл	Хлоро- крезол 2 мг/мл	Бензил. спирт 10 мг/мл
45	Staphylococcus aureus	5,4×10 ⁵	0 ч.	4,1×10 ⁵	<5	<5	5,1×10 ⁵
			6 ч.	<5	<5	<5	7,2×10 ³
			24 ч.	<5	<5	<5	<5
			28 дней	<5	<5	<5	<5
50	Pseudomonas aeruginosa	9,7×10 ⁵	0 ч.	<5	<5	<5	<5
			6 ч.	<5	<5	<5	<5
			24 ч.	<5	<5	<5	<5
			28 дней	<5	<5	<5	<5
	E. coli	6,1×10 ⁵	0 ч.	7,0×10 ⁴	<5	<5	4,2×10 ⁴
			6 ч.	<5	<5	<5	<5
			24 ч.	<5	<5	<5	<5
			28 дней	<5	<5	<5	<5

Микроорганизмы: Грибы и плесень	Первичная концентрация микроорганизмов КОЕ/мл	Интервалы тестирования	Количество КОЕ в препарате (чашечный метод подсчета)			
			P87228	P87229	P87230	P87231
			Фенол 5 мг/мл	Хлоро- крезол 3 мг/мл	Хлоро- крезол 2 мг/мл	Бензил. спирт 10 мг/мл
Aspergillus niger	5,3×10 ⁵	0 ч.	3,7×10 ⁵	1,8×10 ³	7,5×10 ³	4,1×10 ⁵
		7 дней	<5	<5	<5	<5
		28 дней	<5	<5	<5	<5
Candida albicans	4,1×10 ⁵	0 ч.	4,5×10 ⁵	<5	<5	4,5×10 ⁵
		7 дней	<5	<5	<5	<5
		28 дней	<5	<5	<5	<5
Результаты:	соотв.		соотв.	соотв.	соотв.	не соотв.

В ТАБЛИЦЕ 5 показано, что фенол, хлорокрезол и бензиловый спирт демонстрируют удовлетворительные результаты сразу после производства в отношении, как Бактерий, так и Грибов/плесени. Через 3 и 4,5 месяца хранения, эффективность в отношении Бактерий и Грибов/плесени сохраняется у фенола и хлорокрезола. Однако, эффективность бензинового спирта в отношении Бактерий не является удовлетворительной, поскольку в ходе тестирования была выявлена недостаточный показатель гибели *S. Aureus*. (ТАБЛИЦА 5).

ПРИМЕР 5: Химическая стабильность различных композиций

В ТАБЛИЦЕ 6 уточняется химическая стабильность композиций, описанных в ПРИМЕРЕ 4.

ТАБЛИЦА 6				
Стабильность композиций, содержащих [Glu ^{22,25} , Leu ^{23,28,31} , Aib ²⁹ , Lys ^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH ₂ (SEQ ID NO.:2).				
Проба	Композиция	Условия хранения: 25°C, 60% влажность		
		Содержание (SEQ ID NO.: 2) в мг/мл (% первичной концентрации при t=0)		
		0 месяцев	1 месяц	3 месяца
P87228	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Фенол (5 мг/мл)	1,90 (100%)	1,88 (98,9%)	1,83 (96,3%)
P87229	(SEQ ID NO.: 2)(2 мг/мл)/Хлорокрезол (3 мг/мл)	1,98 (100%)	1,96 (99,0%)	1,94 (98,0%)
P87231	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Бензиловый спирт (10 мг/мл)	1,93 (100%)	1,89 (97,9%)	1,86 (96,4%)
Проба	Композиция	Условия хранения: 5°C		
		Содержание (SEQ ID NO.: 2) в мг/мл (% первичной концентрации при t=0)		
		0 месяцев	1 месяц	3 месяца
P87228	(SEQ ID NO.: 2)	1,90(100%)	1,91(100,5%)	1,89(99,5%)

	(2 мг/мл)/Фенол (5 мг/мл)			
P87229	(SEQ ID NO.: 2)(2 мг/мл)/Хлорокрезол (3 мг/мл)	1,98 (100%)	1,96 (99,0%)	1,97 (99,5%)
P87231	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Бензиловый спирт (10 мг/мл)	1,93 (100%)	1,94 (100,5%)	1,92 (99,5%)

Как видно из ТАБЛИЦЫ 6, на стабильность раствора [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO.:2) не оказывает влияния выбранный консервант.

В ТАБЛИЦЕ 7 уточняется содержание каждого из консервантов в тех же композициях.

ТАБЛИЦА 7				
Стабильность консервантов				
Проба	Композиция	Условия хранения: 25°C, 60% влажность		
		Содержание консерванта в мг/мл (% первичной концентрации при t=0)		
		0 месяцев	1 месяц	3 месяца
P87228	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Фенол (5 мг/мл)	4,86 (100%)	4,82 (99,2%)	4,79 (98,6%)
P87229	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Хлорокрезол (3 мг/мл)	2,78 (100%)	2,70 (97,1%)	2,56 (92,1%)
P87231	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Бензиловый спирт (10 мг/мл)	9,92 (100%)	9,83 (99,1%)	9,82 (99,0%)
Проба	Композиция	Условия хранения: 5°C		
		Содержание консерванта в мг/мл (% первичной концентрации при t=0)		
		0 месяцев	1 месяц	3 месяца
P87228	(SEQ ID NO.:2) (2 мг/мл)/Фенол (5 мг/мл)	4,86 (100%)	4,83 (99,4%)	4,84 (99,6%)
P87229	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Хлорокрезол (3 мг/мл)	2,78 (100%)	2,73 (98,2%)	2,74 (98,6%)
P87231	(SEQ ID NO.: 2) (2 мг/мл)/Бензиловый спирт (10 мг/мл)	9,92 (100%)	9,89 (99,7%)	9,94 (100,2%)

Как видно из ТАБЛИЦЫ 7, хлорокрезол представляет собой консервант с самой низкой стабильностью, поскольку при хранении в условиях 25°C и 5°C происходит существенное уменьшение его содержания в композициях.

Раскрытые в описании и другие модификации и варианты настоящего изобретения могут быть осуществлены специалистом в данной области знаний без выхода за пределы объема изобретения, который отражен в формуле.

Формула изобретения

1. Стабильная при хранении композиция, подходящая для введения субъекту, содержащая:

а) аналог РТНrР, имеющий последовательность [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}] hРТНrР(1-34) NH₂ (SEQ ID NO:2); и

б) эффективное количество буфера для поддержания рН в пределах от 4,5 до 5,6.

2. Композиция по п.1, в которой рН имеет значение около 5.1.

3. Композиция по п.1, в которой буфер выбирают из группы, включающей ацетатный, тартратный, фосфатный и цитратный буфер.

4. Композиция по п.3, в которой буфер является ацетатным буфером.

5. Композиция по п.4, в которой буфер является уксусной кислотой и ацетатом натрия.

6. Композиция по п.5, в которой концентрация буфера находится в пределах от

около 1 мМ до около 10 мМ.

7. Композиция по п.5, в которой концентрация буфера составляет около 6 мМ.

8. Композиция по п.1, которая дополнительно содержит эффективное количество противомикробного агента.

9. Композиция по п.8, в которой противомикробным агентом является фенол.

10. Композиция по п.9, в которой фенол находится в концентрации от около 0,25 до около 5 мг/мл.

11. Композиция по п.9, в которой фенол находится в концентрации около 5 мг/мл.

12. Композиция по п.1, в которой аналог PTHrP находится в концентрации около 2 мг/мл.

13. Композиция по п.1, которая не содержит химического стабилизатора, выбранного из группы, состоящей из полиола, сахароспирта, многоатомного спирта и альбумина.

14. Способ лечения остеопороза, заключающийся во введении нуждающемуся субъекту стабильной при хранении композиции, содержащей:

а) аналог PTHrP, имеющий последовательность [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}] hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO:2); и

б) эффективное количество буфера для поддержания pH в пределах от 4,5 до 5,6.

15. Способ по п.14, в котором стабильную при хранении композицию вводят субъекту посредством однократной ежедневной подкожной инъекции количества указанной композиции, содержащей от приблизительно 40 мкг до приблизительно 45 мкг [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO:2).

16. Способ по п.15, в котором стабильная при хранении композиция дополнительно содержит фенол в количестве от около 0,25 до около 5 мг/мл.

17. Способ по п.16, в котором буфер является ацетатным буфером.

18. Способ по п.14, в котором стабильную при хранении композицию вводят субъекту посредством однократной ежедневной подкожной инъекции количества указанной композиции, содержащей от около 75 мкг до около 80 мкг [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO:2).

19. Способ по п.18, в котором стабильная при хранении композиция дополнительно содержит фенол в количестве от около 0,25 до около 5 мг/мл.

20. Способ по п.19, в котором буфер является ацетатным буфером.

21. Способ стимулирования роста кости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту стабильной при хранении композиции, содержащей:

а) аналог PTHrP, имеющий последовательность [Glu^{22,25}, Leu^{28,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP (1-34)NH₂(SEQ ID NO:2); и

б) эффективное количество буфера для поддержания pH в пределах от 4,5 до 5,6.

22. Способ по п.21, в котором стабильную при хранении композицию вводят субъекту посредством однократной ежедневной подкожной инъекции количества указанной композиции, содержащей от приблизительно 40 до приблизительно 45 мкг [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH₂(SEQ ID NO:2).

23. Способ по п.22, в котором стабильная при хранении композиция дополнительно содержит фенол в концентрации от приблизительно 0,25 до приблизительно 5 мг/мл.

24. Способ по п.23, в котором указанный pH-буфер представляет собой ацетатный буфер.

25. Способ по п.21, в котором стабильную при хранении композицию вводят субъекту посредством однократной ежедневной подкожной инъекции количества

указанной композиции, содержащей от приблизительно 75 до приблизительно 80 мкг [Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrPC(1-34)NH₂(SEQ ID NO:2).

26. Способ по п.25, в котором стабильная при хранении композиция дополнительно содержит фенол в концентрации от приблизительно 0,25 до приблизительно 5 мг/мл.

27. Способ по п.26, в котором указанный pH-буфер представляет собой ацетатный буфер.

28. Способ по п.21, где у субъекта имеется перелом кости.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Радиус Хэлс, Инк.
 ИПСЕН ФАРМА С.А.С.
 ДЕИ, Майкл, Дж.
 МОНДОЛИ, Натали РИГО,
 Бенедикт ХЕНДЕРСОН,
 Барт ЛАЙТТЛ, С.,
 Ричард

<120> Способ лечения остеопороза и используемая в нем композиция

<130> 3803.1004002

<140> PCT/US2007/021216
 <141> 2007-10-03

<150> 60/848,960
 <151> 2006-10-03

<160> 2

<170> FastSEQ for windows Version 4.0

<210> 1
 <211> 34
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo Sapiens

<400> 1
 Ala Val Ser Glu His Gin Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gin
 15 10 15
 Asp Leu Arg Arg Arg phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His
 20 25 30
 Thr Ala

<210> 2
 <211> 34
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический пептид

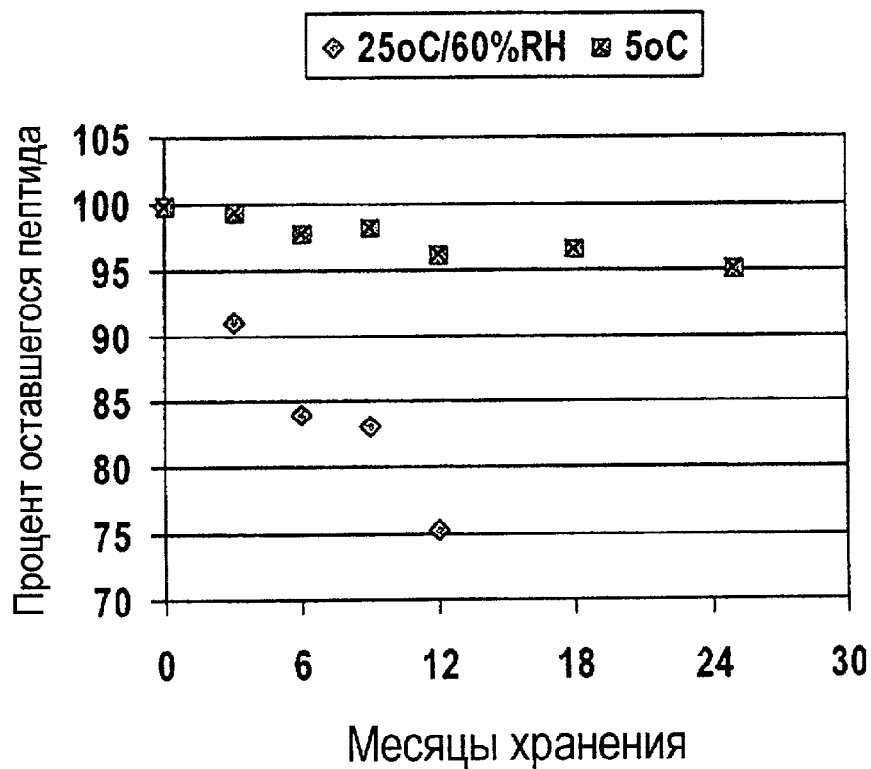
<220>
 <221> МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОСТАТОК <222>
 29 <223> Aib

<220>
 <221> АМИДИРОВАНИЕ
 <222> 34

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 29
 <223> хаа = любая аминокислота

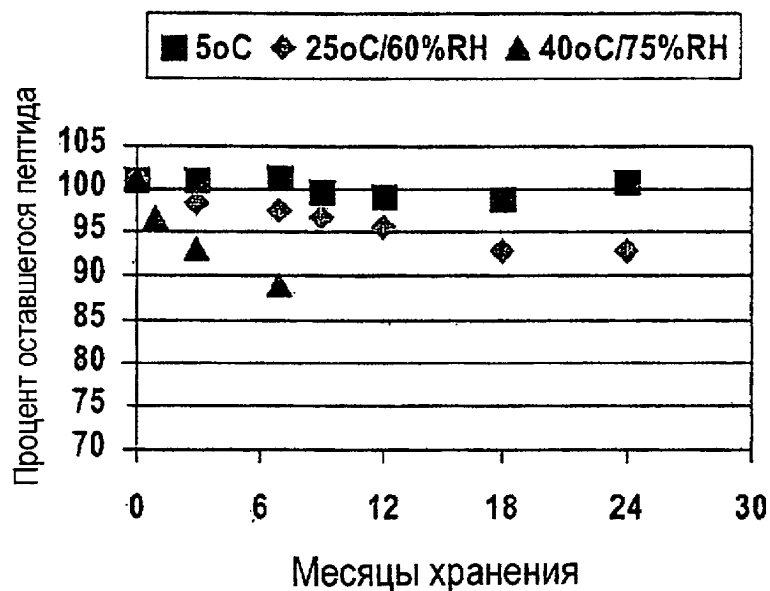
<400> 2
 Ala Val Ser Glu His Gin Leu Leu His Asp Lys Gly Lys ser Ile Gin
 15 10 15
 Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Xaa Lys Leu His
 20 25 30
 Thr Ala

Стабильность раствора SEQ ID NO.:2



Фиг. 1

Стабильность лиофилизированной формы SEQ ID NO.:2



Фиг. 2