



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118656** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61P 15/00
C07K 7/64 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 03523	(72) Винахідник(и): Спана Карл (US), Джордан Роберт (US), Еделсон Джеффри Д. (US)
(22) Дата подання заявки: 05.11.2013	(73) Власник(и): ПЕЛЕТІН ТЕКНОЛОДЖІЗ, ІНК., 4b Cedar Brook Drive, Cranbury, NJ 08512, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2019	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/722,511, 61/770,535	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/151714 A2, 17.12.2009 US 2005/0222014 A1, 06.10.2005 US 2011/0065652 A1, 17.03.2011 US 6 794 489 B2, 21.09.2004 PALATIN TECHNOLOGIES, INC., "Bremelanotide in Premenopausal Women With Female Sexual Arousal Disorder and/or Hypoactive Sexual Desire Disorder", CLINICALTRIALS.GOV (NCT01382719, (20120320), page 1 SAFARINEJAD, MR., "Evaluation of the Safety and Efficacy of Bremelanotide, a Melanocortin Receptor Agonist, in Female Subjects with Arousal Disorder: A Double-Blind Placebo-Controlled, Fixed Dose, Randomized Study"., INTERNATIONAL SOCIETY FOR SEXUAL MEDICINE., (2008), vol. 5, pages 887 - 897 PALATIN TECHNOLOGIES, INC., "Reports Positive Bremelanotide Study; Improved Safety Profile with Subcutaneous Administration", PR NEWSWIRE., (20090812)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 05.11.2012, 28.02.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.07.2015, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2019, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2013/068386, 05.11.2013	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ БРЕМЕЛАНОТИДУ У ЛІКУВАННІ ЖІНОЧОЇ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(57) Реферат:

Застосування підшкірно введеної дози бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі приблизно у 1,0 мг та 1,75 мг у лікуванні жіночої сексуальної дисфункції з одночасним зменшенням або мінімізуванням небажаних побічних ефектів.

UA 118656 C2

Винахід стосується композицій та способів лікування сексуальної дисфункції, в тому числі жіночої сексуальної дисфункції шляхом введення вибраної дози агоніста меланокортину. Зокрема винахід стосується способів лікування жіночої сексуальної дисфункції з одночасним зменшенням або мінімізуванням побічних або хворобливих ефектів, пов'язаних з введенням

агоніста меланокортину. Більш докладно кажучи, винахід стосується фармацевтичних композицій, у яких агоністом меланокортину є бремеланотид та способів, з допомогою яких ці фармацевтичні композиції вводять пацієнтам для лікування жіночої сексуальної дисфункції, особливо для лікування жіночої сексуальної дисфункції у жінок в пременопаузі з одночасним зменшенням або мінімізуванням побічних ефектів.

Слід звернути увагу, що наступне обговорення має відношення до кількох публікацій автора (авторів) та року видання та через дати останньої публікації деякі з них не повинні розглядатися у якості рівня техніки, відомого до дати пріоритету заявленого винаходу. Обговорення таких публікацій в даному документі ставить за мету надання більш повної передумови та не повинно тлумачитися як допущення, що такі публікації є публікаціями рівня техніки, відомого до дати пріоритету заявленого винаходу, наведеними з метою визначення патентоспроможності.

Відомо, що агоністи меланокортинового рецептора, зокрема агоністи меланокортинового рецептора 4 (MC4-R) можуть бути застосовані у лікуванні сексуальних дисфункцій. Див., наприклад, L.H.T. Van der Ploeg, W.J. Martin, A.D. Howard, R.P. Nargund et al., A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. ("Роль меланокортинового рецептора 4 у сексуальній функції") Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:11381-86 (2002). Циклічний, гептан-пептидний агоніст меланокортинового рецептора Ac-Nle-цикло(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH, який за Довідником національних непатентованих назв США має назву бремеланотид та раніше був відомим під назвою PT-141, як також описано у Патетах США №№. 6 579 968 та 6 794 489 було застосовано у клінічних дослідженнях сексуальної дисфункції, в тому числі чоловічої еректильної дисфункції

(ЕД) та жіночої сексуальної дисфункції або розладу (FSD).

Зараз досягнуто суттєвого прогресу у визначенні та класифікації розладів, які охоплюються FSD. У довіднику The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) («Діагностичний та статистичний довідник психічних розладів») визначено чотири головних розлади, які є ознакою FSD, як-то зниження сексуального збудження, диспарейнія та труднощі у досягненні оргазму (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000). Приблизно 43 % дорослих жінок у Сполучених Штатах відчувають певну форму розладу жіночого сексуального збудження (FSAD) та / або гіпоактивного розладу сексуального бажання (HSDD). Також повідомлено, що приблизно 22 % цих жінок відчувають страждання через свою сексуальну дисфункцію. (Див. E.O. Laumann, A. Paik and R.C. Rosen, Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. ("Сексуальна дисфункція жінок у Сполучених Штатах: поширеність та прогностичні параметри"). JAMA 281:537-544 (1999); and, J.L. Shifren, B.U. Monz, P.A. Russo, A. Segreti and C.B. Johannes, Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates ("Сексуальні проблеми та страждання жінок у Сполучених Штатах: поширеність та кореляти"). Obstet Gynecol 112:970-978 (2008). У поточному довіднику The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), випущеному у травні 2013 року Американською психіатричною асоціацією було переглянуто класифікацію жіночої сексуальної дисфункції з заміщенням розладів FSAD та HSDD новим діагнозом, як-то розлад жіночої сексуальної цікавості та сексуального збудження (FSI/AD) та нинішню концепцію FSD було розширено зі включенням сприйнятливості до сексуальної активності та стимулювання сексуальної активності у межах діагностичного евристичного аналізу. Однак визначення FSAD та HSDD ще продовжують застосовувати та вони є прийнятними для опису жіночої сексуальної дисфункції у поточній версії Міжнародної класифікації захворювань (International Classification of Diseases (ICD-10)).

Терапія сексуальних розладів та освіта сьогодні утворює основу лікування FSAD та/або HSDD. Фармацевтичні засоби лікування є обмеженими та зараз не існує жодних ліків, затверджених для вживання у Сполучених Штатах для лікування цих розладів та тільки один вид ліків зараз було затверджено для вживання у країнах Євросоюзу, але згодом це затвердження було відкликано (цей препарат мав назву INTRINSA® та являв собою тестостероновий трансдермальний пластир від компанії Warner Chilcott).

Цикл сексуальної відповіді жіночого організму є комплексним та залежить від фізіологічних, психологічних та суспільних факторів. Для багатьох жінок спонтанне бажання не є мотивуючим фактором для виникнення сексуальної активності. Часто це прагнення є наслідком суб'єктивного збудження, викликаного різними статевими подразниками. Розуміння циклу

сексуальної відповіді жіночого організму надає основу для проектування та розробки фармакологічних втручань для лікування FSAD та/або HSDD.

Механізми та прийнятні фармацевтичні способи лікування, які лежать в основі сексуальної відповіді у жінок відрізняються від тих, які лежить в основі чоловічої сексуальної відповіді. Наприклад, сексуальна відповідь у чоловіків охоплює як функцію центральної нервової системи, так і продукування оксиду азоту, що веде до збільшення притоку крові до пеніса. Навпаки, у жіночій статевій відповіді переважають функції центральної нервової системи, в той час як шлях продукування оксиду азоту має другорядне значення у порівнянні з чоловіками. Таким чином, у той час як способи лікування чоловічої сексуальної дисфункції можуть бути спрямовані до одного або до обох зазначених механізмів дії, способи лікування жіночої сексуальної дисфункції, як правило, мають бути спрямовані до функції центральної нервової системи та повинні на неї спиратися (Див. A.M. Shadiack, S.D. Sharma, D.C. Earle, C. Spana and T.J. Hallam, Melanocortins in the Treatment of Male and Female Sexual Dysfunction ("Меланокортини у лікуванні чоловічої та жіночої сексуальної дисфункції"). Current Topics in Medicinal Chemistry 7:1137-1144 (2007). Отже, пригнічувачі фосфодіестерази 5 (PDE-5), як-то силденафіл, тадалафіл або варденафіл є ефективними у чоловіків з еректильною дисфункцією завдяки механізму дії, який полягає у вибіркового пригніченні PDE-5, яке таким чином запобігає гідролізу циклічного гуанозинмонофосфату, що веде до збільшення притоку крові до пеніса. Однак у жінок зі сексуальною дисфункцією, хоча пригнічувачі PDE-5 певним чином діють на судинну гіперемію статевих органів, ці ліки мають незначну дію або не надають жодного ефекту при їх застосуванні у лікуванні жіночої сексуальної дисфункції, в тому числі у лікуванні проблем сексуального збудження (Див. M.L. Chivers and R.C. Rosen, Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? ("Пригнічувачі фосфодіестерази 5 та сексуальна відповідь у жінок: дефектні протоколи чи парадигми?») J. Sex. Med. 7:858-72 (2010).

Дослідження тварин та людей наводять на думку, що бремеланотид ефективно впливає на центральну нервову систему та ця дія не є пов'язаною з місцевим притоком крові до статевих органів. У дослідженнях тварин з застосуванням шурів жіночої статі та підшкірних ін'єкцій бремеланотиду було виявлено вибірккову фармакологічну дію цієї сполуки на апетитивну сексуальну поведінку, що призвело до індукції продукту Fos негайно-раннього гену у різних лімбічних та гіпоталамічних структурах та до підвищення вивільнення допаміну у медіальну преоптичну ділянку гіпоталамуса (Див. J.G. Pfaus, A. Shadiack, T. Van Soest, M. Tse and P. Molinoff, Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist ("Вибіркове сприяння сексуальному домаганню у шурів жіночої статі з допомогою агоніста рецептора меланокортину"). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:10201-4 (2004); J. Pfaus, F. Giuliano and H. Gelez, Bremelanotide: an overview of preclinical CNS effects on female sexual dysfunction ("Бремеланотид: Огляд доклінічних дій ЦНС на жіночу сексуальну дисфункцію"). J. Sex. Med. 4:269-279 (2007)). У людини після інтраназального введення одичинної 20 мг дози бремеланотиду було виявлено наявність статистично прийнятних почуттів сексуального збудження (вимірювання амплітуди пульсування піхви) у жінок, які страждали на розлад такого збудження, але без статистично прийнятних відмінностей у порівнянні з плацебо (Див. L.E. Diamond, D.C. Earle, J.R. Heiman, R.C. Rosen, M.A. Perelman and R. Harning, An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist ("Дія суб'єктивної сексуальної відповіді у жінок у пременопаузі з розладом сексуального збудження, викликана агоністом меланокортинового рецептора бремеланотидом (PT-141)»). J. Sex. Med. 3:628-638 (2006)). Цей ефект відрізняється від ефекту, виявленого у чоловіків з еректильною дисфункцією, в яких після підшкірної ін'єкції 4 мг або 6 мг дози бремеланотиду було відмічено наявність статистично значущої порівняно з плацебо еректильної відповіді, яку було визначено шляхом плетизмографічного вимірювання відповідей пеніса з супутнім посиленням кровотоку у ділянці розташування статевих органів. Shadiack, 2007, supra.

У науковій літературі було повідомлено, що агоністи MC4-R викликають адренергічну відповідь, яка призводить до збільшення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. (Див., наприклад, J.J. Kuo, A.A. Silva and J.E. Hall, Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. ("Гіпоталамічні рецептори меланокортину та тривале регулювання артеріального тиску та функції нирок"). Hypertension 41:768-774 (2003); J.J. Kuo, A.A. da Silva, L.S. Tallam and J.E. Hall, Role of adrenergic activity in pressor responses to chronic melanocortin receptor activation. ("Роль адренергічної активності у відповідях, які підвищують кров'яний тиск та викликані тривалим активуванням рецептора меланокортину"). Hypertension 43:370-375 (2004); U. Nordheim, J.R. Nicholson, K. Dokladny, P. Dunant and K.G. Hofbauer, Cardiovascular responses to melanocortin 4-receptor stimulation in conscious unrestrained

normotensive rats. ("Серцево-судинні відповіді на стимулювання рецептора -4 меланокортину у нормотензивних активних щурів, яких тримали в умовах вільної поведінки. Peptides 27:438-443 (2006)).

5 Несприятливі події, як негайні, так і з затримкою, які спостерігали при застосуванні агоністів меланокортину, в тому числі бремеланотиду, головним чином полягали у підвищенні тиску крові, нудоті та блювоті.

Отже, залишається потреба у отриманні терапевтичного способу лікування сексуальних розладів, в тому числі, але без обмеження, FSD, шляхом введення агоніста меланокортину, який надасть бажаний корисний терапевтичний ефект, але який не буде викликати або не буде суттєво викликати або який зменшить або мінімізує несприятливі серцево-судинні та інші ефекти, які в тому числі, але без обмеження охоплюють підвищення систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або частоти випадків нудоти або блювоти. Винахід було зроблено, беручи до уваги ці обставини.

15 Заявленим винаходом передбачені способи лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та прогнозування сексуальної активності шляхом введення невеликої дози бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Ця невелика доза може бути введена шляхом підшкірної ін'єкції та було знайдено, що передбачені тут низькі дози бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі будуть ефективними, незважаючи на попередні ознаки того, що для лікування FSD можуть бути потрібні лише більш високі дози цієї сполуки. Також 20 було виявлено, що ці передбачені тут низькі дози бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі є пов'язаними з більш слабкими побічними ефектами у порівнянні з застосуванням підвищених доз цієї сполуки. Введення шляхом підшкірної ін'єкції веде до значно низького відсотку коефіцієнта варіації при піковій концентрації у плазмі крові у популяції пацієнтів у порівнянні з відсотком коефіцієнта варіації при піковій концентрації у плазмі крові у популяції пацієнтів, яким було введено бремеланотид або його фармацевтично прийнятну сіль 25 шляхом інтраназального введення. Передбачені тут композиції та способи охоплюють в тому числі, але без обмеження, введення шляхом підшкірної ін'єкції, яке може додатково бути пов'язане зі зниженими побічними ефектами у порівнянні з інтраназальним введенням прийнятної для порівняння дози, як-то прийнятної для порівняння дози на основі пікової 30 концентрації у плазмі крові у межах 60 хв. після введення бремеланотиду.

У одному аспекті заявленим винаходом передбачено спосіб лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та прогнозування сексуальної активності разом зі зменшенням побічних ефектів, пов'язаних з введенням бремеланотиду, який полягає у введенні шляхом підшкірної ін'єкції пацієнту – жінці композиції, яка містить не більш, ніж приблизно 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі, тим самим забезпечуючи лікування FSD зі зменшенням небажаних побічних ефектів. У одному аспекті цього способу шляхом підшкірної ін'єкції вводять не більш, ніж 1,25 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. У іншому аспекті вводять приблизно 1,00-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. У іншому аспекті вводять приблизно 1,25-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. 40

Композиція для підшкірної ін'єкції може бути водним розчином, який містить ацетатну сіль бремеланотиду та гліцерин. У одному аспекті, ця композиція є водним розчином, який суттєво складається з ацетатної солі бремеланотиду та 2,5 % гліцерину (ваги / об'єму). Ацетатна сіль бремеланотиду може містити приблизно 6 % - 12 % (у ваговому співвідношенні) оцтової кислоти у водному розчині бремеланотиду. У одному аспекті композиція має рН, який приблизно дорівнює 5.0 та додатково містить агенти для доведення рН, які можуть охоплювати, але без обмеження, соляну кислоту та хлорид натрію. 45

У іншому аспекті небажані побічні ефекти, які є зменшеними є вибраними з групи, яка охоплює нудоту, блювоту, почервоніння та підвищення тиску крові. У одному аспекті пацієнт-жінка знаходиться у пременопаузі та у іншому аспекті пацієнт-жінка знаходиться у постменопаузі. 50

Заявленим винаходом додатково передбачено застосування дози композиції, яка містить не більш, ніж приблизно 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі у виробництві прийнятного для підшкірних ін'єкцій лікарського засобу для лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та для прогнозування сексуальної активності. У пов'язаному з цим аспекті доза композиції містить приблизно 1,00-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі або приблизно 1,25-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. 55

У іншому аспекті заявленим винаходом передбачено попередньо наповнений пристрій з дозою, який містить водний розчин ацетатної солі з не більш, ніж 1,75 мг бремеланотиду. Такий 60

попередньо наповнений пристрій з дозою може містити попередньо наповнений шприц або може містити картридж, пристосований для застосування шляхом підшкірного введення засобу доставки ліків.

У іншому аспекті заявленим винаходом передбачено спосіб лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та прогнозування сексуальної активності разом зі зменшенням побічних ефектів, пов'язаних з введенням бремеланотиду, який полягає у введенні шляхом підшкірної ін'єкції пацієнту-жінці композиції, яка містить бремеланотид або його фармацевтично прийнятної солі у кількості, достатній для отримання пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після введення, яка б дорівнювала не більш, ніж приблизно 120 нг/мл, тим самим забезпечуючи лікування FSD зі зменшенням небажаних побічних ефектів. У пов'язаному з цим аспекті заявленим винаходом передбачено спосіб лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та прогнозування сексуальної активності разом зі зменшенням побічних ефектів, пов'язаних з введенням бремеланотиду, який полягає у введенні шляхом підшкірної ін'єкції пацієнту-жінці композиції, яка містить бремеланотид або його фармацевтично прийнятну сіль у кількості, достатній для отримання пікової концентрації у плазмі крові протягом часу у межах 60 хв. внаслідок підшкірного введення дози, яка дорівнює приблизно 1,0-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі, тим самим забезпечуючи лікування FSD зі зменшенням небажаних побічних ефектів.

У іншому аспекті заявленим винаходом передбачено спосіб лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та прогнозування сексуальної активності разом зі зменшенням побічних ефектів, пов'язаних з введенням бремеланотиду, який полягає у введенні шляхом підшкірної ін'єкції пацієнту-жінці композиції, яка містить приблизно не більш, ніж 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі, тим самим забезпечуючи лікування FSD з одночасним зменшенням одного або кількох побічних ефектів у порівнянні з інтраназальним введенням еквівалентної дози бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях ці побічні ефекти охоплюють одне або більше з наступного: нудоту, почервоніння, головний біль, змінення систолічного артеріального тиску, змінення діастолічного артеріального тиску, змінення частоти серцевих скорочень, блювоту та гіпертензію. Еквівалентне дозування бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі охоплює застосування дози, яке після введення бремеланотиду веде до появи суттєво подібної пікової концентрації у плазмі крові впродовж 60 хв. у порівнянні з підшкірною ін'єкцією композиції, яка містить не більш, ніж приблизно 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Суттєво подібною піковою концентрацією у плазмі крові може бути середня концентрація у плазмі крові у групі пацієнтів, яка буде дорівнювати приблизно 60-120 нг/мл бремеланотиду. У одному аспекті способу шляхом підшкірної ін'єкції вводять не більш, ніж 1,25 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. У іншому аспекті вводять приблизно 1,00-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі або, альтернативним чином, вводять приблизно 1,25-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Композицією цього способу може бути водний розчин, який містить ацетатну сіль бремеланотиду та гліцерин та який може суттєво складатися з ацетатної солі бремеланотиду та 2,5 % гліцерину (у співвідношенні ваги до об'єму). У такому розчині ацетатна сіль бремеланотиду містить приблизно 6 % - 12 % (у ваговому співвідношенні) оцтової кислоти у водному розчині бремеланотиду. pH композиції може приблизно дорівнювати 5.0 та вона додатково може містити один або більше агентів для доведення pH, як-то соляну кислоту та гідроксид натрію. У зазначеному способі, пацієнт-жінка може знаходитися у предменопаузі або, альтернативно, у постменопаузі. Мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після введення шляхом підшкірної ін'єкції має коефіцієнт варіабельності (%CV) менший, ніж 30, Зменшення побічних ефектів охоплює мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після введення шляхом підшкірної ін'єкції композиції, яка містить не більш, ніж приблизно 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі, яка є меншою, ніж мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після інтраназального введення бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після інтраназального введення може мати коефіцієнт варіабельності (%CV), більший, ніж 30, Мінливість пікової концентрації у плазмі крові може бути визначеною у групі пацієнтів.

У іншому аспекті заявленим винаходом передбачено спосіб лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та прогнозування сексуальної активності, який полягає у введенні шляхом підшкірної ін'єкції пацієнту-жінці зазначеної композиції, яка містить не більш, ніж приблизно 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі, тим самим забезпечуючи лікування FSD з підвищеною ефективністю у порівнянні з інтраназальним

введенням бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі з еквівалентним дозуванням. У деяких втіленнях показником підвищеної ефективності є збільшення частоти задовільнених сексуальних випадків після введення бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Показником підвищеної ефективності може бути збільшення частоти задовільнених сексуальних випадків після введення бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі або покращення загальної сексуальної функції, в тому числі випадки покращення, виміряні з допомогою Індексу жіночої сексуальної функції (Female Sexual Function Index), як-то покращення загальної оцінки відповідно за цим індексом на три бали або ще більше. Показником підвищеної ефективності також може бути зменшення розладів, пов'язаних з сексуальною дисфункцією, в тому числі випадки зменшення розладів, пов'язаних з сексуальною дисфункцією, виміряні з допомогою Модифікованої рейтингової шкали сексуальної дисфункції у жінок (Female Sexual Distress Scale-DAO). У цьому способі, еквівалентне дозування бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі містить дозу, застосування якої веде до суттєво подібної пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після введення бремеланотиду у порівнянні з підшкірною ін'єкцією композиції, яка містить не більш, ніж приблизно 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Суттєво подібна пікова концентрація у плазмі крові може бути середньою піковою концентрацією у плазмі крові у межах приблизно 60-120 нг/мл бремеланотиду у групі пацієнтів. У одному аспекті способу шляхом підшкірної ін'єкції вводять, не більш, ніж 1,25 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі або, альтернативним чином, вводять приблизно 1,00-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі або, альтернативним чином, вводять приблизно 1,25-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Композиція за цим способом може бути водним розчином, який містить ацетатну сіль бремеланотиду та гліцерин та може складатися суттєво з ацетатної солі бремеланотиду та 2,5 % гліцерину (у співвідношенні ваги до об'єму). У такому розчині ця ацетатна сіль бремеланотиду являє собою приблизно 6 % - 12 % (у ваговому співвідношенні) оцтову кислоту у водному розчині бремеланотиду. pH цієї композиції може дорівнювати приблизно 5.0 та вона може додатково містити один або більше агентів для доведення pH, в тому числі один або більше агентів для доведення pH, які містять соляну кислоту та гідроксид натрію. У цьому способі пацієнт-жінка може знаходитися у предменопаузі або, альтернативно, у постменопаузі.

У іншому аспекті заявленим винаходом передбачено дозу для застосування у композиції, яка містить не більш, ніж приблизно 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі у виробництві прийнятного для введення шляхом підшкірної ін'єкції лікарського засобу для лікування FSD у пацієнта, який є жінкою з діагностованою FSD та для прогнозування сексуальної активності. Така композиція може містити не більш, ніж 1,25 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі та може також містити приблизно 1,00-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі або, альтернативним чином, приблизно 1,25-1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі. Композиція для такого застосування може бути водним розчином, який містить ацетатну сіль бремеланотиду та гліцерин та може суттєво складатися з ацетатної солі бремеланотиду та 2,5 % гліцерину (у співвідношенні ваги до об'єму). Ацетатна сіль бремеланотиду у такому розчині являє собою приблизно 6 % - 12 % (у ваговому співвідношенні) оцтову кислоту у водному розчині бремеланотиду. pH цієї композиції може дорівнювати приблизно 5.0 та вона може додатково містити один або більше агентів для доведення pH, в тому числі один або більше агентів для доведення pH, які містять соляну кислоту та гідроксид натрію.

Головною метою заявленого винаходу є надання способів лікування FSD, які полягають у застосуванні бремеланотиду з одночасним обмеженням несприятливих подій, як-то, в тому числі, але без обмеження, підвищення систолічного артеріального тиску, підвищення діастолічного артеріального тиску, підвищення частоти серцевих скорочень або випадки нудоти або блювоти.

Іншою метою заявленого винаходу є надання способів лікування FSD, які полягають у застосуванні бремеланотиду з одночасним зменшенням випадків несприятливих подій, як-то, в тому числі, але без обмеження, підвищення систолічного артеріального тиску, підвищення діастолічного артеріального тиску, підвищення частоти серцевих скорочень або випадків нудоти або блювоти у порівнянні з альтернативним застосуванням доз та способів введення бремеланотиду відповідно до попереднього рівня техніки.

Іншою метою заявленого винаходу є надання способів лікування FSD, які полягають у застосуванні бремеланотиду з одночасною мінімізацією несприятливих подій, як-то, в тому числі, але без обмеження, підвищення систолічного артеріального тиску, підвищення діастолічного артеріального тиску, підвищення частоти серцевих скорочень або випадків нудоти

або блювоти у порівнянні з альтернативним застосуванням доз та способів введення бремеланотиду відповідно до попереднього рівня техніки.

Іншою метою заявленого винаходу є надання дози бремеланотиду, як-то дози, яку застосовують шляхом підшкірної ін'єкції, яка є ефективною для лікування FSD, але не викликає або суттєво не викликає пов'язаних з ліками несприятливих подій, в тому числі, але без обмеження, підвищення систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або випадків нудоти або блювоти.

Інші аспекти та ознаки новизни, а також додатковий обсяг застосовності заявленого винаходу будуть частково викладені нижче у детальному описі у поєднанні з доданими кресленнями та частково стануть зрозумілими для фахівців у цій галузі після вивчення наступного опису або вони можуть бути вивчені в ході практичного застосування винаходу. Аспекти винаходу можуть бути реалізовані та досягнуті з допомогою засобів та комбінацій, докладно зазначених у поданій Формулі Винаходу.

Стислий опис окремих видів креслень.

Наведені тут креслення, які включені у цю заявку та складають частину опису, ілюструють один або кілька варіантів втілення заявленого винаходу та разом з описом мають за мету пояснення принципів винаходу. Ці креслення наведені тільки з ілюстративною метою та не повинні бути витлумачені у якості обмеження заявленого винаходу.

Фіг.1 є графіком, на якому зображені пікові концентрації бремеланотиду у плазмі крові, які було виміряно у нг/мл, отримані після інтраназального введення 5, 7,5, 10, 12,5 та 15 мг бремеланотиду у водному розчині та підшкірного введення 2,5 мг бремеланотиду у водному розчині.

Фіг. 2 є графіком, на якому зображені середні концентрації бремеланотиду у плазмі крові (у нг/мл) (вісь Y) протягом часу (вісь X, у годинах), отримані після підшкірного введення дорослим здоровим жінкам 0,3 (○), 1,0 (□), 3,0 (◇), 5,0 (трикутник з вершиною догори), 7,5 (перевернутий трикутник з вершиною донизу) та 10 (●) мг бремеланотиду у водному розчині.

Фіг. 3 є графіком, на якому зображені середні концентрації бремеланотиду у плазмі крові (у нг/мл) протягом часу після підшкірного введення жінкам з діагностованою FSD у предменопаузі 0,75, 1,25 та 1,75 мг бремеланотиду у водному розчині.

Фіг. 4A є графіком середнього змінення частоти задовільнених сексуальних випадків (SSE) від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1. Середня абсолютна кількість випадків SSE для місяця перевірки (без лікування) та місяця перед початком досліджень (місяць вживання плацебо) була у діапазоні, відповідно, 0,7-0,8 та 1,5-1,9. P (P-величина) для дози у 1,75 мг дорівнювала < 0,05, як було визначено з допомогою тесту Ван Ельтерена.

Фіг.4B є графіком середнього змінення загальної оцінки відповідно за Індексом жіночої сексуальної функції (FSFI) від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1. Середня абсолютна оцінка за FSFI для місяця перевірки (без лікування) та місяця перед початком досліджень (місяць вживання плацебо) була у діапазоні, відповідно 17,09-18,22 та 21,52-22,75. Максимальна кількість балів була у межах 2-36. Більш високі показники вказують на більший рівень сексуальної функції. P (P-величина) для дози у 1,25 мг дорівнювала < 0,05 та для дози у 1,75 мг доза дорівнювала < 0,01, як було визначено з допомогою тесту Ван Ельтерена.

Фіг.4C є графіком середнього зменшення загальної оцінки відповідно до модифікованої рейтингової шкали сексуальної дисфункції-оцінки бажання/збудження/ оргазму у жінок (Female Sexual Distress Scale-Desire/Arousal/Orgasm; FSDS-DAO) від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1. Середня абсолютна оцінка за FSDS-DAO для місяця перевірки (без лікування) та місяця перед початком досліджень (місяць вживання плацебо) була у діапазоні, відповідно 38,9-41,7 та 30,5-33,2. Загальна оцінка знаходилася у межах 0 – 60. Збільшення цих показників свідчить про збільшення страждання, пов'язаного з сексуальною дисфункцією. P для дози у 1,75 мг була < 0,001, як було визначено з допомогою тесту Ван Ельтерена.

Фіг. 5A є графіком середнього змінення у субдоміні сексуального бажання за FSFI від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1, **p < 0,01, як було визначено з допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), дисперсійного аналізу (ANOVA) або тесту Ван Ельтерена.

Фіг. 5B є графіком середнього змінення у субдоміні сексуального збудження за FSFI від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1, $**p < 0,01$, як було визначено з допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), дисперсійного аналізу (ANOVA) або тесту Ван Ельтерена.

Фіг. 5C є графіком середнього змінення у субдоміні сексуального бажання за FSDS-DAO (п. 13) від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1, $**p < 0,01$, як було визначено з допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), дисперсійного аналізу (ANOVA) або тесту Ван Ельтерена.

Фіг. 5D є графіком середнього змінення у субдоміні сексуального збудження за FSDS-DAO (п. 14) від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1. $*p < 0,05$, як було визначено з допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), дисперсійного аналізу (ANOVA) або тесту Ван Ельтерена.

Фіг. 6A є графіком середнього змінення загальної оцінки за FSFI від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, у яких було виявлено змішаний HSDD / FSAD та які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1. $*p < 0,05$, як було визначено з допомогою Т-критерію Уїлкоксона.

Фіг. 6B є графіком середнього змінення загальної оцінки за FSFI від подвійного сліпого початкового рівня до показників, отриманих у кінці досліджень у пацієнтів, у яких було виявлено HSDD та які приймали участь у подвійних сліпих дослідженнях лікарського препарату (споживання препарату вдома), наведених у Прикладі 1. $**p < 0,$, як було визначено з допомогою Т-критерію Уїлкоксона.

Фіг. 7A є графіком середнього змінення загальної оцінки за FSFI від початкового рівня протягом трьохмісячного періоду при підшкірному введенні плацебо (♦) або 0,75 (■), 1,25 (▲) або 1,75 (●) мг бремеланотиду у дослідженнях за Прикладом 1.

Фіг. 7B є графіком середнього змінення загальної оцінки за FSDS-DAO від початкового рівня протягом трьохмісячного періоду при підшкірному введенні плацебо (♦) або 0,75 (■), 1,25 (▲) або 1,75 (●) мг бремеланотиду у дослідженнях за Прикладом 1.

Фіг. 8 є графіком Стах (середньої максимальної концентрації; нг/мл) відносно площини під кривою залежності концентрації від часу (AUC) для періодів часу у 0 год. та 2 год. (годин, разів, нг/мл) з застосуванням об'єднаних даних, отриманих після 5 та 7 відвідань під час дослідницького лікування за Прикладом 1, який демонструє наявність лінійного зв'язка між цими параметрами.

Детальний опис винаходу.

Перед описом заявленого винаходу нижче наведені визначення деяких термінів.

Застосований у заявленому винаході термін "амінокислота" та "амінокислоти" та ці терміни, які були застосовані у цьому описі та у Формулі Винаходу охоплює амінокислоти відомих наявних у природі білків, позначених з допомогою їх загальноприйнятої трьох- та однолітерної аббревіатури. Загальним чином див. книгу Synthetic Peptides: A User's Guide ("Синтетичні пептиди: Інструкція користувача"), G. A. Grant, editor, W.H. Freeman & Co., New York, 1992, зміст якої, в тому числі текст та таблицю на стор. 11-24 включено сюди шляхом посилання. Як зазначено вище, термін "амінокислота" також охоплює стереоізомери та модифікації амінокислот наявних у природі білків, амінокислот небілкової природи, посттрансляційно модифікованих амінокислот, амінокислот, синтезованих ферментативним шляхом, дериватизованих амінокислот та конструкцій або структур, розроблених для імітування амінокислот тощо. Модифіковані та незвичайні амінокислоти головним чином описані у вказаній вище книзі Synthetic Peptides: A User's Guide та у роботах V. J. Hruby, F. Al-Obeidi and W. Kazmierski: Biochem. J. 268:249-262, 1990; and C. Toniolo: Int. J. Peptide Protein Res. 35:287-300, 1990; зміст всіх цих робіт також включено сюди шляхом посилання.

У переліку сполук за заявленим винаходом, амінокислотні залишки мають їх загальноприйнятне значення, наведене у Розділі 2400 у книзі Manual of Patent Examining Procedure ("Керівні принципи патентної експертизи"), 8th Ed. Отже, "Nle" означає норлейцин; "Asp" – аспарагінову кислоту; "His" - гістидин; "D-Phe" є D-фенілаланін; "Arg" - аргінін; "Trp" - триптофан та "Lys" означає лізин; "Ac" має відношення до ацетильованої [(CH₃)-CO-] пептидної або амінокислотної послідовності.

Термін "композиція" у сенсі фармацевтичної композиції призначений охоплювати продукт, який містить активний інгредієнт(інгредієнти) та інертний інгредієнт (інгредієнти), які доповнюють носій, а також будь-який продукт, безпосередньо або небезпосередньо отриманий шляхом поєднання, комплексоутворення або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів або в результаті дисоціації одного або декількох інгредієнтів або інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно, застосовані у заявленому винаході фармацевтичні композиції охоплюють будь-яку композицію, отриману шляхом змішування активного інгредієнта та одного або кількох фармацевтично прийнятних носіїв.

"Сексуальна дисфункція" означає будь-який стан, який пригнічує або погіршує нормальну сексуальну функцію, в тому числі коїтус. Цей термін не обмежується фізіологічними станами та також охоплює психогенні стани або помітне погіршення без офіційного діагнозу патології або розладу. Сексуальна дисфункція також охоплює ED у ссавців чоловічої статі та FSD у ссавців жіночої статі. "Еректильна дисфункція" (ED) є розладом, який полягає у неспроможності ссавця чоловічої статі досягнути функції ерекції, еякуляції чи обох цих функцій. Еректильна дисфункція, відповідно, є синонімом імпотенції та охоплює нездатність досягнення або збереження достатньо стійкої ерекції для коїтусу.

"Жіноча сексуальна дисфункція" (FSD) класифікується системою DSM-IV у вигляді чотирьох головних розладів, які визначають цей розлад, як-то знижене сексуальне бажання, знижене сексуальне збудження, диспарейнію та важкість у досягненні оргазму. З діагностичною та терапевтичною метою може бути додатково визначено, що FSD охоплює розлад жіночого сексуального збудження (FSAD) та гіпоактивний розлад сексуального бажання (HSDD). У довіднику The Draft Guidance for Industry, Female Sexual Dysfunction: Clinical Development of Drug Products for Treatment ("Проект довідника для промисловості: жіноча сексуальна дисфункція: клінічна розробка медичних засобів для лікування"), U.S. Food and Drug Administration, May 2000 перелічено чотири визнаних компоненти FSD, як-то знижене сексуальне бажання, знижене сексуальне збудження, диспарейнія та стійкі труднощі у досягненні або нездатність досягнення оргазму разом з компонентами, пов'язаними з особистими стражданнями, як визначено постраждалими жінками. Сексуальна дисфункція у жінок також може охоплювати пригнічення оргазму та диспарейнію, як-то болючий або важкий коїтус. Жіночі сексуальні дисфункції охоплюють, але без обмеження, численні категорії та хвороби, стани та розлади, в тому числі HSDD, сексуальну ангедонію, розлад сексуального збудження, диспарейнію та вагінізм. Знижений сексуальний потяг охоплює також розлад, при якому сексуальні фантазії та бажання до сексуальної активності наполегливо або періодично зменшуються або є відсутніми, викликаючи помітні страждання або міжособистісні труднощі. Знижений сексуальний потяг також може бути пов'язаним з колишніми нужденнями або нещасливими стосунками, депресією, залежністю від алкоголю чи психоактивних речовин, побічними ефектами від вживання рецептурних препаратів або гормональної недостатності. Сексуальна ангедонія охоплює зниження сексуальної активності або відсутність задоволення від неї. Сексуальна ангедонія може бути викликаною депресією, вживанням ліків або міжособистісними факторами. Розлад сексуального збудження може бути викликаним зниженням естрогену, хворобою або лікуванням діуретиками, антигістамінними препаратами, антидепресантами або антигіпертензивними засобами. Диспарейнія та вагінізм є сексуальними больовими розладами, які відрізняються болем, який виникає внаслідок проникнення та може бути викликаним, наприклад, ліками, які знижують змащування, ендометріозом, запальним захворюванням органів таза, запальним захворюванням кишечника або проблемами сечового тракту.

Під "агоністом" меланокортинового рецептора мається на увазі ендогенна або лікарська речовина або сполука, в тому числі така сполука, як бремеланотид, яка може взаємодіяти з рецептором меланокортину та викликати фармакологічну відповідь, в тому числі, але без обмеження, характерну для цього рецептора експресію аденілатциклази.

Під аббревіатурою "%CV" мається на увазі коефіцієнт варіабельності, який є співвідношенням стандартного відхилення (SD) до середнього, виражений у відсотках.

У цій специфікації та у Формулі Винаходу у випадках посилань на вагу бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі на дозу (як-то, наприклад, введення дози у 1,75 мг бремеланотиду або його фармацевтично прийнятної солі) слід розуміти, що така вага є чистою вагою пептиду, тобто вагою чистої солі у випадку фармацевтично прийнятної солі.

Клінічні застосування.

Описані тут способи та фармацевтичні композиції можуть бути застосовані як для медичних цілей, так і у тваринництві або у ветеринарії. Звичайно ці способи застосовують для людини, в тому числі зокрема для лікування жінок, але вони також можуть бути застосованими до інших тварин. Термін "пацієнт" призначено для позначення суб'єкта-ссавця та у такому вигляді його

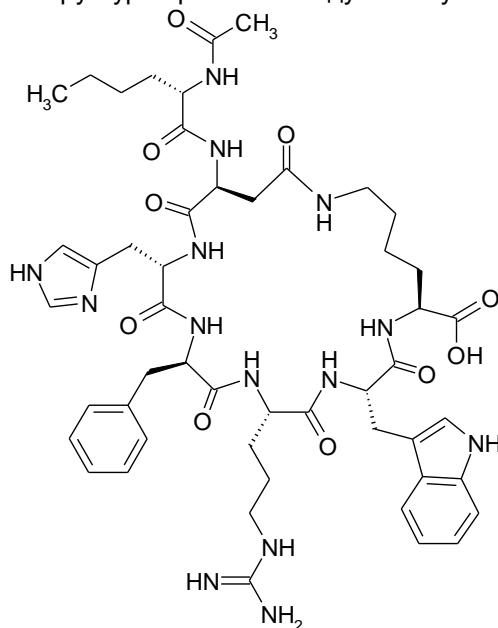
застосовують у цьому описі та у Формулі Винаходу. Головні застосування цього винаходу спрямовані до пацієнта-людини жіночої статі, але цей винахід може бути застосованим у лабораторії, фермі, зоопарку та для хатніх, диких, спортивних та інших тварин.

Сполуки за винаходом.

У переважному втіленні заявленого винаходу агоніст рецептора меланокортину є наступною сполукою:

Ас-Nle-цикло(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH (бремеланотид)

Пептид бремеланотиду має формулу $C_{50}H_{68}N_{14}O_{10}$ та чисту молекулярну масу, яка дорівнює 1025,18. Цей пептид можна синтезувати з допомогою звичайних засобів, в тому числі шляхом твердофазного або рідкофазного синтезу та очистити до більш, ніж 99 % чистоти з допомогою ВЕРХ-хроматографії з отриманням білого порошку, який при розчиненні у воді являє собою прозорий безбарвний розчин. Структура бремеланотиду є наступною:



У одному втіленні за винаходом бремеланотид є синтезованим шляхом твердофазного синтезу та очищенням з допомогою відомих у цій галузі способів. Для отримання цієї сполуки можуть бути застосовані численні добре відомі процедури з застосуванням різних смол та реагентів.

Бремеланотид може існувати у вигляді будь-якої фармацевтично прийнятної солі. Кислотно-адитивні солі сполук заявленого винаходу отримують у прийнятному розчиннику з пептиду та надлишку кислоти, як-то соляної, бромистоводневої, сірчаної, фосфорної, оцтової, трифтороцтової, малеїнової, лимонної, винної, щавлевої, янтарної або метансульфоїкислоти. Особливо корисною є ацетатна сольова форма.

У переважному втіленні бремеланотид знаходиться у вигляді ацетатної солі та є отриманим у буферизованому водному розчині, який містить гліцерин та є попередньо запакованим у шприц та пристрій для автоматичних ін'єкцій. У альтернативних втіленнях бремеланотид знаходиться у будь-якій фармацевтично прийнятній сольовій формі, є отриманим у будь-якому фармацевтично прийнятному водному розчині та цей водний розчин вибірково містить одну або декілька солей, як-то хлорид натрію, одну або декілька кислот, як-то лимонну кислоту та один або декілька додаткових інгредієнтів, як-то целюлозу або її похідні, сахариди або полісахариди, як-то декстрозу та будь-який з широкого вибору поверхнево-активних речовин, хелатуючих агентів та консервантів.

Ця заявка є пов'язаною з Патентами США No. 6 579 968 (Application No. 09/606,501), 6 794 489 (заявка No. 10/040,547), 7 176 279 (заявка No. 10/638,071), 7 235 625 (заявка No. 11/139,730), 7 417 027 (заявка No. 10/756,212), 7 473 760 (заявка No. 11/267,271) та 7 897 721 (заявка No. 12/348,489) та її задум, в тому числі цей опис, Формула Винаходу та результати експертизи, тобто кожне з вищенаведеного включено сюди з допомогою посилання таким чином, якби воно було викладено тут в повному обсязі.

Застосування бремеланотиду. В цілому у 30 клінічних дослідженнях понад 2500 пацієнтів отримували бремеланотид, який вводили внутрішньовенним, інтраназальним та підшкірним шляхом. Більшість досліджень було проведено за участю пацієнтів-чоловіків, у яких було діагностовано наявність еректильної дисфункції. Інтраназально введений бремеланотид

показав багатообіцяючу клінічну активність у дослідженнях з пре- та постменопаузальними жінками з FSAD. Однак, на відміну від підшкірного введення, при інтраназальному введенні була виявлена значна мінливість показників C_{max} бремеланотиду та мінливість у площині під кривою залежності концентрації від часу (AUC), яка в загальних рисах зображена на Фіг.1 (результати досліджень пацієнтів чоловічої статі, яким інтраназально або підшкірно вводили бремеланотид).

У фармакокінетичних дослідженнях підшкірного введення бремеланотиду групі фізично здорових людей чоловічої статі, прийнятні для кількісного аналізу концентрації бремеланотиду були виявлені у плазмі крові впродовж 15 хв. після підшкірного введення з медіанним значенням T_{max} , яке мало місце на 0,50-1,0 год. після введення (Див. Фіг.2). Результати значень T_{max} , отримані при підшкірному (SC) та інтраназальному (IN) введенні різних доз бремеланотиду були порівняні, як наведено у Фіг.1. Було виявлено суттєву та значну мінливість пікової концентрації бремеланотиду у плазмі крові при інтраназальному введенні, тоді як підшкірна ін'єкція дози у 2,5 мг призводила до появи суттєво більш стійких концентрацій бремеланотиду у плазмі крові з невеличким відхиленням від попередньо визначених параметрів або без нього.

Було виявлено, що введення інтраназальним шляхом бремеланотид підвищує сексуальне бажання та збудження у порівнянні з плацебо як у предменопаузальних, так і у постменопаузальних жінок з FSAD у двох дослідженнях Фази 2. Однак застосування інтраназального бремеланотиду було пов'язано з підвищенням несприятливих подій у порівнянні з плацебо як у предменопаузальних, так і у постменопаузальних жінок, тобто 92,5 % пацієнтів у предменопаузі, які отримували бремеланотид повідомили про принаймні одну несприятливу подію у порівнянні з 61,1 % таких пацієнтів, які вживали плацебо та 100 % пацієнтів у постменопаузі, які отримували бремеланотид також повідомили про принаймні одну несприятливу подію у порівнянні з 47,7 % таких пацієнтів, які вживали плацебо. У досліджуваній групі пацієнтів у предменопаузі, які отримували бремеланотид, 42,5 % з них припинили участь у дослідженнях через гіпертензію, нудоту, блювоту або м'язовий біль. З пацієнтів, які отримували 10 мг інтраназальну дозу бремеланотиду, у пацієнтів у предменопаузі було визначено середню концентрацію у плазмі крові, яка дорівнювала $88,5 \pm 51,9$ нг/мл та $\%CV=58,6$ та у пацієнтів у предменопаузі ці показники відповідно дорівнювали $93,2 \pm 68,5$ нг/мл та 73,5. Найменший та найбільший рівень концентрації у плазмі крові для всіх жінок на 30 хвилини після введення препарату були у межах 0,0 нг/мл - 207,0 нг/мл. Пацієнти, які відчули блювоту та/або нудоту після вживання препарату у клініці мали суттєво більш високі фармакокінетичні концентрації бремеланотиду, ніж пацієнти, які не зазнали таких симптомів. Крім того, стратифікація швидкості збудження пацієнта та кількості успішних випадків виникнення сексуального бажання на групи по фармакокінетичній концентрації виявила наявність великих змін у швидкості сексуального збудження пацієнта та кількості успішних випадків виникнення сексуального бажання від початкового рівня до вибраних відвідувань у пацієнтів з концентрацією бремеланотиду у межах від 50 до <100 нг/мл на відміну від пацієнтів з вищою або нижчою концентрацією бремеланотиду.

У подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях Фази 1 з застосуванням одиничної дози та зростання дози, які були проведені для визначення максимальної толерантної дози у групі фізично здорових людей жіночої статі були застосовані дози у межах 0,3 – 5,0 мг (0,3, 1,0, 3,0 та 5,0 мг) бремеланотиду, які вводили шляхом підшкірної ін'єкції. Однак ці дослідження певним чином виключають жінок з діагнозом FSD, отже за їх допомогою не можна визначити ефективну дозу у лікуванні FSD. У цих дослідженнях не були застосовані вимірювання фармакодинамічного ефекту, визначеного, як підвищення відповіді сексуального збудження у присутності візуального сексуального стимулювання, як було виміряно шляхом піхвової фотоплетизмографії (дослідження притоку крові до піхви з допомогою вимірювального пристрою Гіра, який вимірює амплітуду вагінального пульсу). Однак шляхом цього вимірювання було виявлено наявність статистично значущого фармакодинамічного ефекту лише у тих пацієнтів, які отримували 3 та 5 мг бремеланотиду без помітного фармакодинамічного ефекту у порівнянні з плацебо або у порівнянні з результатами на початок досліджень з застосуванням 0,3 або 1,0 мг дози бремеланотиду.

Перед дослідженнями, наведеними далі у Прикладі 1, жодних досліджень, присвячених перевірці ефективності дії препарату для FSD з застосуванням підшкірного введення більш не проводили. У дослідженнях Фази 1 приймали участь, як вже обговорювалося вище, фізично здорові жінки-добровольці та фармакодинамічний ефект у цих дослідженнях спостерігали тільки при застосуванні підшкірно введеної дози бремеланотиду у 3 мг або більше.

Не бажаючи бути пов'язаними будь-якої конкретною теорією вважають, що бремеланотид може лікувати FSD, діючи головним чином через центральну нервову систему з мінімальною

інервацією або дією у ділянці статевих органів. Цей механізм дії відрізняється від механізму дії при лікуванні чоловічої сексуальної дисфункції, в якій ефективність сильно корелює з інервацією або дією у ділянці статевих органів та певним чином викликає ерекцію.

У одному аспекті винаходу мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після введення шляхом підшкірної ін'єкції має коефіцієнт варіабельності (%CV) менший, ніж приблизно 30 або, альтернативним чином, менший, ніж приблизно 25 або, альтернативним чином, менший, ніж приблизно 20. Мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після інтраназального введення має коефіцієнт варіабельності (%CV) більший, ніж приблизно 25 або, альтернативним чином, більший, ніж приблизно 30 або, альтернативним чином, більший, ніж приблизно 40 або, альтернативним чином, більший, ніж приблизно 50 або, альтернативним чином, більший, ніж приблизно 60 або, альтернативним чином, більший, ніж приблизно 70.

Несприятливі події при підшкірному введенні. Підшкірне дозування досліджували у 5 дослідженнях Фази 1 (3 у жінок, 2 у чоловіків) та у одному дослідженні Фази 2 (чоловіки). Найбільш поширеними несприятливими подіями, які були пов'язані з підшкірним введенням одиничної дози бремеланотиду (дослідження -14, -06 та -10) були сонливість (30 %), почервоніння (15 %), нудота (19 %) та блювота (10 %).

У дослідженнях чоловіків, 1 з 6 пацієнтів при застосуванні дози у 5 мг, 1 з 6 пацієнтів при застосуванні дози у 7,5 мг та 3 з 6 пацієнтів при застосуванні дози у 10 мг відчували слабку або помірну по інтенсивності блювоту, яка тривала 6-15 год. Цю блювоту можна було усунути шляхом внутрим'язового введення ондансетрону (антагоніст 5-гідрокситриптаміну-3). Підшкірне введення одиничних доз бремеланотиду (4 та 6 мг) виявило підвищену толерантність у пацієнтів чоловічої статі з ED та попередніми випадками гіпертензії.

У дослідженнях жінок, які страждають від ожиріння, режим дозування полягав у застосуванні підшкірних ін'єкцій бремеланотиду або плацебо три рази на день протягом 15 днів з загальною кількістю у 45 запланованих доз. У перший день була застосована перша доза, яка складала 1,25 мг з наступною дозою 1,0 мг. На другий день через 15 год. була застосована перша щоденна доза, яка складала 2,5 мг та друга та третя дози по 2,0 мг. У цих дослідженнях не здійснювали вимірювань сексуальної відповіді. Три пацієнти були виключені з досліджень через появу несприятливих подій, як-то блювоти (група плацебо), гіпертонії (відмічено перед щоденним застосуванням препарату) та нудоти (група, яка приймала бремеланотид), всі з яких були оцінені, як несприятливі події слабкої інтенсивності та які ймовірно (блювання та артеріальна гіпертензія) або можливо (нудота) були пов'язані з застосуванням досліджуваного препарату.

Усунення всіх трьох цих несприятливих подій було здійснено з допомогою отриманих при дослідженні висновків. Всі пацієнти, які брали участь у дослідженнях відмітили виникнення принаймні одного несприятливого явища протягом процесу лікування та всі пацієнти зазнали принаймні одне пов'язане з лікуванням несприятливе явище.

Визначення ефективності. У клінічних дослідженнях для визначення ефективності лікарських препаратів та терапевтичних заходів у лікуванні FSD було застосовано будь-яку з численних затверджених заповнених пацієнтами анкет з оцінками результатів, які охоплюють:

FSEP-R Перевірений щоденник сексуальних відносин жінок

FSDS-DAO Модифікована рейтингова шкала сексуальної дисфункції-оцінки бажання/збудження/ оргазму у жінок

FSFI Індекс жіночої сексуальної функції

GAQ Питання загальної оцінки

SIDI-F Опитувальник сексуальної цікавості та сексуального бажання у жінок

WITS-9 Опитувальник задоволеності лікуванням у жінок

Для заповнення пацієнтами опитувальників можуть бути застосовані електронні щоденники, в тому числі, але без обмеження, опитувальник FSEP-R, який може бути заповненим поза клінікою (вдома) після статевих актів.

Застосування попередньо наповнених шприців та шприц та пристроїв для автоматичних ін'єкцій. У одному аспекті може бути застосовано попередньо наповнений шприц, вибірково з приладом для автоматичних ін'єкцій, що дозволяє пацієнту швидко та зручно самостійно вводити собі підшкірну дозу бремеланотиду. Ін'єкцію бремеланотиду, парентеральний лікарський продукт для підшкірної ін'єкції отримують у водній системі, яка містить 2,5 % (у співвідношенні ваги до об'єму) гліцерину з pH 5. Нею заповнюють одноразові скляні шприці типу I (1 мл) з закріпленими півдюймовими голками 29 калібру (калібр голок по Стабсу), обладнаними захисними ковпачками та закриті сірими плунжерними пробками Flurotec.

Головний контейнер також обладнано штоком поршню для активування та запобіжним

пристроєм для запобігання випадкового доступу до голки після застосування. Кожну одиницю заповнено для доставки мінімального об'єму 0,3 мл.

Нижче наведено перелік всіх компонентів, застосованих у виробництві лікарського продукту:

- 5 - Бремеланотид (активний фармацевтичний інгредієнт (API))
- Гліцерин (ступінь чистоти USP vegetable grade)
- Соляна кислота (відповідає вимогам Національного Формуляру (NF)) (якщо це потрібно) для доведення рН
- Гідроксид натрію (NF) (якщо це потрібно) для доведення рН
- 10 - Вода для ін'єкцій, (відповідає вимогам Фармакопеї США (USP)) або стерильна вода для ін'єкцій (USP).

Кількісний склад призначеного для ін'єкцій лікарського продукту бремеланотиду.

Компонент та функція	Ін'єкція бремеланотиду (кількість у кожному шприці)		
	0,75 мг / 0,3 мл (2,50 мг/мл)	1,25 мг / 0,3 мл (4,17 мг/мл)	1,75 мг / 0,3 мл (5,83 мг/мл)
Бремеланотид (API)*	0,75 мг	1,25 мг	1,75 мг
Гліцерин (USP, vegetable grade) [ізотонічний агент]	7,5 мг	7,5 мг	7,5 мг
Соляна кислота (NF) [для доведення рН]	для доведення рН	для доведення рН	для доведення рН
Гідроксид натрію (NF) [для доведення рН]	для доведення рН	для доведення рН	для доведення рН
Вода для ін'єкцій (USP) [розчинник та солюбілізатор]	QS до 0,3 мл	QS до 0,3 мл	QS до 0,3 мл

* Чистий бремеланотид (безводний, еквівалент у вигляді чистої основи)

QS – потрібна кількість.

Призначений для підшкірної ін'єкції лікарський продукт, який містить бремеланотид було заповнено у попередньо наповнені одноразові шприці з плунжерними пробками Flurotec, обладнаний штоком поршню для активування та пластиковим засобом для забезпечення безпеки. Компоненти пакування додатково описані нижче:

Шприц: Шприц BD Нупак SCF з циліндром довжиною 1 мл з 29G x ½" 5 голкою Bevel, гумова композиція BD260 (кришка головного контейнера; стерильна, чиста та готова до заповнення) (BD, Franklin Lakes, NJ, US)

Пробка: Пробка поршню BD Нупак NSCF довжиною 1 мл, гумова композиція W4023, покрита гумою Flurotec Daikyo (кришка головного контейнера; стерильна, чиста та готова до заповнення) (BD, Franklin Lakes, NJ, US)

Шток поршню: Поліпропіленовий шток поршню BD Нупак довжиною 1 мл, який є нестерильним та знаходиться всередині кришки головного контейнера. (BD, Franklin Lakes, NJ, US)

Автоматичний ін'єктор: Пристрій для автоматичних ін'єкцій Ypsomate, призначений для застосування попередньо наповненого шприца від компанії Ypsomed (Burgdorf, Switzerland)

Приклад 1.

Для визначення дози бремеланотиду, прийнятною для введення у домашніх умовах шляхом підшкірної ін'єкції жінкам у предменопаузі, які страждають на FSAD та/або HSDD були проведені мультицентричні, плацебо-контрольовані, рандомізовані дослідження паралельних груп з фіксованими рівнями дози. Пацієнти, які отримували у клініці одиничну дозу плацебо (сліпі дослідження для суб'єкта) з наступним домашнім чотирьохтижневим самостійним (у разі необхідності) вживанням плацебо (сліпі дослідження для суб'єкта). Потім пацієнти, які продовжили брати участь у дослідженнях отримали ще дві одиничні дози випадково вибраного лікування у клініці (подвійні сліпі дослідження; приблизно з тижневим інтервалом) з наступним 12-тижневим подвійним сліпим лікуванням у домашніх умовах з самостійним, у разі потреби, введенням препарату пацієнтами. Дані пацієнтів на початок досліджень наведені у Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Дані пацієнтів на початок досліджень.

Характеристика пацієнтів	Група плацебо (N=97)	Групи, які вживали бремеланотид		
		0,75 мг (N=100)	1,25 мг (N=99)	1,75 мг (N=98)
Вік (років), Середнє відхилення (SD)	37,0 (7,7)	37,6 (7,8)	35,7 (7,2)	37,0 (7,6)
Раса, n (%)				
Біла	75 (77 %)	71 (71 %)	65 (66 %)	70 (71 %)
Чорна	19 (20 %)	25 (25 %)	32 (32 %)	23 (23 %)
Інша	3 (3 %)	4 (4 %)	2 (2 %)	5 (5 %)
Маса тіла при перевірці (фунтів /кг), середнє відхилення (SD)	164.4/74.57 (42,1)	168,2/76.2 (37,9)	174.0/78.93 (43,2)	179.2/81.28 (45,9) ^a
Діагноз, n (%)				
FSAD	4 (4 %)	3 (3 %)	3 (3 %)	2 (2 %)
HSDD	24 (25 %)	20 (20 %)	24 (24 %)	24 (24 %)
Змішаний	69 (71 %)	77 (77 %)	72 (73 %)	72 (72 %)
Частота регулярного менструального циклу, n (%)	72 (74 %)	75 (75 %)	86 (87 %)	79 (81 %)
Застосування пероральних контрацептивів протягом 30 днів перед першим відвідуванням, n (%)	12 (12 %)	15 (15 %)	11 (11 %)	15 (15 %)

^aN=97,

FSAD - розладу жіночого сексуального збудження;

HSDD - гіпоактивний розлад сексуального бажання;

SD – стандартне відхилення.

Пацієнтів розподілили випадковим чином (1:1:1:1) до однієї з чотирьох груп дослідницького лікування (вживання плацебо або доз, які містили 0,75, 1,25 або 1,75 мг чистої ваги бремеланотиду) та це розподілення було здійснено безпосередньо перед застосуванням першої вжитої у клініці дози подвійного сліпого дослідження. Дослідження ліків та плацебо здійснювали у вигляді попередньо наповнених шприців об'ємом 0, 3 мл з пацієнтами, яких навчили самостійному введенню ліків у передню частину стегна або у живіт.

Після введення ліків у клінічних умовах, групи плацебо та рандомізованого лікування були піддані амбулаторній перевірці кров'яного тиску, яка складалася з трьох періодів та у якій перший період тривав від моменту часу перед початком клінічного застосування одиної дози плацебо до однієї доби після нього (для визначення початкових показників) та другий та третій періоди тривали від моменту часу перед початком кожного з двох клінічних застосувань дози препарату, які вводили з проміжком у межах 14 днів при подвійному сліпому лікувальному дослідженні та до однієї доби після кожного з цих введень. Зразки крові для фармакокінетичного аналізу збирали перед та через 0,5, 1,0 та 2,0 год. після кожного клінічного введення одиної дози бремеланотиду (тільки подвійні сліпі дослідження), щоб дозволити здійснити аналіз взаємозв'язку концентрації та відповіді.

Пацієнтами, які були зареєстровані для участі у дослідженнях були жінки у предменопаузі, які відповідали діагностичному критерію на FSAD, HSDD або змішаний FSAD / HSDD з застосуванням інструкції з діагностичної перевірки, яка охоплювала категоризацію сексуальної дисфункції, як придбані (порівняно з довічною), так і загальної (порівняно з ситуативною). Зареєстровані для участі у дослідженнях пацієнти раніше були сексуально "функціональними;" тобто вони відчували сексуальне збудження під час сексуальної активності та/або нормальний рівень бажання у певному моменті минулого під час періоду, який охоплював принаймні 2 роки. У наведеній нижче Таблиці 2 показані вимірювання FSD у подвійному сліпому початковому моменті часу, які визначають модифіковану популяцію пацієнтів з призначеним досліджуваним лікуванням.

Таблиця 2

Вимірювання FSD пацієнтів на початок досліджень (подвійні, сліпі).

Параметр FSD	Група плацебо (N=91)	Групи, які вживали бремеланотид		
		0,75 мг (N=87 ^a)	1,25 мг (N=75)	1,75 мг (N=74 ^b)
Кількість SSE протягом 28 днів перед випадковим розподіленням. Середня (SD) Медіанна [діапазон]	1,7 (1,9) 1,0 [0–9]	1,9 (2,1) 1,0 [0–10]	1,5 (1,6) 1,0 [0–8]	1,8 (2,6) 1,0 [0–16]
Загальна середня оцінка за FSFI (SD)	21,94 (5.94)	22,75 (5.43)	21,52 (5.42)	21,65 (4.98)
Загальна середня оцінка за FSDS-DAO (SD)	32,1 (12,8)	30,5 (12,4)	32,7 (13,8)	33,3 (12,7)

SSE –задовільнені сексуальні події.

^aДля випадків SSE N=85.^bДля випадків SSE N=73.

Пацієнти, які були зареєстровані для участі у дослідженнях були забезпечені системою для ведення електронного щоденника (eDiary) з інструкціями для заповнення анкети FSEP-R при кожному статевому акті. Під час вибраних відвідань клініки, пацієнти проходили інші опитування, в тому числі SIDI-F, FSDS-DAO, FSFI, GAQ та WITS-9. Додатково у них вимірювали інші показники життєво важливих функцій та під час цих відвідань також збирали зразки крові та сечі.

Аналіз результатів основного кінцевого показника, отриманих при дослідженні 327 жінок з FSD у стані предменопаузи виявив наявність клінічно ефективного та статистично значущого зростання ($p=0,018$) частоти задовільнених сексуальних подій (SSE) у жінок, які приймали дозовані кількості бремеланотиду (середнє змінення від 1,6 на початку досліджень зі зростанням до 2,4; у випадку об'єднаних доз у 1,25 мг та 1,75 мг препарату) у порівнянні з плацебо (середнє змінення від 1,7 на початку досліджень зі зростанням до 1,9) протягом періоду досліджень, що призвело до 50 % підвищення випадків SSE при застосуванні бремеланотиду порівняно до 12 % при застосуванні плацебо. Дослідження досягли свого основного кінцевого показника шляхом виявлення клінічно ефективного та статистично значущого зростання кількості випадків SSE, яка змінювалася від початку до кінця досліджень. Період вимірювань було визначено, як кількість подій протягом останніх чотирьох тижнів лікування мінус кількість подій протягом періоду на початку досліджень з результатами, повідомленими для об'єднання результатів, отриманих пацієнтами-жінками, які вживали дві найвищі дози бремеланотиду у порівнянні з плацебо. Далі наведені значення r -величини для змінених випадків SSE протягом періоду вимірювань для трьох доз бремеланотиду та для об'єднаної 1,25 та 1,75 мг дози бремеланотиду:

Бремеланотид (об'єднана 1,25 та 1,75 мг доза у порівнянні з плацебо) $p=0,0180$ Бремеланотид (доза у 1,75 мг у порівнянні з плацебо) $p=0,0215$ Бремеланотид (доза у 1,25 мг у порівнянні з плацебо) $p=0,0807$ Бремеланотид (доза у 0,75 мг у порівнянні з плацебо) $p=0,4430$

Попередній аналіз ключових вторинних кінцевих показників виявив наявність клінічно ефективного та статистично значущого покращення у пацієнтів, які отримували бремеланотид у порівнянні з плацебо (середнє змінення від початку до кінця дослідження; об'єднані дози бремеланотиду у 1,25 мг та 1,75 мг):

- Покращення загального сексуального функціонування, як було виміряно з допомогою Індексу жіночої статевої функції (FSFI). Індекс FSFI є анкетною з 19 питаннями, яка передбачає додаткове вимірювання змінень протягом тривалого періоду пам'яті.

- Загальне покращення оцінки за FSFI (середнє змінення дорівнювало 3,55 у порівнянні з 1,88, $p=0,0017$)

- Зменшення страждань, пов'язаних з сексуальною дисфункцією, як було виміряно з допомогою Модифікованої рейтингової шкали сексуальної дисфункції-оцінки бажання/збудження/ оргазму у жінок (FSDS-DAO). Шкала FSDS-DAO, яка являє собою анкету з

15 питаннями була розроблена для оцінки та кількісного аналізу змінень особистих страждань, пов'язаних з FSD.

- Загальне покращення оцінки за FSDS-DAO (середнє змінення дорівнювало -11,1 у порівнянні з -6,8, $p=0,036$).

5 Як загальна оцінка за FSDS, так і загальна оцінка за FSFI виявили значну кореляцію з дозою (відповідно $p=0,00277$ та $0,00767$); та кореляція між кількістю SSE та актуальною дозою була несуттєвою. Зв'язок між ключовими максимальними значеннями ефективності та нормалізованою за вагою дозою (мг /кг) свідчить про те, що загальна оцінка за FSDS-DAO значно корелює з нормалізованою за вагою дозою. Загальна оцінка за FSFI відхилялася в бік статистично значущої кореляції та лише загальна оцінка за FSDS-DAO значно корелювала з показниками Cmax. Обидві загальні оцінки (за FSDS-DAO та за FSFI) значно корелювали з AUC(0-2h) ($p\leq 0,0485$). Отже, корелювання загальної оцінки за FSDS-DAO з Cmax було статистично значущим, як і кореляції загальної оцінки за FSDS-DAO та загальної оцінки за FSFI з AUC(0-2 год.). Відповідно, найбільш оптимальною дозою для досягнення ефективності була
15 доза у 1,75 мг.

Середні фармакокінетичні параметри були визначені шляхом застосування дози бремеланотиду та відвідань, в тому числі визначення Cmax (найвища концентрація у нг/мл або через 30 хв. або через годину після введення) та визначення AUC через дві години та, для підгрупи пацієнтів у складі кожної групи, через чотири години. Результати наведені у Таблиці 3
20 нижче:

Таблиця 3

Середні фармакокінетичні параметри, визначені шляхом застосування дози бремеланотиду та відвідань.

Доза бремеланотиду (мг)	Статистика	Відвідання 5			Відвідання 7		
		Cmax (нг/мл)	AUC (0-2 год.) (год.·нг/мл)	AUC (0-4 год.) (год.·нг/мл)	Cmax (нг/мл)	AUC (0-2 год.) (год.·нг/мл)	AUC (0-4 год.) (год.·нг/мл)
0,75	N	95	95	31	86	86	27
	Середнє	37	53	84	38	53	80
	Медіанне	36	52	80	37	52	79
	%CV	27	24	23	27	24	20
	Мінім.	17	25	50	20	26	51
	Максим.	60	85	126	78	92	120
1,25	N	96	96	31	81	81	26
	Середнє	60	86	138	60	84	142
	Медіанне	56	81	136	60	84	144
	%CV	31	25	20	33	25	25
	Мінім.	29	42	86	18	24	39
	Максим.	126	148	187	150	144	199
1,75	N	92	92	31	86	86	27
	Середнє	77	112	178	78	112	184
	Медіанне	78	112	179	77	111	180
	%CV	25	23	29	25	25	25
	Мінім.	15	17	25	27	28	72
	Максим.	115	171	289	127	176	276

%CV - коефіцієнт варіабельності; AUC – площа під кривою; Cmax- максимальна спостережена концентрація; AUC (0-4 год.) обчислили для меншої кількості пацієнтів, ніж AUC (0-2год.), що було спричинено виключенням з досліджень результатів аналізу 4-х годинних зразків крові через поправку до протоколу цих досліджень.

Значення Cmax для середньої кривої обчислювали шляхом усереднення концентрацій у кожній точці часу (0,5, 1, 2 та 4 год.) та це наведено у Фіг. FIG 3.

Було виявлено сильну кореляцію між Cmax та AUC та між цими параметрами існує лінійна залежність, як наведено у Фіг.8, Отже, будь-який параметр можна застосувати при оцінці фармакокінетичних кореляцій з дозою, ефективністю або безпечністю.

- Середні змінення тиску крові були описані у всіх пацієнтів з послідовним контрольованим вживанням плацебо (одиничне, сліпе, підшкірне введення) та двох доз розподіленого випадковим чином досліджуваного препарату. Первинний аналіз середніх змінень виявив різницю результатів між лікувальними групами зі зміненням від вживання одиничного сліпого плацебо до розподіленого випадковим чином досліджуваного препарату (Порівняння відвідання 2 з відвіданнями 5/7). Ці змінення підсумовані у Таблиці 4 та мали місце у 86-100 пацієнтів у кожній дозовій групі.

Таблиця 4

Різниця середніх змінень артеріального тиску крові у лікувальних групах (порівняно до плацебо) за відповідний період в умовах одиничного сліпого застосування плацебо.

BMT Доза (мг)	Інтервал (год.)	SBP		DBP		Пультс		HR-BP	
		V5	V7	V5	V7	V5	V7	V5	V7
0,75	0-4	1,8	1,1	1,5	0,6	-5,2*	-4,8*	-492,8*	-491,9*
	4-8	0,9	1,6	1,3	1,7	-6,2*	-5,5*	-676,5*	-503,3*
	8-24	0,9	1,6	1,0	1,3*	-0,4	0,1	5,2	114,9
	0-24	1,1	1,5	1,1*	1,3*	-2,2*	-1,6	-187,7	-82,3
1,25	0-4	2,4*	2,1*	3,0*	2,2*	-5,2*	-6,1*	-436,4*	-583,3*
	4-8	1,4	1,3*	2,2*	0,9	-6,1*	-6,5*	-621,0*	-669,7*
	8-24	0,7	1,5*	1,4*	1,7*	-1,5	-0,7	-127,4	4,2
	0-24	1,1	1,6*	1,9*	1,7*	-2,9*	-2,6*	-265,9	-206,5
1,75	0-4	3,1*	2,5*	3,2*	2,6*	-4,6*	-4,7*	-305,9	-375,4*
	4-8	2,1	2,2	2,3*	2,2*	-6,6*	-6,6*	-608,1*	-624,5*
	8-24	0,9	0,6	1,4*	1,4	-0,8	-0,5	-23,7	-31,3
	0-24	1,6	1,3	1,9*	1,8*	-2,2*	-2,2*	-139,1	-184,1

BMT - бремеланотид; DBP - діастолічний артеріальний тиск; HR-BP - частота серцевих скорочень-артеріальний тиск; SBP - систолічний артеріальний тиск; V - відвідання. Зірочками позначено $P \leq 0,05$.

- Результати ефективності відповідно до дозування та діагнозу FSD наведені у графічному вигляді у Фіг. 6. Відносно всіх ключових кінцевих результатів ці дослідницькі аналізи демонструють наявність статистично значущої ефективності або клінічно значущої тенденції у порівнянні з плацебо у підгрупах пацієнтів, хворих лише на HSDD та пацієнтів зі змішаним HSDD /FSAD, які вживали 1,25 мг, 1,75 мг та /або 1,25/1,75 мг (об'єднана доза) препарату.
- Ці дані також демонструють, що середнє змінення порівняно до отриманих на початок досліджень оціночних даних за FSFI та FSDS-DAO продовжує збільшуватися протягом третього місяця лікування (Див. Фіг.7). Додатково, в результаті дослідницького аналізу було виявлено великий відсоток жінок, які вживали бремеланотид (у порівнянні з плацебо) та мали загальні рівні оцінки за FSFI та FSDS-DAO, які перевищували 26.5 та 18 у кінцевій точці досліджень.
- Найбільш поширеними несприятливими полями під час лікувального дослідження лікарського препарату (виникали у >5 % у будь-якій групі) були нудота, почервоніння та головний біль. Пацієнти, які отримували лікування мали змінення артеріального тиску, які дорівнювали ~2 мм. рт. ст. та виникали переважно впродовж 4 год. після вживання; пацієнти, які задовольняли обумовленим критерієм скасування артеріального тиску були рівномірно розподілені між групою плацебо та активними досліджувальними групами. Жоден з 7 спостережених випадків тяжких несприятливих подій не був пов'язаним з лікуванням бремеланотидом.
- Вживання бремеланотиду призвело до слабкого підвищення систолічного та діастолічного тиску з максимальним зміненням систолічного тиску на 3,15 мм рт. ст.(середні показники відвідань 5 та 7) у групі, яка вживала препарат з дозою у 1,75 мг. Змінення впродовж 0-4 год. статистично відрізнялися від показників у групі плацебо (95 % CI без перетинання 0) тільки для двох дослідницьких груп з великою дозою. Важливим є те, що підвищення систолічного артеріального тиску обмежувалося періодом перших чотирьох годин після введення бремеланотиду. У всіх досліджених випадках, 4-8 годинний інтервал та наступні інтервали статистично не відрізнялися від плацебо.
- Невеликі змінення систолічного та діастолічного артеріального тиску супроводжувалися

зниженням частоти серцевих скорочень на 3-6 ударів на хвилину. Ці змінення були статистично роздільними та виникали між 0 та 8 год. після введення бремеланотиду. Хоча досі ще не відомо, чи були ці зміни барорецепторним рефлексом у відповідь на підвищення артеріального тиску, центральним процесом або будь-якою комбінацією процесів, однак наявні дані показують, що зниження пульсу та продукту пульсового тиску крові може бути фізіологічно адаптивним та зменшує будь-який потенційний серцевий ризик невеликого одночасного підвищення систолічного артеріального тиску.

Хоча було спостережено зростання кількості аномальних показників для максимальних змін систолічного артеріального тиску у пацієнтів, які вживали лікарській препарат у порівнянні з даними на початок досліджень, тривалість цих подій була досить обмеженою. Інтервал опитування під час амбулаторного моніторингу артеріального тиску виявив максимальну тривалість таких явищ, яка, як було визначено по оцінкам, дорівнювала 15 хв. Як можна побачити у наведеній нижче Таблиці 5, кілька змін систолічного артеріального тиску, які перевищували 10 мм рт. ст. тривали більш, ніж 30 хв., тоді як жодне з перевищень відмітки систолічного артеріального тиску у 15 мм рт. ст. не тривало довше, ніж 30 хв. Ці включені дані не є вибраними у зв'язку з супутньою активністю, дією супутніх лікарських засобів або інших потенційних клінічних факторів, які можуть на це впливати. Клінічна значущість цих змін, якщо вони є, є малою.

Таблиця 5

Зсуви систолічного артеріального тиску з часом.

Лікувальна група	Δ SBP > 10 мм.рт.ст. Тривалість > 30 хв.	Δ SBP > 15 мм.рт.ст. Тривалість > 30 хв.
плацебо	1	1
BMT 0,75 мг	1	0
BMT 1,25 мг	2	0
BMT 1,75 мг	0	0

Δ - змінення; BMT - бремеланотид; SBP - систолічний артеріальний тиск.

Протягом досліджень бремеланотид виявив себе у якості засобу з доброю толерантністю. Найбільш поширеними типами несприятливих явищ, які виникли після початку лікування та були найбільш часто відмічені у лікувальних групах, які вживали бремеланотид були почервоніння обличчя, нудота, блювота та головний біль. У дослідженнях приймали участь 395 пацієнтів. Загальним чином 26 пацієнтів призупинили участь у дослідженнях через попередньо встановлений для всіх груп критерій змінення артеріального тиску крові (N=26, група плацебо – 6 осіб, групи, які вживали бремеланотид - 0,75 мг – 4 особи, 1,25 мг – 9 осіб, 1,75 мг – 7 осіб). Загальним чином ще 19 пацієнтів призупинили участь у дослідженнях через розповсюдження у всіх досліджуваних групах несприятливих подій (N=19, група плацебо – 5 осіб, групи, які вживали бремеланотид - 0,75 мг – 2 особи, 1,25 мг – 4 особи, 1,75 мг – 8 осіб.). Цими несприятливими подіями, які найбільш часто призводили до призупинення участі пацієнтів у дослідженнях (іншою причиною, крім відповідності критерію артеріального тиску крові) були почервоніння, нудота та блювота. Беручи за основу огляд безпечності від Незалежного комітету з моніторингу даних, протягом цих досліджень жодних значних проблем або підстав, пов'язаних з безпекою виявлено не було. Також не було виявлено жодних тяжких несприятливих подій, пов'язаних з бремеланотидом. Виявлені протягом періоду подвійного сліпого лікування несприятливі події наведені у Таблиці 6 нижче.

Таблиця 6

Несприятливі події, виявлені протягом періоду подвійного сліпого лікування.

Несприятлива подія	Група плацебо (N=97)	Групи, які вживали бремеланотид		
		0,75 мг (N=100)	1,25 мг (N=99)	1,75 мг (N=98)
Всі ^a	49 (51 %)	64 (64 %)	61 (62 %)	67 (68 %)
Нудота	3 (3 %)	18 (18 %)	22 (22 %)	24 (24 %)
Почервоніння	0	17 (17 %)	14 (14 %)	17 (17 %)
Головний біль	3 (3 %)	9 (9 %)	9 (9 %)	14 (14 %)
Біль у місці ін'єкції	3 (3 %)	6 (6 %)	6 (6 %)	7 (7 %)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	4 (4 %)	8 (8 %)	5 (5 %)	4 (4 %)
Свербіж у місці ін'єкції	0	4 (4 %)	4 (4 %)	6 (6 %)
Всі причини призупинення участі у дослідженнях ^b	5 (5 %)	2 (2 %)	4 (4 %)	8 (8 %)
Блювота	0	0	1 (1 %)	3 (3 %)
Гіпертензія	2 (2 %)	2 (2 %)	0	1 (1 %)
Нудота	0	0	0	3 (3 %)
Почервоніння	0	0	1 (1 %)	1 (1 %)

^aПерелічені типи несприятливих подій мали розповсюдженість $\geq 5\%$ серед пацієнтів, які вживали бремеланотид з будь-якою дозою.

^bПерелічені типи несприятливих подій траплялися у >1 пацієнта з груп, які вживали препарат.

Отже, при самостійному підшкірному введенні у домашніх умовах бремеланотиду з дозами у 1,25 та 1,75 мг хворим на FSD жінкам у предменопаузі, цей препарат ефективно зменшує страждання пацієнтів, підвищує збудження та бажання, а також підвищує кількість SSE зі стійким дозозалежним ефектом та стійкістю дії для всіх ключових кінцевих результатів. Ефективність цього препарату спостерігали як у групах пацієнтів з HSDD, так і у змішаних групах пацієнтів з HSDD/FSAD. Ці покращення, які відбувалися протягом періоду лікування вказують на те, що вони ще можуть тривати у пацієнтів ще певний період часу після трьох місяців лікування. Жінки, які отримували бремеланотид були спроможні частіше, ніж жінки, які вживали плацебо досягати граничних рівнів ключових оцінок за FSFI та FSDS-DAO. Бремеланотид, як правило, добре переноситься людиною.

Приклад 2.

Порівняння результатів дослідження у Прикладі 1 з попередніми інтраназальними дослідженнями бремеланотиду у хворих на FSAD жінок у предменопаузі та постменопаузі виявило наявність суттєво різних параметрів ефективності та несприятливих подій. Результати плацебо-контрольованих, рандомізованих, подвійних сліпих пошукових досліджень жінок у предменопаузі у домашніх умовах у паралельних групах, метою яких була оцінка ефективності та безпечності інтраназально введеного бремеланотиду для пацієнтів з розладом жіночого сексуального збудження (FSAD) були порівняні з результатами досліджень за Прикладом 1. У дослідженнях з інтраназальним введенням препарату з загальної кількості випадковим чином розподілених 76 пацієнтів у предменопаузі, 40 пацієнтів отримували бремеланотид та 36 отримували плацебо. 22 пацієнти, які вживали бремеланотид та 29 пацієнтів, які вживали плацебо закінчили дослідження та 16 пацієнтів, які вживали бремеланотид (40 %) припинили свою участь у дослідженнях через несприятливі події. Це можна порівняти з дослідженнями у Прикладі 1, у яких, як наведено у Таблиці 6 тільки 8 % пацієнтів, які шляхом підшкірного введення приймали 1,75 мг препарату припинили свою участь у дослідженнях через несприятливі події.

У дослідженнях з інтраназальним введенням препарату, жінки, які знаходилися у предменопаузі самостійно вводили собі дозу препарату (10 мг) інтраназальним шляхом. Через 30 хв. після вживання спостерігали середнє значення C_{max} у $88,5 \pm 51,9$ нг/мл, медіанну C_{max} у 81,1 нг/мл, %CV у 58,6, мінімальну C_{max} , яка дорівнювала 0 нг/мл та максимальну C_{max} у 207 нг/мл. На відміну від цього, у дослідженнях, наведених у Прикладі 1 при підшкірному введенні 1,75 мг препарату середнє значення C_{max} дорівнювало $77,2 \pm 19,5$ нг/мл, медіанне дорівнювало 78 нг/мл, %CV дорівнював 25, мінімальна C_{max} дорівнювала 15 нг/мл та максимальна C_{max}

дорівнювала 115 нг/мл.

Пацієнти, які відчували блювоту, нудоту або обидва ці симптоми після клінічного інтраназального вживання препарату протягом досліджень мали суттєво більш високу концентрацію рК бремеланотиду, ніж пацієнти, які цих симптомів не відчували. Отже, мінливість рК при інтраназальному введенні безпосередньо впливає на несприятливі події та сприяє цим несприятливим подіям. Так саме, стратифікація показника збудження пацієнта та кількості успішних випадків виникнення сексуального бажання на групи по концентрації рК виявила більш високе (порівняно з пацієнтами, які вживали бремеланотид з більш низькими або більш високими концентраціями) змінення показника збудження пацієнта та кількості успішних випадків виникнення сексуального бажання у дослідженнях пацієнтів з інтраназальним введенням бремеланотиду з концентраціями від 50 до <100 нг/мл, яке тривало від початку досліджень до 3 та 4 відвідання лікаря. Отже, мінливість ефективної дози при інтраназальному введенні сприяє збільшенню несприятливих подій та зниженню ефективності у порівнянні з підшкірним введенням дози препарату у 1,25 мг або 1,75 мг.

Хоча винахід детально описано з особливим посиленням на ці бажані втілення, з допомогою інших втілень можна також досягти тих саме результатів. Варіації та модифікації цього винаходу будуть очевидні фахівцям у цій галузі та він є призначеним охоплювати всі ці модифікації та еквіваленти. Повний зміст всіх зазначених вище посилань, заявок, патентів та публікацій є включеним сюди шляхом посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування жіночої сексуальної дисфункції у пацієнтки з діагностованою жіночою сексуальною дисфункцією та очікуваною сексуальною активністю, який включає введення пацієнтці за допомогою підшкірного впорскування композиції, що містить бремеланотид або фармацевтично прийнятну сіль бремеланотиду у кількості, достатній, щоб привести до пікової концентрації бремеланотиду у плазмі крові протягом 60 хв. після впорскування пацієнтці бремеланотиду не більше, ніж приблизно 120 нг/мл, де введення складає між 1,00 мг та 1,75 мг бремеланотиду або фармацевтично прийнятної солі бремеланотиду, переважно між 1,25 мг та 1,75 мг, при цьому лікуючи жіночу сексуальну дисфункцію.

2. Спосіб за п. 1, де пікова концентрація бремеланотиду у плазмі крові складає принаймні приблизно 60 нг/мл, переважно не більше ніж приблизно 100 нг/мл.

3. Спосіб за будь-яким пп. 1, 2, де не більш ніж 1,25 мг бремеланотиду або фармацевтично прийнятної солі бремеланотиду вводять підшкірним впорскуванням.

4. Спосіб за будь-яким пп. 1-3, в якому композиція є водним розчином, який містить ацетатну сіль бремеланотиду та гліцерин.

5. Спосіб за будь-яким пп. 1-4, у якому композиція є водним розчином, який по суті складається з ацетатної солі бремеланотиду та 2,5 % гліцерину (маса/об'єм).

6. Спосіб за п. 5, де ацетатна сіль бремеланотиду є приблизно 6-12 % (маса/маса) оцтовою кислотою у водному розчині бремеланотиду.

7. Спосіб за п. 6, у якому композиція має рН, який приблизно складає 5,0 та додатково містить один або більше агентів для коригування рН.

8. Спосіб за п. 7, у якому один або більше агентів для коригування рН містить соляну кислоту та гідроксид натрію.

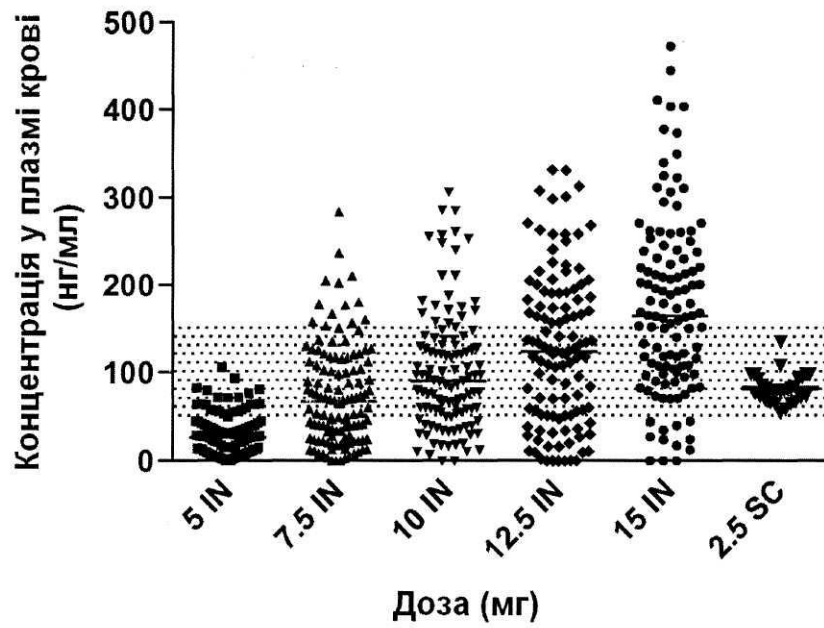
9. Спосіб за будь-яким пп. 1-8, де пацієнтка знаходиться у передменопаузі або постменопаузі.

10. Спосіб за будь-яким пп. 1-9, де мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після підшкірного впорскування має коефіцієнт мінливості (% CV), менший за 30, та/або є меншою, ніж мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після інтраназального введення еквівалентної дози бремеланотиду або фармацевтично прийнятної солі бремеланотиду.

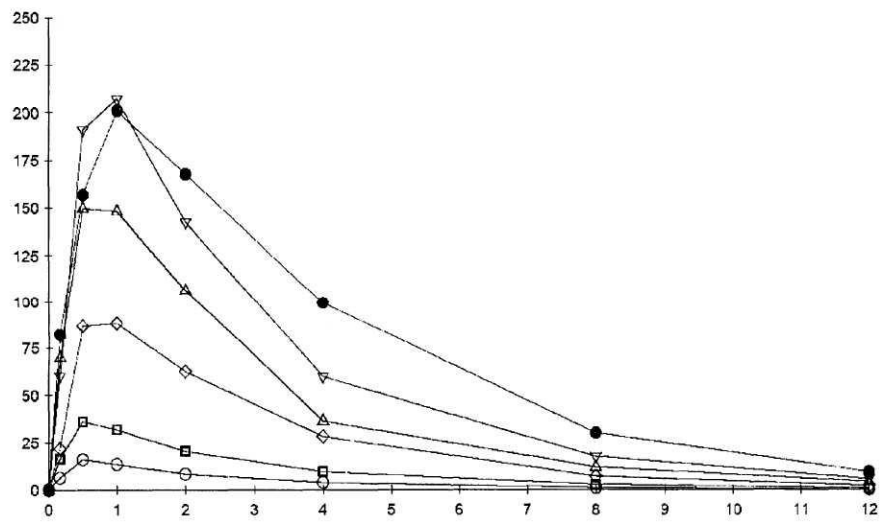
11. Спосіб за п. 10, де мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після підшкірного впорскування має коефіцієнт мінливості (% CV), менший за 30, а мінливість пікової концентрації у плазмі крові протягом 60 хв. після інтраназального введення має коефіцієнт мінливості (% CV), більший за 30.

12. Спосіб за п. 10 або п. 11, де мінливість пікової концентрації у плазмі крові визначають у групі пацієнток.

Застосування бремеланотиду у лікуванні жіночої сексуальної дисфункції

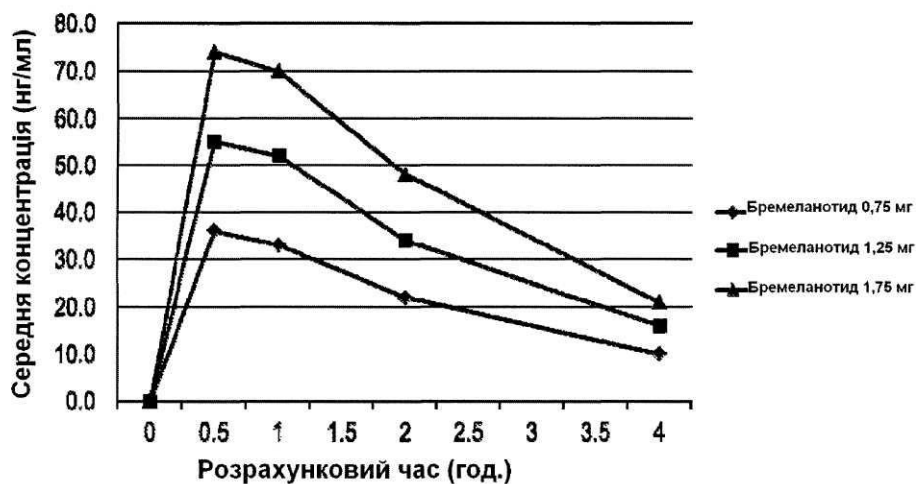


Фіг. 1

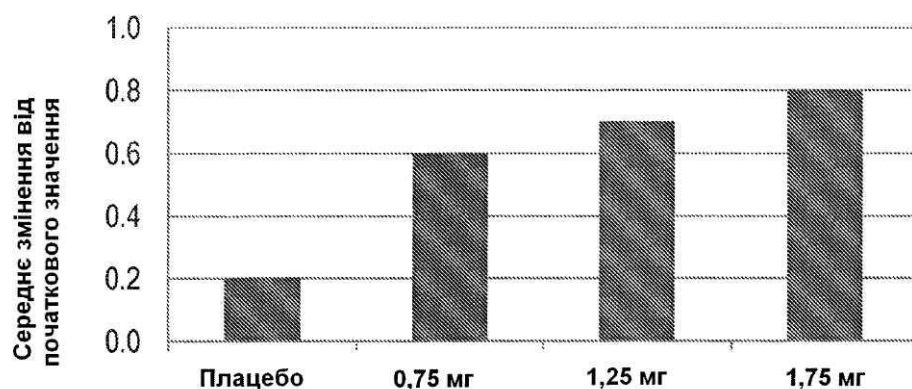


Фіг. 2

Застосування бремеланотиду у лікуванні жіночої сексуальної дисфункції

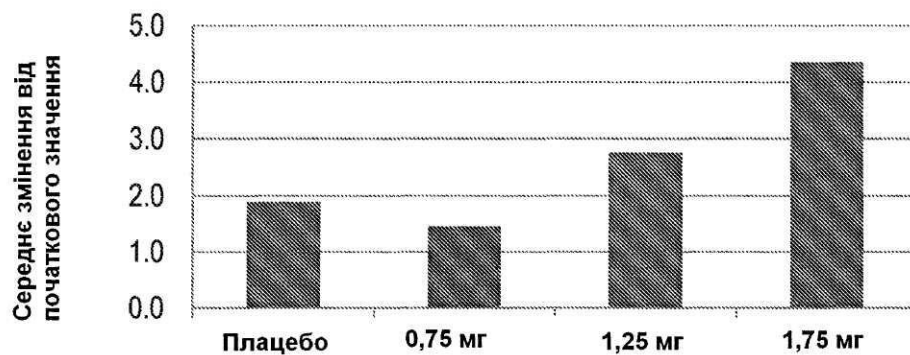


Фіг. 3

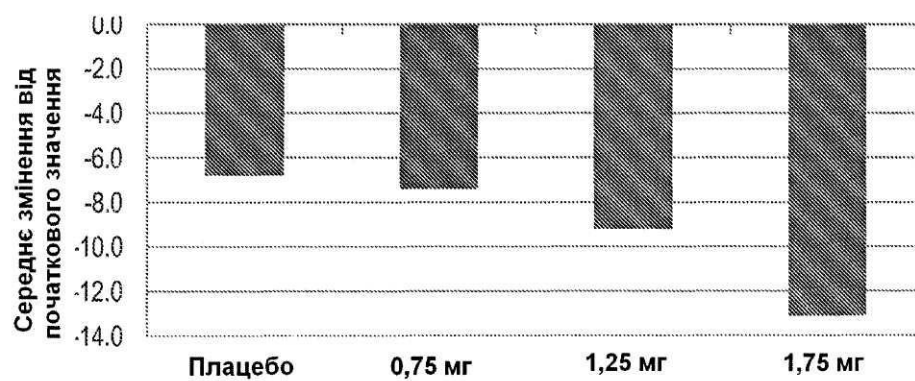


Фіг. 4А

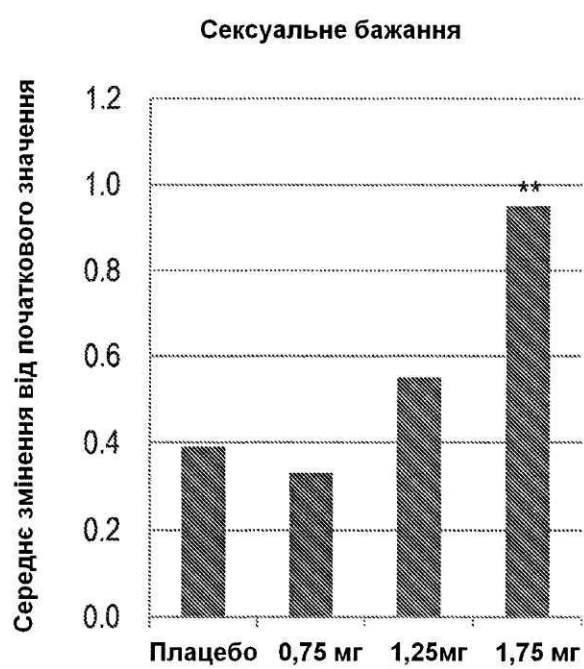
Застосування бремеланотиду у лікуванні жіночої сексуальної дисфункції



Фіг. 4В



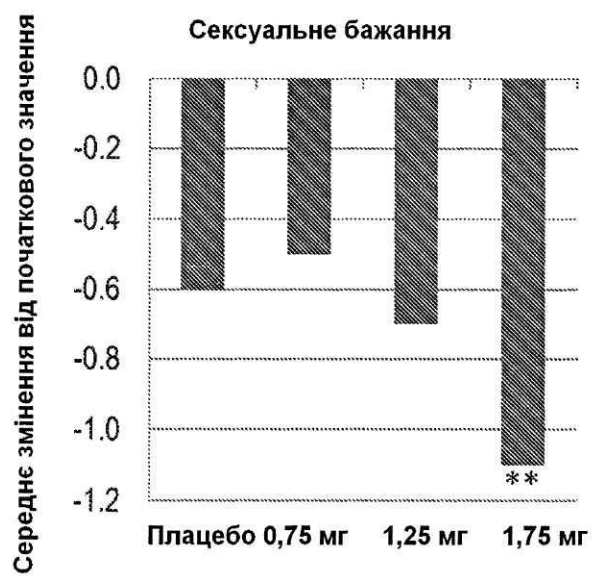
Фіг. 4С



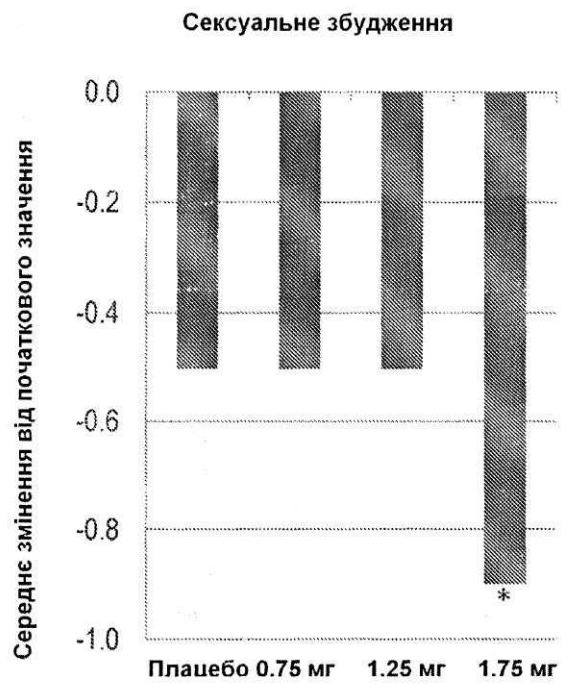
Фіг. 5А



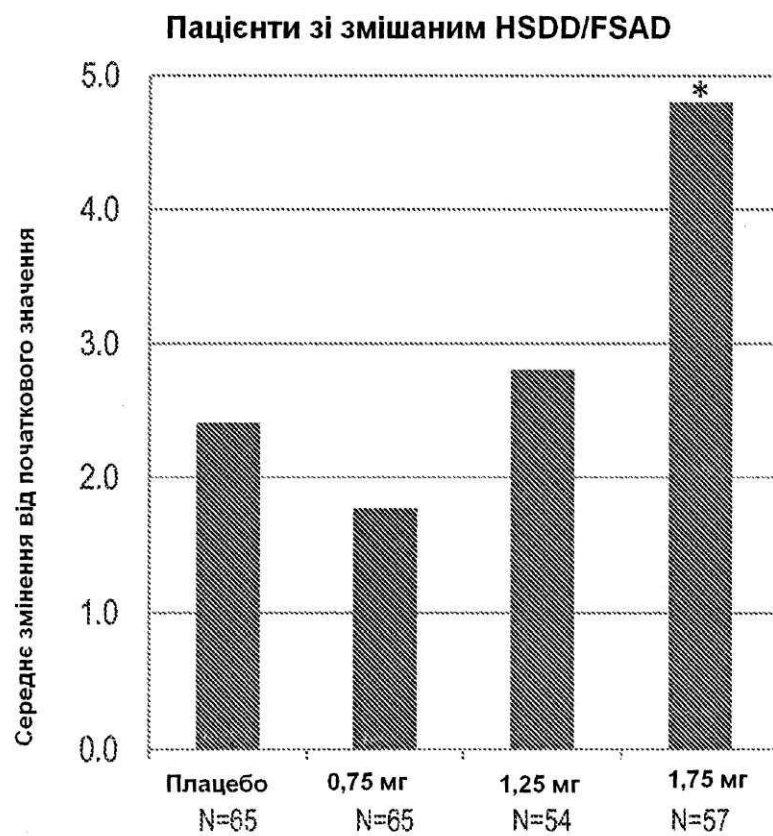
Фіг. 5В



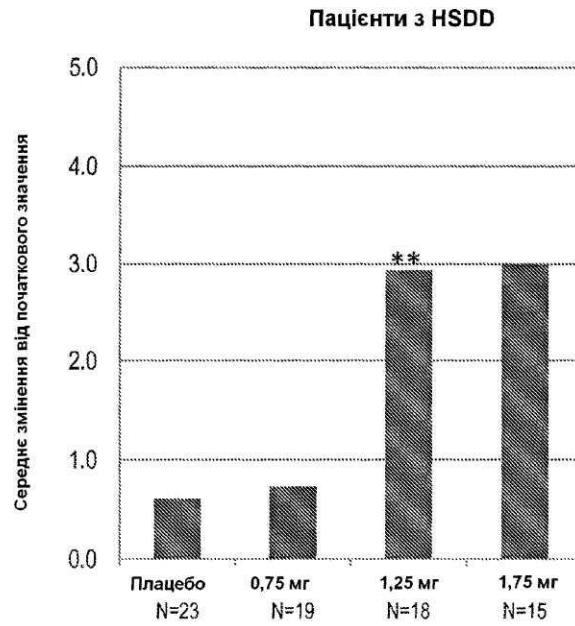
Фіг. 5С



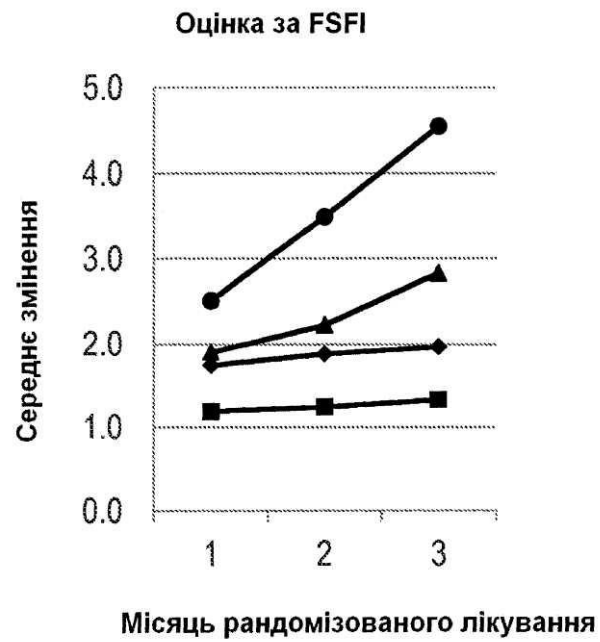
Фіг. 5D



Фіг. 6A

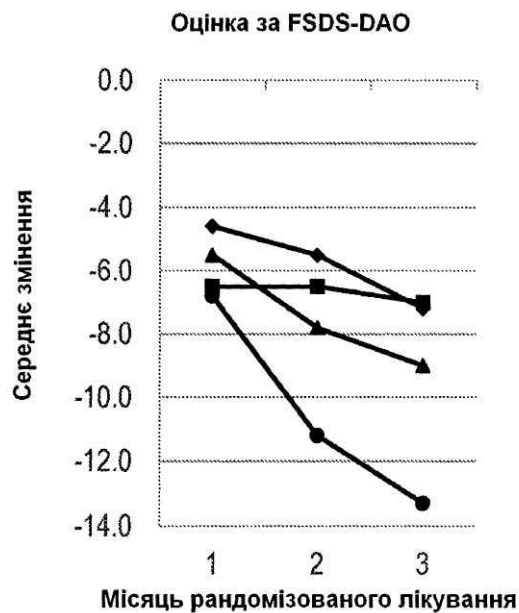


Фіг. 6В

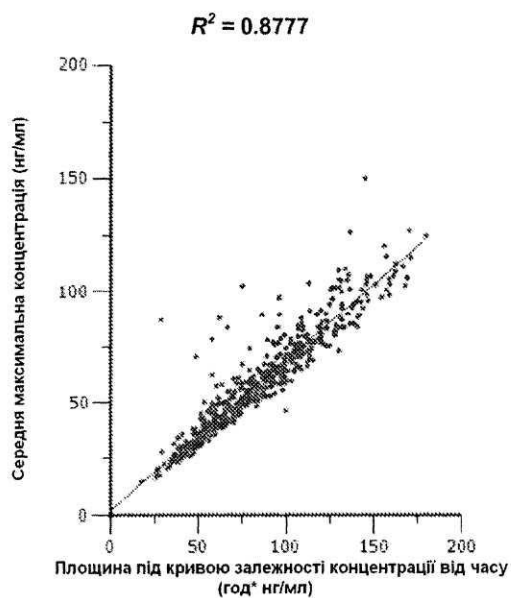


Фіг. 7А

Застосування бремеланотиду у лікуванні жіночої сексуальної дисфункції



Фіг. 7В



Фіг. 8

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601