

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **032959**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2019.08.30**

**(21)** Номер заявки  
**201590760**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2013.11.05**

**(51)** Int. Cl. **A61K 38/12** (2006.01)  
**C07K 7/64** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ БРЕМЕЛАНОТИДА В ТЕРАПИИ ЖЕНСКОЙ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

**(31)** 61/722,511; 61/770,535

**(32)** 2012.11.05; 2013.02.28

**(33)** US

**(43)** 2015.10.30

**(86)** PCT/US2013/068386

**(87)** WO 2014/071339 2014.05.08

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ПАЛАТИН ТЕКНОЛОДЖИЗ, ИНК.**  
**(US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Спана Карл, Джордан Роберт,**  
**Эдельсон Джефффри Д. (US)**

**(74)** Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,**  
**Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнагьев**  
**А.В. (RU)**

**(56)** PALATIN TECHNOLOGIES, INC. "Bremelanotide in Premenopausal Women With Female Sexual Arousal Disorder and/or Hypoactive Sexual Desire Disorder", ClinicalTrials.gov (NCT01382719) March 20,2012; [retrieved 10 February 2014]. Retrieved from the Internet: URL:[http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01382719/2012\\_03\\_20](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01382719/2012_03_20); page 1, brief summary; page 1, primary outcome; page 1, secondary outcome; page 2, intervention

WO-A2-2009151714

US-A1-20050222014

SAFARINEJAD, M.R. "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, 5:887-897; page 891, table 2

US-A1-20110065652

PALATIN TECHNOLOGIES, INC. "Reports Positive Bremelanotide Study; Improved Safety Profile with Subcutaneous Administration", PR Newswire. August 12, 2009; [retrieved 10 February 2014]. Retrieved from the Internet: URL:<http://www.thefreelibrary.com/Palatin+Technologies+Inc.+Reports+Positive+Bremelanotide+Study%3B...-a0205613302>; page 1

US-B2-6794489

**(57)** Предложен способ лечения женской сексуальной дисфункции у пациентки, предполагающей сексуальную активность, при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов, ассоциированных с введением бремеланотида, включающий введение пациентке путем подкожной инъекции композиции, содержащей бремеланотид или фармацевтически приемлемую соль бремеланотида в количестве, достаточном для получения пиковой концентрации бремеланотида в плазме в течение 60 мин после введения пациентке, составляющей от 60 до 120 нг/мл.

**B1**

**032959**

**032959**

**B1**

### **Перекрестная ссылка на родственные заявки**

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет и преимущество в подаче предварительной заявки на патент США с порядковым номером 61/722511 под названием "Применения агонистов меланокортина в терапии женской сексуальной дисфункции", поданной 5 ноября 2012 г., и предварительной заявки на патент США с порядковым номером 61/770535 под названием "Применение бремеланотида в терапии женской сексуальной дисфункции", поданной 28 февраля 2013 г., описание и формула изобретения которых включены в данный документ посредством ссылки.

### **Предпосылки изобретения**

#### **Область изобретения (область техники)**

Настоящее изобретение относится к составам и способам лечения сексуальной дисфункции, включая женскую сексуальную дисфункцию, путем введения выбранных доз агониста меланокортина. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения женской половой дисфункции при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов или неблагоприятных эффектов, ассоциированных с введением агонистов меланокортина. Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, в которых агонистом меланокортина является бремеланотид, и способам, в которых данные фармацевтические композиции вводят пациентам для лечения женской половой дисфункции, включая в особенности женскую сексуальную дисфункцию у женщин в пременопаузе, при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов.

#### **Описание предшествующего уровня техники**

Обратите внимание, что приведенное ниже обсуждение ссылается на ряд публикаций по автору (авторам) и году публикации, и в связи с недавним опубликованием определенных публикации не следует рассматривать в качестве предшествующего уровня техники относительно настоящего изобретения. Обсуждение таких публикаций в данном документе приведено для более полного представления предпосылок настоящего изобретения и не должно истолковываться как признание того, что такие публикации относятся к предшествующему уровню техники для целей определения патентоспособности.

Известно, что агонисты рецепторов меланокортина, в частности агонисты рецепторов меланокортина 4 (MC4-R), можно применять для лечения сексуальной дисфункции. См., например, 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. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:11381-86 (2002). Циклический гептапептидный агонист рецепторов меланокортина Ac-Nle-cyc/o(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH с присвоенным ему в США непатентованным названием бремеланотид и ранее известный как PT-141, который дополнительно раскрывается в патентах США № 6579968 и 6794489, применялся в клинических исследованиях сексуальной дисфункции, включая как эректильную дисфункцию (ED) у мужчин, так и женскую сексуальную дисфункцию или расстройство (FSD).

В определении и классификации ряда расстройств, которые образуют FSD, был достигнут значительный прогресс. В четвертом издании Руководства по диагностике и статистической обработке данных по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) выделяются четыре основных нарушения, которые определяют FSD: снижение сексуального влечения, снижение сексуального возбуждения, диспареуния и трудности в достижении оргазма. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed, text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000. В Соединенных Штатах примерно у 43% взрослых женщин встречается какая-либо форма расстройства сексуального возбуждения у женщин (FSAD) и/или сниженного сексуального влечения (HSDD), и примерно 22% из этих женщин сообщали о переживаниях по поводу имеющейся у них сексуальной дисфункции. E.O. Laumann, A. Paik and R.C. Rosen, Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 281:537-544 (1999); и 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. Obstet Gynecol 112:970-978 (2008). В последнем (пятом) издании Руководства по диагностике и статистической обработке данных по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)), выпущенном в мае 2013 года Американской ассоциацией психиатров, была пересмотрена классификация женской сексуальной дисфункции, и FSAD, и HSDD были заменены новым диагнозом расстройства женского сексуального влечения и сексуального возбуждения у женщин (FSI/AD), а также расширена существующая концепция FSD с включением восприимчивости к сексуальной активности и ее инициации как части диагностического эвристического алгоритма. Тем не менее, определения FSAD и HSDD продолжают использовать, и они соответствуют описанию женской сексуальной дисфункции в текущей версии Международного классификатора болезней (ICD-10).

Терапия сексуальных расстройств и образовательная деятельность в этой области в настоящее время формируют основу лечения FSAD и/или HSDD. Средства медикаментозного лечения ограничены; в настоящее время в США не одобрено ни одно лекарственное средство для применения по этим показаниям, и одно лекарственное средство было одобрено в Европейском Союзе, но в последующем было отозвано (INTRINSA®, трансдермальный пластырь с тестостероном, ранее выпускавшийся компанией Warner Chilcott).

Цикл сексуальной реакции у женщин является сложным и зависит от физиологических, психологических и социальных факторов. Для многих женщин спонтанное влечение не является мотивирующим фактором для участия в сексуальной активности. Часто влечение является следствием субъективного сексуального возбуждения, вызванного различными сексуальными стимулами. Понимание цикла сексуальной реакции у женщин обеспечивает основу для планирования и разработки фармакологических воздействий для лечения FSAD и/или HSDD.

Механизмы и соответствующие средства медикаментозного лечения, обуславливающие женскую сексуальную реакцию, отличаются от тех, которые лежат в основе мужской сексуальной реакции. Например, сексуальная реакция у мужчин включает как функцию центральной нервной системы, так и продуцирование оксида азота, приводящее к увеличению притока крови к половому члену. И наоборот, в половой реакции у женщин преобладает функция центральной нервной системы, а путь продуцирования оксида азота имеет второстепенное значение по сравнению с результатами у мужчин. Следовательно, в то время как терапевтические средства для лечения мужской половой дисфункции могут быть специфично направлены на какой-либо из данных механизмов действия или на оба данных механизма действия, терапевтические средства для лечения половой дисфункции у женщин, как правило, должны являться узконаправленными и должны учитывать функцию центральной нервной системы. 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. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 7:1137-1144 (2007). Таким образом, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE-5), такие как силденафил, тадалафил или варденафил, являются эффективными у мужчин с эректильной дисфункцией и действуют посредством механизма, включающего селективное ингибирование PDE-5, тем самым предотвращая гидролиз циклического гуанозинмонофосфата, результатом чего является увеличение притока крови к половому члену. Тем не менее, несмотря на то, что у женщин с сексуальной дисфункцией ингибиторы PDE-5 оказывают определенное влияние на приток крови к половым органам, данные лекарственные средства оказывают незначительное влияние или не влияют на лечение женской сексуальной дисфункции, включая лечение нарушений сексуального возбуждения. M.L. Chivers and R.C. Rosen, Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? *J. Sex. Med.* 7:858-72 (2010).

Исследования, проведенные как на животных, так и на человеке, показали, что бремеланотид оказывает влияние на центральную нервную систему и не связан с местным притоком крови в половые органы. В опытах на животных, проведенных на самках крыс, наблюдалось селективное фармакологическое влияние на аппетитивное половое поведение, где подкожными инъекциями бремеланотида индуцировали синтез продукта немедленно-раннего гена Fos в различных лимбических и гипоталамических структурах, а также повышение уровня дофамина в медиальной преоптической области. 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. *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. *J. Sex. Med.* 4:269-279 (2007). У людей было зарегистрировано статистически значимое чувство сексуального возбуждения у женщин с диагнозом нарушения сексуального возбуждения, которое наблюдалось после однократного интраназального введения бремеланотида в дозе 20 мг, однако отсутствовали статистически значимые различия по сравнению с плацебо по показателям амплитуды пульсации влагалища. 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. *J. Sex. Med.* 3:628-638 (2006). Такой эффект отличается от наблюдаемого у мужчин с диагнозом эректильной дисфункции, где отмечался статистически значимый эректильный ответ по сравнению с плацебо, который определяли с помощью плетизмографического устройства для оценки реакции полового члена, с сопутствующим увеличением кровотока в области половых органов после подкожной инъекции бремеланотида в дозе 4 или 6 мг. Shadiack, 2007, см. выше.

В литературе сообщалось, что агонисты MC4-R индуцируют адренергический ответ, который приводит к повышению давления крови и частоты сердечных сокращений. См., например, J.J. Kuo, A.A. Silva and J.E. Hall, Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *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. *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. *Peptides* 27:438-443 (2006).

При применении агонистов меланокортина, включая бремеланотид, наблюдались неблагоприятные явления, главным образом касающиеся повышения давления крови, а также тошноты и рвоты, которые были как немедленными, так и отсроченными.

Существует потребность в терапевтическом способе лечения сексуальной дисфункции, включая, без ограничения, FSD, посредством введения агониста меланокортина, который обеспечивает желаемое терапевтическое действие, но который не вызывает или не вызывает в значительной степени или уменьшает, или сводит к минимуму неблагоприятные сердечно-сосудистые и другие эффекты, где такие неблагоприятные эффекты включают, без ограничения, повышение систолического давления крови, диа-

столического давления крови, частоты сердечных сокращений или частоты случаев тошноты или рвоты. С учетом этого было разработано настоящее изобретение.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения женской сексуальной дисфункции у пациентки, предполагающей сексуальную активность, при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов, ассоциированных с введением бремеланотида, включающий введение пациентке путем подкожной инъекции композиции, содержащей бремеланотид или фармацевтически приемлемую соль бремеланотида в количестве, достаточном для получения пиковой концентрации бремеланотида в плазме в течение 60 мин после введения пациентке, составляющей от 60 до 120 нг/мл.

В предпочтительном воплощении способа указанная пиковая концентрация бремеланотида в плазме в течение 60 мин после введения составляет предпочтительно по меньшей мере 60 нг/мл и предпочтительно не более 100 нг/мл.

В предпочтительном воплощении способа не более 1,25 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида вводят путем подкожной инъекции.

В предпочтительном воплощении способа вводят от 1,00 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, предпочтительно от 1,25 до 1,75 мг.

В предпочтительном воплощении способа вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения путем подкожной инъекции характеризуется коэффициентом вариации в процентах, составляющим менее 30, и/или меньше вариации пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после интраназального введения бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида в эквивалентной дозировке.

В предпочтительном воплощении способа вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения путем подкожной инъекции характеризуется коэффициентом вариации в процентах, составляющим менее 30.

#### **Краткое описание ряда представленных графических материалов**

Прилагаемые графические материалы, которые включены в описание и составляют его часть, иллюстрируют один или несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служат для пояснения принципов настоящего изобретения. Графические материалы приведены лишь с целью иллюстрации одного или нескольких предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие настоящее изобретение. В графических материалах:

на фиг. 1 представлен график, на котором показаны получаемые пиковые концентрации бремеланотида в плазме, выраженные в нг/мл, после интраназального введения 5; 7,5; 10; 12,5 и 15 мг бремеланотида в водном растворе и подкожного введения 2,5 мг бремеланотида в водном растворе;

на фиг. 2 представлен график, на котором показаны средние значения концентрации бремеланотида (ось X) в плазме (в нг/мл) у здоровых взрослых мужчин в течение периода времени (ось Y, в часах) после подкожного введения 0,3 (○), 1,0 (□), 3,0 (◇), 5,0 (Δ), 7,5 (перевёрнутый треугольник с вершиной, направленной вниз) и 10 (●) мг бремеланотида в водном растворе;

на фиг. 3 представлен график, на котором показаны средние значения концентрации бремеланотида в плазме (в нг/мл) у женщин в менопаузе с диагнозом FSD в течение периода времени после подкожного введения 0,75, 1,25 и 1,75 мг бремеланотида в водном растворе;

на фиг. 4A представлен график, на котором показано среднее изменение числа половых контактов, приносящих удовлетворение (SSE), от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, в исследовании из примера 1. Среднее абсолютное число SSE в течение месяца проведения скрининга (месяц без лечения) и исходного периода в один месяц (месяц применения плацебо) варьировало от 0,7 до 0,8 и от 1,5 до 1,9 соответственно.  $P < 0,05$  для дозы 1,75 мг согласно результатам теста ван Элтерена;

на фиг. 4B представлен график среднего изменения общего балла индекса женской сексуальной функции (FSFI) от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, в исследовании из примера 1. Средний абсолютный балл FSFI в течение месяца проведения скрининга (месяц без лечения) и исходного периода в один месяц (месяц применения плацебо) варьировал от 17,09 до 18,22 и от 21,52 до 22,75 соответственно. Общий возможный балл составляет от 2 до 36. Более высокий балл указывает на более высокий уровень сексуальной функции. Значение P для дозы 1,25 мг составляло  $< 0,05$ , а для дозы 1,75 мг составляло  $< 0,01$  согласно результатам теста ван Элтерена;

на фиг. 4C представлен график среднего изменения общего балла по шкале женского сексуального дистресса-влечение/сексуальное возбуждение/оргазм (FSDS-DAO) от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, в исследовании из примера 1. Средний абсолютный балл FSDS-DAO в течение месяца проведения скрининга (месяц без лечения) и исходного периода в один месяц (месяц применения плацебо) варьировал от 38,9 до 41,7 и от 30,5 до 33,2 соответственно. Общий балл может варьировать от 0 до 60. Более высокий балл указывает на более высокую степень дистресса, ассоциированного с

сексуальной дисфункцией.  $P < 0,001$  для дозы 1,75 мг согласно результатам теста ван Элтерена;

на фиг. 5A представлен график среднего изменения балла для подобласти влечение шкалы FSFI от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому в исследовании из примера 1.  $**p < 0,01$  согласно результатам анализа ANCOVA, ANOVA или теста ван Элтерена;

на фиг. 5B представлен график среднего изменения балла для подобласти сексуальное возбуждение шкалы FSFI от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, в исследовании из примера 1.  $**p < 0,01$  согласно результатам анализа ANCOVA, ANOVA или теста ван Элтерена;

на фиг. 5C представлен график среднего изменения балла для подобласти влечение шкалы FSDS-DAO (пункт 13) от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, в исследовании из примера 1.  $**p < 0,01$  согласно результатам анализа ANCOVA, ANOVA или теста ван Элтерена;

на фиг. 5D представлен график среднего изменения балла для подобласти сексуальное возбуждение шкалы FSDS-DAO (пункт 14) от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, в исследовании из примера 1.  $*p < 0,05$  согласно результатам анализа ANCOVA, ANOVA или теста ван Элтерена;

на фиг. 6B представлен график среднего изменения общего балла по шкале FSFI от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, с диагнозом смешанное HSDD/FSAD в исследовании из примера 1.  $*p < 0,05$  согласно результатам для критерия суммы рангов Уилкоксона;

на фиг. 6B представлен график среднего изменения общего балла по шкале FSFI от исходного периода двойного слепого исследования до окончания двойного слепого исследования среди пациентов, принимающих лекарственное средство на дому, с диагнозом только HSDD в исследовании из примера 1.  $**p < 0,01$  согласно результатам для критерия суммы рангов Уилкоксона;

на фиг. 7A представлен график среднего изменения общего балла по шкале FSFI в течение трех месяцев от исходного периода исследования при подкожном введении плацебо (♦) или 0,75 (■), 1,25 (▲) или 1,75 (●) мг бремеланотида в исследовании из примера 1;

на фиг. 7B представлен график среднего изменения общего балла по шкале FSDS-DAO в течение трех месяцев от исходного периода исследования при подкожном введении плацебо (♦) или 0,75 (■), 1,25 (▲) или 1,75 (●) мг бремеланотида в исследовании из примера 1;

на фиг. 8 представлен график зависимости  $C_{max}$  (нг/мл) от AUC для периода от 0 до 2 ч (время в часах, умноженное на нг/мл), для построения которого использованы объединенные данные визитов 5 и 7 испытательного исследования из примера 1, который показывает наличие линейной зависимости между данными параметрами.

### Подробное описание изобретения

В данном документе предлагаются способы лечения FSD у пациентки с диагнозом FSD, предполагающей сексуальную активность, путем введения низкой дозы бремеланотида или его фармацевтически приемлемой соли. Низкая доза может быть введена путем подкожной инъекции. Низкие дозы бремеланотида или его фармацевтически приемлемой соли, предусмотренные в данном документе, оказались эффективными, несмотря на предыдущие указания на то, что для лечения FSD могут требоваться высокие дозы. Также было обнаружено, что низкие дозы бремеланотида или его фармацевтически приемлемой соли, предусмотренные в данном документе, ассоциированы с меньшим числом побочных эффектов по сравнению с введением данного соединения в более высоких дозах. При введении путем подкожной инъекции коэффициент вариации (%CV) при пиковой концентрации в плазме в группе пациентов был значительно ниже, чем %CV при пиковой концентрации в плазме в группе пациентов, которым интраназально вводили бремеланотид или его фармацевтически приемлемую соль. Композиции и способы, предложенные в данном документе, включая, без ограничения, введение путем подкожной инъекции, могут дополнительно ассоциироваться с более низкой частотой побочных эффектов по сравнению с интраназальным введением аналогичной дозы, как, например, такой дозы, которая является аналогичной, исходя из пиковой концентрации в плазме, которую получают в течение 60 мин после введения бремеланотида.

Композиция для подкожной инъекции может представлять собой водный раствор, содержащий ацетат бремеланотида и глицерин. В одном аспекте композиция представляет собой водный раствор, состоящий в основном из ацетата бремеланотида и 2,5% глицерина (вес./об.). Содержание соли ацетата бремеланотида в водном растворе бремеланотида может составлять от приблизительно 6 до 12% (вес./вес.) в пересчете на уксусную кислоту. В одном аспекте композиция характеризуется pH, составляющим приблизительно 5,0, и дополнительно содержит средства для регулирования pH, при этом такие средства для регулирования pH могут включать, без ограничений, хлористоводородную кислоту и гидроксид натрия.

В другом аспекте уменьшаемые нежелательные побочные эффекты выбраны из группы, состоящей из тошноты, рвоты, гиперемии и повышения давления крови. В одном аспекте пациентка пребывает в

пременопаузе, а в другом аспекте пациентка пребывает в постменопаузе.

Настоящее изобретение также предусматривает применение дозы состава, содержащей не более приблизительно 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, в производстве препарата для подкожных инъекций для лечения FSD у пациентки с диагнозом FSD, предполагающей сексуальную активность. В близком аспекте доза состава содержит от приблизительно 1,00 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида или от приблизительно 1,25 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает предварительно заполненную единицу дозирования, содержащую водный раствор ацетата бремеланотида, с содержанием бремеланотида не более приблизительно 1,75 мг. Предварительно заполненная единица дозирования может включать предварительно заполненный шприц или может включать картридж, адаптированный для применения в устройстве доставки лекарственного средства для подкожного введения.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения FSD у пациентки с диагнозом FSD, предполагающей сексуальную активность, при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов, ассоциированных с применением бремеланотида, включающий введение пациентке путем подкожной инъекции композиции, содержащей бремеланотид или фармацевтически приемлемую соль бремеланотида в количестве, достаточном для получения у пациентки пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения бремеланотида, составляющей не более приблизительно 120 нг/мл, с излечением таким образом FSD при уменьшении нежелательных побочных эффектов. В близком аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения FSD у пациентки с диагнозом FSD, предполагающей сексуальную активность, при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов, ассоциированных с применением бремеланотида, включающий введение пациентке путем подкожной инъекции композиции, содержащей бремеланотид или фармацевтически приемлемую соль бремеланотида в количестве, достаточном для получения пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин в результате подкожного введения дозы, содержащей от приблизительно 1,0 мг до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, с излечением таким образом FSD при уменьшении нежелательных побочных эффектов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения FSD у пациентки с диагнозом FSD, предполагающей сексуальную активность, при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов, ассоциированных с применением бремеланотида, включающий введение пациентке путем подкожной инъекции композиции, содержащей не более приблизительно 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, с излечением таким образом FSD при уменьшении нежелательных одного или нескольких побочных эффектов по сравнению с интраназальным введением бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида в эквивалентной дозировке. В некоторых вариантах осуществления побочные эффекты включают одно или несколько из следующих: тошнота, гиперемия, головная боль, изменения систолического давления крови, изменения диастолического давления крови, изменения частоты сердечных сокращений, рвота и гипертензия. Эквивалентная дозировка бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида предусматривает дозу, приводящую к получению аналогичной по сути пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения бремеланотида по сравнению с подкожной инъекцией композиции, содержащей не более приблизительно 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида. Аналогичная по сути пиковая концентрация в плазме может представлять собой среднюю пиковую концентрацию бремеланотида в плазме от приблизительно 60 до 120 нг/мл у совокупности пациентов. В одном аспекте данного способа не более 1,25 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида вводят путем подкожной инъекции. В другом аспекте вводят от приблизительно 1,00 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, или в качестве альтернативы вводят от приблизительно 1,25 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида. Композиция по данному способу может представлять собой водный раствор, содержащий ацетат бремеланотида и глицерин, и она может состоять по сути из ацетата бремеланотида и 2,5% глицерина (вес/объем). В таком растворе содержание соль ацетат бремеланотида в водном растворе бремеланотида составляет от приблизительно 6 до 12% (вес./вес.) в пересчете на уксусную кислоту. Композиция может характеризоваться pH, составляющим приблизительно 5,0, и дополнительно содержать одно или несколько средств для регулирования pH, в том числе одно или несколько средств для регулирования pH включают хлористоводородную кислоту и гидроксид натрия. В данном способе пациентка может пребывать в пременопаузе или в качестве альтернативы в постменопаузе. Вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения путем подкожной инъекции характеризуется %CV, составляющим менее 30. Уменьшение побочных эффектов заключается в том, что вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения путем подкожной инъекции композиции, содержащей не более приблизительно 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, меньше вариации пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после интраназального введения бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида. Вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после интраназального введения может характеризоваться %CV более 30. Вариацию пи-

ковой концентрации в плазме можно определить у совокупности пациентов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения FSD у пациентки с диагнозом FSD и предполагающей сексуальную активность, включающий введение пациентке путем подкожной инъекции композиции, содержащей не более приблизительно 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, с излечением таким образом FSD, где лечение характеризуется повышенной эффективностью по сравнению с интраназальным введением бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида в эквивалентной дозировке. В некоторых вариантах осуществления на повышенную эффективность указывает повышение частоты половых актов, приносящих удовлетворение, в результате введения бремеланотида или его фармацевтически приемлемой соли. На повышенную эффективность может указывать повышение частоты половых актов, приносящих удовлетворение, в результате введения бремеланотида или его фармацевтически приемлемой соли или улучшение общей сексуальной функции, включая те случаи, когда улучшение общей половой функции оценивают по индексу женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index, FSFI), например при улучшении общего индекса женской сексуальной функции, составляющего 3 балла или более. На повышенную эффективность также может указывать уменьшение сопутствующего дистресса, связанного с сексуальной дисфункцией, включая те случаи, когда уменьшение сопутствующего дистресса, связанного с сексуальной дисфункцией, оценивают по шкале женского сексуального дистресса DAO (Female Sexual Distress Scale-DAO, FSDS-DAO). В данном способе эквивалентная дозировка бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида предусматривает дозу, приводящую к получению по сути аналогичной пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения бремеланотида по сравнению с подкожной инъекцией композиции, содержащей не более приблизительно 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида. Аналогичная по сути пиковая концентрация в плазме может представлять собой среднюю пиковую концентрацию бремеланотида в плазме от приблизительно 60 до 120 нг/мл у совокупности пациентов. В одном аспекте данного способа не более 1,25 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида вводят путем подкожной инъекции, или в качестве альтернативы вводят от приблизительно 1,00 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, или в качестве альтернативы от приблизительно 1,25 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида. Композиция в данном способе может представлять собой водный раствор, содержащий соль ацетат бремеланотида и глицерин, и она может состоять по сути из соли ацетата бремеланотида и 2,5% глицерина (вес./об.). В таком растворе содержание соли ацетата бремеланотида в водном растворе бремеланотида составляет от приблизительно 6 до 12% (вес./вес.) в пересчете на уксусную кислоту. Композиция может характеризоваться pH, составляющим приблизительно 5,0, и может дополнительно содержать одно или несколько средств для регулирования pH, в частности, одно или несколько средств для регулирования pH включают хлористоводородную кислоту и гидроксид натрия. При данном способе пациентка может пребывать в пременопаузе или в качестве альтернативы в постменопаузе.

Основной задачей настоящего изобретения является предоставление способов лечения FSD, в которых применяется бремеланотид, при ограничении неблагоприятных явлений, включающих, без ограничения, повышение систолического давления крови, диастолического давления крови, частоты сердечных сокращений или частоты возникновения тошноты или рвоты.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предоставление способов лечения FSD, в которых применяется бремеланотид, при уменьшении неблагоприятных явлений, включая, без ограничения, повышение систолического давления крови, диастолического давления крови, частоты сердечных сокращений или частоты возникновения тошноты или рвоты, по сравнению с альтернативными, используемыми в рамках предшествующего уровня техники, дозами и способами введения бремеланотида.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предоставление способов лечения FSD, в которых применяется бремеланотид, при сведении к минимуму неблагоприятных явлений, включающих, без ограничения, повышение систолического давления крови, диастолического давления крови, частоты сердечных сокращений или частоты возникновения тошноты или рвоты, по сравнению с альтернативными, применяемыми в рамках предшествующего уровня техники, дозами и способами введения бремеланотида.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предоставление дозы бремеланотида, такой как доза, вводимая путем подкожной инъекции, которая является эффективной для лечения FSD, но которая не вызывает или не вызывает в значительной степени неблагоприятные явления, ассоциированные с приемом лекарственного средства, включая, без ограничения, повышение систолического давления крови, диастолического давления крови, частоты сердечных сокращений или частоты возникновения тошноты или рвоты.

Другие аспекты и новые характеристики, а также объем применения настоящего изобретения будут частично изложены в приведенном далее подробном описании в совокупности с прилагаемыми графическими материалами, и частично будут очевидны для специалистов в данной области после изучения нижеизложенной информации, или могут быть определены в ходе применения настоящего изобретения на практике. Аспекты настоящего изобретения могут быть применены и реализованы посредством средств

и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

### Определения

Описанию настоящего изобретения предшествуют определения некоторых терминов, изложенных в данном документе ниже.

Используемые в настоящем изобретении "аминокислота" и "аминокислоты" и соответствующие термины, которые используются в описании изобретения и формуле изобретения, включают известные аминокислоты естественного происхождения, входящие в состав белков, которые обозначены как их общепринятым трехбуквенным сокращением, так и однобуквенным сокращением. См. в основном *Synthetic Peptides: A User's Guide*, G. A. Grant, editor, W.H. Freeman & Co., New York, 1992, идеи которого включены в данный документ посредством ссылки, включая текст и таблицу, приведенные на с. 11-24. Указанный выше термин "аминокислота" также включает стереоизомеры и модификации аминокислот естественного происхождения, входящих в состав белков, небелковые аминокислоты, посттранскрипционно модифицированные аминокислоты, ферментативно синтезированные аминокислоты, дериватизированные аминокислоты, конструкции или структуры, сконструированные для имитации аминокислот, и т.п. Модифицированные или нестандартные аминокислоты описаны в основном в руководстве *Synthetic Peptides: A User's Guide*, упоминавшемся выше; а также в работах V.J. Hruby, F. Al-Obeidi and W. Kazmierski: *Biochem. J.* 268:249-262, 1990; и C. Toniolo: *Int. J. Peptide Protein Res.* 35:287-300, 1990; идеи всех этих работ включены в данный документ посредством ссылки.

В списке соединений по настоящему изобретению термин "аминокислотные остатки" употребляется в своем общеупотребительном значении, которое приведено в Chapter 2400, *Manual of Patent Examining Procedure*, 8<sup>th</sup> Ed. Таким образом, "Nle" обозначает норлейцин; "Asp" обозначает аспарагиновую кислоту; "His" обозначает гистидин; "D-Phe" обозначает D-фенилаланин; "Arg" обозначает аргинин; "Trp" обозначает триптофан; и "Lys" обозначает лизин; "Ac" относится к ацетилированной пептидной или аминокислотной последовательности [(CH<sub>3</sub>)-CO-].

Термин "композиция" в контексте фармацевтической композиции предназначен для охвата продукта, содержащего активный(е) ингредиент(ы) и инертный(е) ингредиент(ы), составляющие носитель, а также любой продукт, получаемый прямо или косвенно в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или посредством других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, используемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции охватывают любую композицию, полученную путем смешивания активного ингредиента и одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей.

"Сексуальная дисфункция" означает любое состояние, которое подавляет или ослабляет нормальную сексуальную функцию, в том числе половой акт. Термин не ограничен физиологическими состояниями и включает психогенные состояния или ощущаемое нарушение без формального диагноза патологии или расстройства. Сексуальная дисфункция включает эректильную дисфункцию у млекопитающего мужского пола и FSD у млекопитающего женского пола. "Эректильная дисфункция" (ED) представляет собой нарушение, включающее неспособность млекопитающего мужского пола достичь функциональной эрекции, эякуляции или и того, и другого. Эректильная дисфункция является, соответственно, синонимом импотенции и включает неспособность достичь эрекции или поддерживать эрекцию достаточной жесткости, необходимой для полового акта.

Руководство DSM-IV характеризует "сексуальную дисфункцию у женщин" (FSD) четырьмя основными нарушениями, которые ее определяют: снижение сексуального влечения, снижение сексуального возбуждения, диспареуния и трудности в достижении оргазма. В целях диагностики и терапии в определение FSD могут дополнительно включаться расстройство сексуального возбуждения у женщин (FSAD) и сниженное сексуальное влечение (HSDD). В руководстве *Draft Guidance for Industry, Female Sexual Dysfunction: Clinical Development of Drug Products for Treatment*, U.S. Food and Drug Administration, May 2000, перечислены четыре признанных компонента FSD: снижение сексуального влечения; снижение сексуального возбуждения; диспареуния; а также стойкая трудность в достижении или неспособность достичь оргазма, включая компоненты, связанные с личным дистрессом, согласно определению женщин, страдающих FSD. Женская сексуальная дисфункция может также включать подавление оргазма и диспареунию, которая означает болезненный или затрудненный половой акт. Женская сексуальная дисфункция включает, без ограничения, ряд категорий заболеваний, состояний и нарушений, в том числе HSDD, сексуальную ангедонию, расстройство сексуального возбуждения, диспареунию и вагинизм. Сниженное сексуальное влечение представляет собой нарушение, при котором сексуальные фантазии и желание сексуальной активности постоянно или периодически являются сниженными или отсутствуют, в результате чего отмечается дистресс или трудности межличностного общения. Сниженное сексуальное влечение может быть связано с ощущением скуки или несчастья в длительных отношениях, с депрессией, зависимостью от алкоголя или психоактивных лекарственных средств, побочными эффектами рецептурных лекарственных средств или дефицитом гормонов. Сексуальная ангедония включает снижение или отсутствие удовольствия от сексуальной активности. Сексуальная ангедония может быть вызвана депрессией, приемом лекарственных средств или факторами межличностных отношений. Нарушение сексуального

возбуждения может быть вызвано снижением уровня эстрогенов, заболеванием или приемом диуретиков, антигистаминных средств, антидепрессантов или антигипертензивных средств. Диспареуния и вагинизм представляют собой сексуальные болевые расстройства, которые характеризуются болезненными ощущениями в результате вагинального проникновения и могут быть вызваны, например, приемом лекарственных препаратов, которые снижают выработку смазки, наличием эндометриоза, воспалительных заболеваний органов таза, воспалительных заболеваний кишечника или заболеваниями мочевыводящих путей.

Термин "агонист" рецепторов меланокортина означает вещество или соединение эндогенного или лекарственного происхождения, включая такое соединение, как бремеланотид, которое может взаимодействовать с рецепторами меланокортина и инициировать фармакологический ответ, включая, без ограничения, активирование аденилатциклазы, которое характерно для рецепторов меланокортина.

Сокращение "%CV" означает коэффициент вариации, который представляет собой отношение стандартного отклонения (SD) к среднему значению и выражается в процентах.

В описании настоящего изобретения и формуле настоящего изобретения при ссылке на содержание по весу бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида в одной дозе (как, например, введение дозы, содержащей 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида) следует понимать, что такой вес означает чистый вес пептида или, соответственно, чистый вес соли в случае фармацевтически приемлемой соли.

### Применение в клинической практике

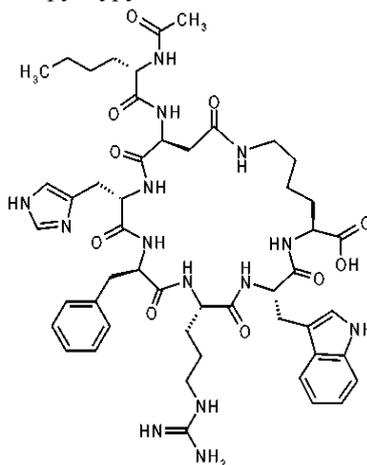
Способы и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, можно использовать как для применения в медицине, так и в животноводстве или ветеринарной медицине. Как правило, эти способы применяются для человека, включая конкретно женщин, но также могут применяться для других млекопитающих. Термин "пациент" предназначен для обозначения индивидуума-млекопитающего и в таком значении используется во всем описании и формуле настоящего изобретения. Основные объекты, у которых применяют настоящее изобретение, включают пациентов-женщин, однако настоящее изобретение можно применять в отношении лабораторных, сельскохозяйственных, содержащихся в зоопарках, диких, домашних, участвующих в спортивных соревнованиях или других животных.

### Соединения по настоящему изобретению

В предпочтительном варианте осуществления по настоящему изобретению агонистом рецепторов меланокортина является:

Ac-Nle-цикло(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH (bremelanotid).

Бремеланотид, представляющий собой пептид, имеет формулу  $C_{50}H_{68}N_{14}O_{10}$  и чистую молекулярную массу 1025,18. Этот пептид может быть синтезирован с помощью стандартных способов, включая жидкофазный или твердофазный пептидный синтез, и очищен до степени чистоты более 99% по данным согласно HPLC с получением белого порошка, который в воде является прозрачным бесцветным раствором. Бремеланотид имеет следующую структуру:



В одном варианте осуществления по настоящему изобретению бремеланотид синтезируют путем твердофазного синтеза и очищают в соответствии со способами, известными в данной области. Для получения бремеланотида может применяться любой из множества известных способов, в которых используются различные смолы и реагенты.

Бремеланотид может присутствовать в форме любой фармацевтически приемлемой соли. Соли присоединения кислот по настоящему изобретению получают в подходящем растворителе из пептида и избытка кислоты, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, фосфорная, уксусная, трифторуксусная, яблочная, лимонная, винная, шавелевая, янтарная или метансульфоновая кислота. Форма в виде ацетата является особенно применимой.

В предпочтительном варианте осуществления бремеланотид присутствует в форме ацетата и со-

ставлен в забуференном водном растворе, включающем глицерин, а также предварительно расфасован в шприц или автоматическое инъекционное устройство В альтернативных вариантах осуществления бремеланотид присутствует в форме любой фармацевтически приемлемой соли и составлен в любом фармацевтически приемлемом водном растворе, где такой водный раствор необязательно содержит одну или несколько солей, таких как хлорид натрия, одну или несколько кислот, таких как лимонная кислота, и один или несколько дополнительных ингредиентов, включая целлюлозу или ее производные, сахараиды или полисахариды, такие как декстроза, и любое из широкого спектра поверхностно-активных веществ, хелатообразующих средств и консервантов

Данная заявка является родственной по отношению к патентам США № 6579968 (заявка № 09/606501), 6794489 (заявка № 10/040547), 7176279 (заявка № 10/638071), 7235625 (заявка № 11/139730), 7417027 (заявка №10/756212), 7473760 (заявка №11/267271) и 7897721 (заявка № 12/348489), и идеи, включая описание изобретения, формулу изобретения и историю рассмотрения возражений по каждой из вышеуказанных заявок, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы они были изложены в полном объеме.

Применения бремеланотида.

Более 2500 субъектов получили бремеланотид в общей сложности в 30 клинических исследованиях, где бремеланотид вводили внутривенным, интраназальным или подкожным путем. Большинство проведенных исследований включали мужчин с диагнозом эректильная дисфункция. Бремеланотид при интраназальном введении демонстрировал перспективную клиническую активность у женщин в пред- и постменопаузе с FSAD. Однако при интраназальном введении наблюдалась значимая вариация  $C_{max}$  и площади под кривой "концентрация-время" (AUC) бремеланотида по сравнению с подкожным введением, как в целом показано на фиг. 1 (данные получены от мужчин, получавших бремеланотид интраназально или подкожно).

В фармакокинетических исследованиях подкожного введения бремеланотида в группе здоровых взрослых мужчин концентрации бремеланотида, поддающиеся количественному определению, отмечали в плазме в течение 15 мин после подкожного введения, при этом медиана значения  $T_{max}$  наблюдалась в период от 0,50 до 1,0 ч после введения. См. фиг. 2. Результаты значений  $T_{max}$  сравнивали при подкожном введении (SC) и интраназальном (IN) введении различных доз бремеланотида, как показано на фиг. 1. Имела место существенная и значимая вариация значений пиковой концентрации бремеланотида в плазме при интраназальном введении, в то время как подкожная инъекция дозы 2,5 мг приводила к существенно более узкому размаху пиковых концентраций бремеланотида в плазме с небольшим отклонением или отсутствием отклонения за пределы заданных параметров.

В двух исследованиях 2 фазы было показано, что при интраназальном введении бремеланотид повышает сексуальное влечение и сексуальное возбуждение по сравнению с плацебо у женщин с FSAD как в пременопаузе, так и в постменопаузе. Однако интраназальное введение бремеланотида ассоциировалось с повышением частоты неблагоприятных явлений по сравнению с плацебо у женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе, при этом 92,5% субъектов, принимающих бремеланотид в период пременопаузы, сообщали о возникновении у них по меньшей мере одного нежелательного явления, по сравнению с 61,1% в группе плацебо, и 100% субъектов, принимающих бремеланотид в постменопаузе, сообщали о возникновении у них по меньшей мере одного нежелательного явления по сравнению с 47,7% в группе плацебо. В группе, получавшей бремеланотид в пременопаузе, у 42,5% субъектов лечение было прервано в связи с гипертензией, тошнотой, рвотой или миалгией. Субъекты получали интраназальную дозу бремеланотида 10 мг, при этом у субъектов в пременопаузе средняя концентрация в плазме составляла  $88,5 \pm 51,9$  нг/мл и %CV составлял 58,6, а у субъектов в постменопаузе средняя концентрация в плазме составляла  $93,2 \pm 68,5$  нг/мл и %CV составлял 73,5. Уровни минимальной и пиковой концентрации в плазме для всех женщин через тридцать мин после введения дозы варьировали от 0,0 до 207,0 нг/мл. Субъекты, у которых наблюдалась рвота и/или тошнота после введения дозы в условиях клиники, имели существенно более высокую фармакокинетическую концентрацию бремеланотида, чем субъекты, которые не испытывали эти симптомы. Кроме того, стратификация доли субъектов, у которых возникало сексуальное возбуждение, и уровень частоты успешных случаев возникновения сексуального влечения по группам различной фармакокинетической концентрации показали значительное изменение доли субъектов, у которых возникало возбуждение, и частоты успешных случаев возникновения сексуального влечения за период от исходного периода исследования до отдельных визитов у субъектов, у которых концентрация бремеланотида составляла от 50 до <100 нг/мл, по сравнению с субъектами с более низкой или более высокой концентрацией бремеланотида.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с повышением доз 1 фазы, проводимом с введением субъектам однократной дозы и направленном на определение максимально переносимой дозы у здоровых взрослых субъектов женского пола, бремеланотид в дозах от 0,3 до 5,0 мг (0,3, 1,0, 3,0 и 5,0 мг) вводили путем подкожной инъекции. Однако в этом исследовании специально исключались женщины с диагнозом FSD, и, следовательно, эффективная доза для лечения FSD не могла быть определена в данном исследовании. В исследовании применяли оценку фармакодинамического эффекта, опре-

деляемую как увеличение реакции сексуального возбуждения в присутствии визуальной сексуальной стимуляции, что измерялось по скорости вагинального кровотока методом вагинальной фотоплетизмографии (с использованием измерительного устройства согласно Geer), при которой измеряется амплитуда пульсации влагалища. Тем не менее, по этому показателю статистически значимый фармакодинамический эффект отмечался только у субъектов, которые получали по 3 и 5 мг бремеланотида, в то время как никакого видимого фармакодинамического эффекта по сравнению с плацебо или исходными уровнями не наблюдалось при введении дозы бремеланотида 0,3 или 1,0 мг.

До исследования, описываемого далее как пример 1, не было проведено каких-либо исследований, посвященных изучению эффективности бремеланотида в отношении FSD с применением подкожного введения. В исследованиях 1 фазы, проводимых с участием здоровых добровольцев женского пола, как описано выше, фармакодинамический эффект отмечали только при подкожном введении бремеланотида в дозах 3 мг или более.

Не желая углубляться в какую-либо конкретную теорию, полагают, что бремеланотид может оказывать свое лечебное влияние на FSD в первую очередь посредством механизма действия центральной нервной системы с минимальной иннервацией или активностью в области половых органов. Этот механизм действия отличается от механизма действия, имеющего место в лечении мужской сексуальной дисфункции, при котором эффективность сильно коррелирует с иннервацией или действием в области половых органов, и, в частности, вызывает эрекцию.

В одном аспекте настоящего изобретения вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения путем подкожной инъекции характеризуется %CV, составляющим менее приблизительно 30, или в качестве альтернативы менее приблизительно 25, или в качестве альтернативы менее приблизительно 20. Вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после интраназального введения характеризуется %CV, составляющим более приблизительно 25, или в качестве альтернативы более приблизительно 30, или в качестве альтернативы более приблизительно 40, или в качестве альтернативы более приблизительно 50, или в качестве альтернативы более приблизительно 60, или в качестве альтернативы более приблизительно 70.

Неблагоприятные явления при подкожном введении.

Подкожное введение препарата изучали в 5 исследованиях 1 фазы (3 у женщин, 2 у мужчин) и одном исследовании 2 фазы (у мужчин). Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, ассоциированными с введением однократной дозы бремеланотида подкожно (исследования -14, -06 и -10), были сонливость (30%), гиперемия (15%), тошнота (19%) и рвота (10%).

В исследовании, проведенном у мужчин, у 1 из 6 субъектов, получавших дозу 5 мг, у 1 из 6 субъектов, получавших дозу 7,5 мг, и у 3 из 6 субъектов, получавших дозу 10 мг, возникла рвота легкой или средней степени интенсивности через 6-15 ч после введения. Рвота могла быть прекращена внутримышечным введением ондансетрона (антагонист 5-гидрокситриптамина-3). Однократные подкожные введения бремеланотида в дозах 4 и 6 мг показали улучшение переносимости у субъектов мужского пола с ED и существующей ранее гипертензией.

В исследовании, проведенном у женщин с ожирением, режим дозирования включал подкожные инъекции бремеланотида или плацебо 3 раза в день в течение 15 дней, что в общей сложности составляло 45 запланированных доз. В день 1 первая доза составляла 1,25 мг, а последующие дозы - по 1,0 мг. В дни с 2 по 15 первая часть суточной дозы составляла 2,5 мг, а вторая и третья части суточной дозы - по 2,0 мг. В этом исследовании не проводили оценку сексуальной реакции. Три субъекта были досрочно выведены из исследования в связи с неблагоприятными явлениями, включавшими рвоту (группа плацебо), гипертензию (отмечена до начала ежедневного введения доз, группа бремеланотида) и тошноту (группа бремеланотида) соответственно, все эти явления оценивались как имеющие легкую степень интенсивности и вероятно (рвота и гипертензия) или возможно (тошнота) связанные с исследуемым лекарственным средством. Все 3 явления были устранены к моменту окончания исследования. У всех субъектов, которые принимали участие в исследовании, отмечали по меньшей мере 1 возникшее в процессе лечения неблагоприятное явление, и у всех субъектов отмечали по меньшей мере 1 связанное с лечением неблагоприятное явление.

Определение эффективности.

В клинических исследованиях для определения эффективности лекарственных средств и способов лечения FSD используется какой-либо из ряда валидированных опросников по исходам, сообщаемым пациентами. К ним относятся: FSEP-R Женский дневник сексуальных отношений - пересмотренный

FSDS-DAO - Шкала женского сексуального дистресса - влечение/сексуальное возбуждение/оргазм.

FSFI - Индекс женской сексуальной функции.

GAQ - Вопросы по общей оценке.

SIDI-F - Анкета желаний и сексуального влечения - женщина.

WITS-9 - Анкета удовлетворенности лечением для женщин.

Устройства для ведения электронного дневника могут быть использованы для заполнения субъектами опросников, включая, без ограничения, опросник FSEP-R, который может заполняться за пределами клиники (дома) после полового акта.

Использование предварительно заполненных шприцев и автоматических инъекционных устройств.

В одном аспекте может применяться предварительно заполненный шприц, необязательно с автоматическим инъекционным устройством, который позволяет пациенту быстро и просто самостоятельно вводить себе подкожно дозу бремеланотида. Бремеланотид для инъекций, парентеральный лекарственный препарат для подкожных инъекций, составлен в виде водной системы, содержащей 2,5% вес./об. глицерина при pH 5. Он расфасован в одноразовые предварительно заполненные шприцы из стекла I типа ёмкостью 1 мл с несъемными иглами 29 калибра, длиной полдюйма, оснащенными защитными колпачками для игл; шприцы оснащены серыми уплотнителями Flurotec на поршне. Во-вторых, первичная упаковка оснащена штоком-поршнем для приведения устройства в действие и защитным устройством для предотвращения случайного доступа к игле после использования. Каждое устройство заполнено для доставки минимального объема 0,3 мл.

Ниже приведен список всех компонентов, используемых в производстве лекарственного продукта: Бремеланотид API (активный фармацевтический ингредиент).

Глицерин, USP (Фармакопея США), растительного происхождения.

Хлористоводородная кислота, NF (Национальный Формуляр) (при необходимости) для регулирования pH.

Гидроксид натрия, NF (при необходимости) для регулирования pH.

Вода для инъекций, USP или стерильная вода для инъекций, USP.

Количественный состав композиции для инъекционного лекарственного продукта на основе бремеланотида.

Компонент и функция	Бремеланотид в инъекционной форме (количество в одном шприце)		
	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
Глицерин, USP, растительного происхождения [средство, регулирующее тоничность]	7,5 мг	7,5 мг	7,5 мг
Хлористоводородная кислота, NF [для регулирования pH]	Для регулирования pH	Для регулирования pH	Для регулирования pH
Гидроксид натрия, NF [для регулирования pH]	Для регулирования pH	Для регулирования pH	Для регулирования pH
Вода для инъекций, USP [разбавитель и солюбилизирующее средство]	Сколько потребуется до 0,3 мл	Сколько потребуется до 0,3 мл	Сколько потребуется до 0,3 мл

\* Чистый бремеланотид (в эквиваленте к безводному, свободному основанию).

Лекарственный продукт на основе бремеланотида для подкожных инъекций расфасован в одноразовые предварительно заполненные шприцы с уплотнителями Flurotec для поршня, штоком-поршнем для приведения устройства в действие и пластиковым защитным устройством. Составляющие элементы упаковки дополнительно описаны ниже:

Шприц: BD Нурак SCF - шприц с цилиндром на 1 мл с иглой 29G×1/2 с 5-гранной заточкой, состав BD260 (первичная упаковка, стерильный, чистый и готовый к заполнению) (BD, Франклин Лейке, Нью-Джерси, США).

Уплотнитель: BD Нурак NSCF - длинный уплотнитель на поршне для шприца на 1 мл, покрытый составом W4023 Flurotec Daikyo (первичная упаковка, стерильный, чистый и готовый к заполнению) (BD, Франклин Лейке, Нью-Джерси, США).

Шток-поршень: BD Нурак - шток-поршень из полипропилена для шприца на 1 мл (находится вне первичной упаковки, нестерильный). (BD, Франклин Лейке, Нью-Джерси, США).

Автоматический инъектор: YpsoMate - автоматическое инъекционное устройство для предварительно заполненного шприца, производство Ypsomed (Бургдорф, Швейцария).

Пример 1.

Проводили многоцентровое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, с участием параллельных групп исследование с фиксированными уровнями дозирования, направленное на определение подходящих доз бремеланотида, вводимых путем подкожной инъекции женщинам с FSAD и/или HSDD в ремиссии, в условиях домашнего применения. Субъекты получали однократную дозу плацебо (с ослеплением субъектов) в клинике, а затем получали в течение 4 недель лечение плацебо на дому также с ослеплением субъектов (субъекты самостоятельно вводили препарат по мере необходимости). Субъекты, которые продолжали соответствовать требованиям для участия в исследовании, далее получали в условиях клиники две однократные дозы рандомизированного назначенного лечения (двойное ослепление, с промежутком примерно в одну неделю), а затем в течение 12 недель получали лечение, назначенное с двойным ослеплением, на дому (субъекты самостоятельно вводили препарат по мере необходимости). Исходные характеристики субъектов показаны в табл. 1.

Исходные характеристики субъектов

Характеристика	Группа плацебо (N = 97)	Группы с бремеланотидом		
		0,75 мг (N = 100)	1,25 мг (N = 99)	1,75 мг (N = 98)
Возраст (лет), средний (SD)	37,0 (7,7)	37,6 (7,8)	35,7 (7,2)	37,0 (7,6)
Раса, n (%)				
Белая	75 (77%)	71 (71%)	65 (66%)	70 (71%)
Черная	19 (20%)	25 (25%)	32 (32%)	23 (23%)
Другая	3 (3%)	4 (4%)	2 (2%)	5 (5%)
Вес на момент скрининга (фунты), средний (SD)	164,4 (42,1)	168,2 (37,9)	174,0 (43,2)	179,2 (45,9) <sup>a</sup>
Диагноз, n (%)				
FSAD	4 (4%)	3 (3%)	3 (3%)	2 (2%)
HSDD	24 (25%)	20 (20%)	24 (24%)	24 (24%)
Смешанное	69 (71%)	77 (77%)	72 (73%)	72 (72%)
Регулярный менструальный цикл, n (%)	72 (74%)	75 (75%)	86 (87%)	79 (81%)
Прием пероральных контрацептивов в течение 30 дней, предшествующих визиту 1, n (%)	12 (12%)	15 (15%)	11 (11%)	15 (15%)

<sup>a</sup>N = 97.

FSAD - расстройство сексуального возбуждения у женщин.

HSDD - сниженное сексуальное влечение.

SD - стандартное отклонение.

Субъектов рандомизировали (1:1:1:1) в одну из четырех групп лечения (плацебо или дозы с чистым весом бремеланотида 0,75, 1,25 или 1,75 мг). Рандомизация имела место непосредственно перед введением первой дозы в клинике в рамках двойного слепого лечения.

Исследуемое лекарственное средство и плацебо предоставляли в форме предварительно заполненных шприцев в объеме 0,3 мл, а субъекты получили инструктаж по самостоятельному проведению инъекций в переднюю часть бедра или в живот.

Амбулаторное мониторирование давления крови проводили как в группе плацебо, так и в рандомизированных группах лечения после введения препарата в клинике. Включали три периода амбулаторного мониторирования давления крови, первый период продолжался с момента перед введением до 24 ч после однократного введения дозы плацебо в клинике (для получения исходного уровня); второй и третий периоды продолжались с момента перед введением до 24 ч после каждого из двух введений однократной дозы в клинике, проводимых с двойным ослеплением с промежутком между введениями 14 дней. Образцы крови, используемые для фармакокинетического анализа, отбирали перед каждым введением однократной дозы бремеланотида в клинике и через 0,5, 1,0, и 2,0 ч после каждого введения однократной дозы бремеланотида в клинике (только для двойного слепого лечения), чтобы обеспечить возможность анализа зависимости между концентрацией и ответом.

Включенными в исследование субъектами были женщины в пременопаузе, которые соответствовали диагностическим критериям FSAD, HSDD или критериям диагноза смешанного FSAD/HSDD, для чего применяли руководство по диагностическому скринингу, включая классификацию сексуальной дисфункции как приобретенная (в сравнении с пожизненной) и генерализованная (в сравнении с ситуационной). Включенные в исследование субъекты ранее были "функциональными" в сексуальном отношении, т.е. испытывали сексуальное возбуждение в ходе сексуальной активности и/или нормальный уровень желания в какой-либо период прошлого на протяжении по меньшей мере 2 лет. В табл. 2 приведены показатели FSD в исходный период, который проводили с двойным ослеплением, что определяет группу с модифицированным ИТТ (группа пациентов с модифицированным назначенным лечением).

Таблица 2

Показатели FSD у субъектов в исходный период, который проводили при двойном ослеплении

Параметр FSD	Группа плацебо (N = 91)	Группы с бремеланотидом		
		0,75 мг (N = 87 <sup>a</sup> )	1,25 мг (N = 75)	1,75 мг (N = 74 <sup>b</sup> )
SSE в течение 28 дней до рандомизации				
Среднее (SD)	1,7 (1,9)	1,9 (2,1)	1,5 (1,6)	1,8 (2,6)
Медиана [диапазон]	1,0 [0–9]	1,0 [0–10]	1,0 [0–8]	1,0 [0–16]
Общий балл по шкале FSFI Среднее (SD)	21,94 (5,94)	22,75 (5,43)	21,52 (5,42)	21,65 (4,98)
Общий балл по шкале FSDS-DAO Среднее (SD)	32,1 (12,8)	30,5 (12,4)	32,7 (13,8)	33,3 (12,7)

<sup>a</sup> Для SSE, N = 85.

<sup>b</sup> Для SSE, N = 73.

Включенным в исследование субъектам были предоставлены электронные дневники (eDiary) с инструкциями по заполнению опросника FSEP-R при каждом половом контакте. В ходе отдельных визитов в клинику субъекты заполняли другие оценочные опросники, включая SIDI-F, FSDS-DAO, FSFI, GAQ и WITS-9. Кроме того, в ходе отдельных визитов проводилась оценка различных жизненно важных функций и забор образцов крови и мочи.

Анализ данных 327 женщин с FSD в пременопаузе по первичной конечной точке показал клинически значительное и статистически значимое улучшение ( $p = 0,018$ ) по частоте половых контактов, приносящих удовлетворение (SSE), у женщин, принимавших бремеланотид (среднее изменение составляло увеличение показателя от 1,6 в исходный период до 2,4; объединенные данные для доз 1,25 и 1,75 мг) по сравнению с плацебо (среднее изменение составляло увеличение показателя от 1,7 в исходный период до 1,9 в течение периода исследования, что приводило к повышению на 50% числа SSE при лечении бремеланотидом по сравнению с 12% при приеме плацебо. Исследование достигло первичной конечной точки, демонстрируя клинически значительное и статистически значимое улучшение в изменении от исходного периода до конца исследования в числе SSE. Оцениваемый период определяли как число контактов в течение последних четырех недель лечения минус число контактов в течение исходного периода, а исходы относились к объединенным результатам для женщин, получавших две самые высокие дозы бремеланотида по сравнению с плацебо. Ниже приведены значения  $P$  для изменений в числе SSE для трех доз бремеланотида и для объединенных доз 1,25 и 1,75 мг бремеланотида за оцениваемый период:

**Бремеланотид (объединенные дозы 1,25 и 1,75 мг по сравнению с плацебо)  $p = 0,0180$**

**Бремеланотид (1,75 мг по сравнению с плацебо)  $p = 0,0215$**

**Бремеланотид (1,25 мг по сравнению с плацебо)  $p = 0,0807$**

**Бремеланотид (0,75 мг по сравнению с плацебо)  $p = 0,4430$**

Предварительный анализ основных вторичных конечных точек показал клинически значительное и статистически значимое улучшение у пациентов, получавших бремеланотид по сравнению с плацебо (среднее изменение от исходного периода до конца исследования; объединенные дозы 1,25г и 1,75 мг бремеланотида):

Улучшение общего сексуального функционирования, оцениваемое по индексу женской сексуальной функции (FSFI). FSFI представляет собой опросник из 19 пунктов, который предусматривает дополнительную оценку изменений в течение длительного прошедшего времени.

Улучшение общего балла по шкале FSFI (среднее изменение 3,55 по сравнению с 1,88,  $p=0,0017$ ).

Уменьшение сопутствующего дистресса, связанного с сексуальной дисфункцией, оцениваемого по шкале женского сексуального дистресса DAO (FSDS-DAO).

FSDS-DAO представляет собой опросник из 15 пунктов, который предназначен для качественной и количественной оценки изменений личного дистресса, ассоциированного с FSD.

Улучшение в общем балле по шкале FSDS-DAO (среднее изменение составляло -11,1 по сравнению с -6,8,  $p=0,036$ ).

Общий балл по шкале FSDS и общий балл по шкале FSFI в значительной степени коррелировали с дозой ( $p=0,00277$  и  $0,00767$  соответственно); корреляция между числом SSE и применяемой эффективной дозой не была статистически значимой. Отношение между основными конечными точками оценки эффективности и нормализованной по весу дозой (мг/кг), показывает, что общий балл по шкале FSDS-DAO статистически достоверно коррелировал с нормализованной по весу дозой. Общий балл по шкале FSFI

имел тенденцию к статистически значимой корреляции. Только общий балл по шкале FSDS-DAO достоверно коррелировал с  $C_{max}$ . Как общий балл по шкале FSDS-DAO, так и общий балл по шкале FSFI достоверно коррелировали с AUC (0-2 ч) ( $p < 0,0485$ ). Таким образом, корреляция между общим баллом по шкале FSDS-DAO и  $C_{max}$  была статистически значимой, как и корреляции между общим баллом по шкале FSDS-DAO и общим баллом по шкале FSFI с AUC (0-2 ч). Соответственно, доза 1,75 мг была наиболее оптимальной в отношении эффективности.

Средние значения фармакокинетических параметров определяли для разных доз бремеланотида и разных визитов, включая определения  $C_{max}$  (наивысшая концентрация в нг/мл через 0,5 или 1 ч после введения) и определение AUC через 2 ч и для подгруппы субъектов в рамках каждой группы через 4 ч. Результаты показаны в табл. 3.

Таблица 3

Средние значения фармакокинетических параметров в зависимости от дозы бремеланотида и визита

Доза бремеланотида (мг)	Статистический параметр	Визит 5			Визит 7		
		$C_{max}$ (нг/мл)	AUC(0-2 ч) (ч·нг/мл)	AUC(0-4 ч) (ч·нг/мл)	$C_{max}$ (нг/мл)	AUC(0-2 ч) (ч·нг/мл)	AUC(0-4 ч) (ч·нг/мл)
0,75	N	95	95	31	86	86	27
	Среднее	37	53	84	38	53	80
	Медиана	36	52	80	37	52	79
	%CV	27	24	23	27	24	20
	Минимум	17	25	50	20	26	51
	Максимум	60	85	126	78	92	120
1,25	N	96	96	31	81	81	26
	Среднее	60	86	138	60	84	142
	Медиана	56	81	136	60	84	144
	%CV	31	25	20	33	25	25
	Минимум	29	42	86	18	24	39
	Максимум	126	148	187	150	144	199
1,75	N	92	92	31	86	86	27
	Среднее	77	112	178	78	112	184
	Медиана	78	112	179	77	111	180
	%CV	25	23	29	25	25	25
	Минимум	15	17	25	27	28	72
	Максимум	115	171	289	127	176	276

%CV - коэффициент вариации.

AUC - площадь под кривой.

$C_{max}$  - максимальная наблюдаемая концентрация.

AUC(0-4 ч) рассчитывали для меньшего числа субъектов, чем AUC(0-2 ч) в связи с ликвидацией образцов крови, отобранных через 4 ч, внесенных в протоколы в ходе исследования.

$C_{max}$  для построения кривой средних значений было рассчитано путем определения средних значений концентраций в каждый момент времени (0,5, 1, 2 и 4 ч), как показано на фиг. 3.

Отмечали высокую корреляцию между  $C_{max}$  и AUC, кроме того, между данными параметрами существует линейная зависимость, как показано на фиг. 8. Следовательно, любой из этих параметров можно использовать при оценке корреляции фармакокинетики с дозой, эффективностью или безопасностью.

Средние значения изменений в показателях давления крови оценивали для всех субъектов на основе последовательного контролируемого подкожного введения плацебо с односторонним ослеплением и двух доз рандомизированно назначенного исследуемого лекарственного средства. Первичный анализ средних значений изменений включал определение различий между группами лечения при переходе от плацебо, вводимого с односторонним ослеплением, к рандомизированно назначенному лекарственному средству (визит 2 по сравнению с визитами 5/7). Эти изменения приведены в табл. 4. Каждая группа лечения, получавшая определенную дозу, включала от 86 до 100 субъектов.

Таблица 4

Отличия групп лечения (от плацебо) по значению среднего изменения давления крови по сравнению с соответствующим периодом плацебо, проводимым с односторонним ослеплением

Доза ВМТ (мг)	Интервал (ч)	SBP		DBP		Пульс		Произведение 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	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

ВМТ - бремеланотид.

DBP - диастолическое давление крови.

HR-BP - частота сердечных сокращений - давление крови.

SBP - систолическое давление крови.

V - визит.

Звездочки означают  $P \leq 0,05$ .

Результаты в отношении эффективности приведены в форме графика для разных доз и различных диагнозов FSD на фиг. 6. По всем основным конечным точкам поисковый анализ показал статистически значимую эффективность или клинически значимую тенденцию по сравнению с плацебо в подгруппах с диагнозом только HSDD и диагнозом смешанное HSDD/FSAD для доз 1,25 мг, 1,75 мг и/или объединенных доз 1,25/1,75 мг.

Данные также показали, что среднее значение изменений от исходного показателя для баллов FSFI и FSDS-DAO по-прежнему повышалось в течение третьего месяца лечения, как показано на фиг. 7. Кроме того, поисковый анализ показал, что у более высокого процента женщин, которым вводили бремеланотид (по сравнению с плацебо), в конце исследования балл по шкале FSFI и общий балл по шкале FSDS-DAO составляли более 26,5 и 18.

Наиболее частыми неблагоприятными явлениями, возникающими в ходе лечения исследуемым лекарственным средством (которые встречались у >5% в какой-либо из групп), были тошнота, гиперемия и головная боль. У субъектов, получавших лекарственное средство, наблюдалось изменение давления крови на ~2 мм рт.ст., преимущественно в течение 4 ч после введения дозы; пациенты, соответствующие предварительно заданным критериям досрочного прекращения участия в исследовании по показателям давления крови были равномерно распределены между группой плацебо и группами активного лечения. Из 7 серьезных неблагоприятных явлений ни одно не было признано связанным с лечением бремеланотидом.

Введение бремеланотида приводило к небольшому повышению систолического и диастолического давления крови, при этом максимальное изменение систолического давления составляло 3,15 мм рт.ст. (среднее значение в моменты визитов 5 и 7) и наблюдалось в группе, получавшей дозу 1,75 мг. Изменения за период от 0 до 4 ч статистически достоверно отличались от таковых в группе плацебо (95%-ный доверительный интервал (CI), не пересекающийся с 0) только в 2 группах, получавших высокие дозы. Важно отметить, что повышение систолического давления крови наблюдали только в течение первых 4 ч после введения бремеланотида. Во всех случаях значения в интервалах от 4 до 8 ч и в дальнейших временных интервалах статистически значимо не отличались от плацебо.

Небольшие изменения систолического и диастолического давления крови сопровождалось уменьшением частоты сердечных сокращений на 3-6 ударов/мин. Эти изменения были статистически разделимыми и отмечались в период 0-8 ч после введения бремеланотида. Хотя не известно, отображают ли эти изменения рефлекс барорецепторов на повышение давления крови, центральный процесс или некоторую комбинацию процессов, имеющиеся данные показывают, что уменьшение пульса и значения произведения пульса на давление крови может быть физиологически адаптивным и может снижать возможный кардиологический риск небольшого одновременного повышения систолического давления крови.

Хотя имело место увеличение числа выпадающих значений для максимальных изменений систолического давления крови от исходного уровня у пациентов, получавших лекарственное средство, продолжительность этих явлений была весьма ограниченной. Интервал запроса во время оценок в рамках амбулаторного мониторинга давления крови, составлявший 15 мин, позволял определить максимальную продолжительность таких колебаний значений. Как видно из табл. 5, в немногих случаях изменения систолического давления более чем на 10 мм рт.ст. продолжались более 30 мин, в то время как ни в одном случае повышения систолического давления более чем на 15 мм рт.ст. не длились более 30 мин. Эти

включенные данные не сортировали с учетом сопутствующей активности, приема сопутствующих препаратов или других клинических факторов, потенциально оказывающих влияние на результат. Если и имеется клиническое значение этих изменений, то оно является незначительным.

Таблица 5

Колебания систолического давления крови по продолжительности

Группа лечения	$\Delta$ SBP > 10 мм рт. ст., продолжительность > 30 минут	$\Delta$ SBP > 15 мм рт. ст., продолжительность > 30 минут
Плацебо	1	1
ВМТ 0,75 мг	1	0
ВМТ 1,25 мг	2	0
ВМТ 1,75 мг	0	0

$\Delta$  - изменение.

ВМТ – бремеланотид.

SBP - систолическое давление крови.

Бремеланотид хорошо переносился во время исследования. Наиболее часто встречающиеся виды неблагоприятных явлений, возникающих во время лечения, которые чаще регистрировали в группах, получавших бремеланотид, включали гиперемию лица, тошноту, рвоту и головную боль. В исследовании лечение получали 395 пациентов. Всего 26 пациентов досрочно исключили из исследования, исходя из предварительно заданных критериев изменения давления крови, при этом эти пациенты были распределены по всем группам исследования (N=26, плацебо: 6, группы бремеланотида - 0,75 мг: 4; 1,25 мг: 9; 1,75 мг: 7). 19 пациентов исключили из исследования, исходя из неблагоприятных явлений, которые были распространены по всем группам (N=19, плацебо: 5, группы бремеланотида - 0,75 мг: 2; 1,25 мг: 4; 1,75 мг: 8). Неблагоприятными явлениями, которые чаще всего приводили к прекращению участия в исследовании (помимо соответствия критериям относительно давления крови), были гиперемия, тошнота и рвота. На основе результатов анализа безопасности, проведенного Независимым комитетом по мониторингу данных, никаких существенных вопросов или проблем безопасности в ходе исследования выявлено не было. Не было зарегистрировано никаких серьезных неблагоприятных явлений, относящихся к бремеланотиду. Неблагоприятные явления, наблюдаемые в ходе периода двойного слепого лечения, приведены в табл. 6.

Таблица 6

Неблагоприятные явления в ходе лечения с двойным ослеплением

Неблагоприятное явление	Группа плацебо (N = 97)	Группы бремеланотида		
		0,75 мг (N = 100)	1,25 мг (N = 99)	1,75 мг (N = 98)
Любое <sup>a</sup>	49 (51%)	64 (64%)	61 (62%)	67 (68%)
Тошнота	3 (3%)	18 (18%)	22 (22%)	24 (24%)
Гиперемия	0	17 (17%)	14 (14%)	17 (17%)
Головная боль	3 (3%)	9 (9%)	9 (9%)	14 (14%)
Боль в месте введения	3 (3%)	6 (6%)	6 (6%)	7 (7%)
Инфекция верхних дыхательных путей	4 (4%)	8 (8%)	5 (5%)	4 (4%)
Зуд в месте инъекции	0	4 (4%)	4 (4%)	6 (6%)
Любое, приводящее к досрочному прекращению лечения <sup>b</sup>	5 (5%)	2 (2%)	4 (4%)	8 (8%)
Рвота	0	0	1 (1%)	3 (3%)
Гипертензия	2 (2%)	2 (2%)	0	1 (1%)
Тошнота	0	0	0	3 (3%)
Гиперемия	0	0	1 (1%)	1 (1%)

<sup>a</sup> Указанные типы явлений включают такие, которые встречались с частотой  $\geq 5\%$  среди субъектов, получавших бремеланотид в какой-либо дозе.

<sup>b</sup> Указанные типы явлений включают такие, которые встречались у >1 субъекта, получавшего бремеланотид, в группах различной дозировки.

Таким образом, у женщин в пременопаузе с различными типами FSD бремеланотид, самостоятельно вводимый дома подкожно в дозах в 1,25 и 1,75 мг, был эффективен в снижении дистресса, увеличении возбуждения и желания и увеличении числа SSE, при этом наблюдали устойчивую зависимость от дозы и систематичность эффекта во всех основных конечных точках. Эффективность наблюдали как в популяции лиц с HSDD, так и у лиц с сочетанным диагнозом HSDD/FSAD. Эти улучшения продолжались в течение всего периода лечения, указывая на то, что состояние пациентов может продолжать улучшаться и после трех месяцев лечения. У женщин, получавших бремеланотид, была более высокая вероятность,

чем среди женщин, получавших плацебо, достижения основных пороговых значений показателя в баллах как по шкале FSFI, так и по FSDS-DAO. Бремеланотид, как правило, хорошо переносился.

Пример 2.

Сравнение результатов исследования из примера 1 с результатами предшествующих исследований с интраназальным применением бремеланотида у женщин с FSAD в период пременопаузы и в постменопаузе показало значительные различия параметров как в отношении эффективности, так и неблагоприятных явлений. Результаты, полученные для женщин, пребывающих в пременопаузе в плацебо-контролируемом, рандомизированном, двойном слепом, проводимом в параллельных группах на дому предварительном исследовании по оценке эффективности и безопасности интраназального применения бремеланотида субъектам с расстройством сексуального возбуждения у женщин (FSAD), сравнивали с результатами исследования из примера 1. В исследовании с интраназальным применением рандомизировали в общей сложности 76 субъектов, пребывающих в пременопаузе, при этом 40 субъектов получали бремеланотид и 36 субъектов получали плацебо. 22 субъекта, получавших бремеланотид, и 29, получавших плацебо, исследование завершили, при этом 16 субъектов, получавших бремеланотид (40%), прекратили участие в исследовании в связи с неблагоприятными явлениями. Это сопоставимо с показателями исследования из примера 1, в котором, как показано в табл. 6, только 8% субъектов, получавших 1,75 мг подкожно, прекратили участие в исследовании по причине неблагоприятных явлений.

В исследовании с интраназальным применением женщины, пребывающие в пременопаузе, самостоятельно вводили себе интраназально дозу 10 мг. Через 30 мин после введения дозы среднее значение  $C_{\max}$  составляло  $88,5 \pm 51,9$  нг/мл, медиана  $C_{\max}$  составляла 81,1 нг/мл, %CV составлял 58,6, минимальное значение  $C_{\max}$  составляло 0 нг/мл и максимальное значение  $C_{\max}$  составляло 207 нг/мл. Для сравнения, в исследовании из примера 1 при введении подкожно дозы 1,75 мг среднее значение  $C_{\max}$  составляло  $77,2 \pm 19,5$  нг/мл, медиана составляла 78 нг/мл, %CV составлял 25, минимальное значение составляло 15 нг/мл и максимальное значение составляло 115 нг/мл.

У субъектов, которые испытывали рвоту, тошноту или оба эти явления после интраназального введения препарата в условиях клиники, отмечали значительно более высокую фармакокинетическую (ФК) концентрацию, чем у субъектов, у которых не наблюдали данные симптомы. Таким образом, вариация фармакокинетических параметров при интраназальном введении оказывала непосредственное влияние на неблагоприятные явления и вносила вклад в развитие данных неблагоприятных явлений. Аналогичным образом, стратификация доли субъектов, у которых возникало возбуждение, и частоты успешных случаев возникновения сексуального влечения по группам с различной фармакокинетической концентрацией, показала более высокое изменение частоты возникновения сексуального возбуждения у субъектов, и частоты успешных случаев возникновения сексуального влечения за период от исходной точки исследования до визитов 3 и 4 в исследовании с интраназальным применением бремеланотида у субъектов, у которых концентрация бремеланотида составляла от 50 до <100 нг/мл по сравнению с субъектами с более низкой или более высокой концентрацией бремеланотида.

Несмотря на то что настоящее изобретение было подробно описано с конкретной ссылкой на данные предпочтительные варианты осуществления, в других вариантах осуществления могут достигаться те же результаты. Вариации и модификации настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области, и предполагается, что настоящее изобретение охватывает все такие модификации и аналоги. Полное раскрытие всех ссылок, заявок, патентов и публикаций, которые упоминались выше, включены в данный документ посредством ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

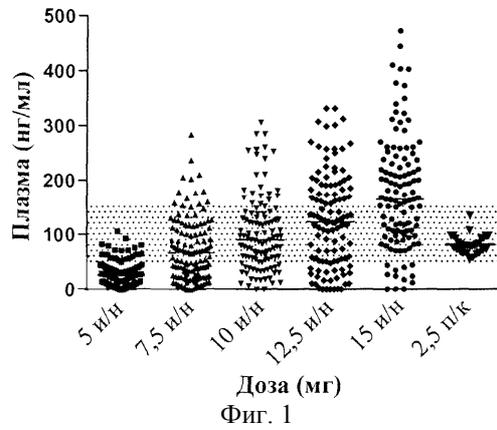
1. Способ лечения женской сексуальной дисфункции у пациентки, предполагающей сексуальную активность, при уменьшении или сведении к минимуму побочных эффектов, ассоциированных с введением бремеланотида, включающий введение пациентке путем подкожной инъекции композиции, содержащей бремеланотид или фармацевтически приемлемую соль бремеланотида в количестве, достаточном для получения пиковой концентрации бремеланотида в плазме в течение 60 мин после введения пациентке, составляющей от 60 до 120 нг/мл.

2. Способ по п.1, где указанная пиковая концентрация бремеланотида в плазме в течение 60 мин после введения составляет предпочтительно по меньшей мере 60 нг/мл и предпочтительно не более 100 нг/мл.

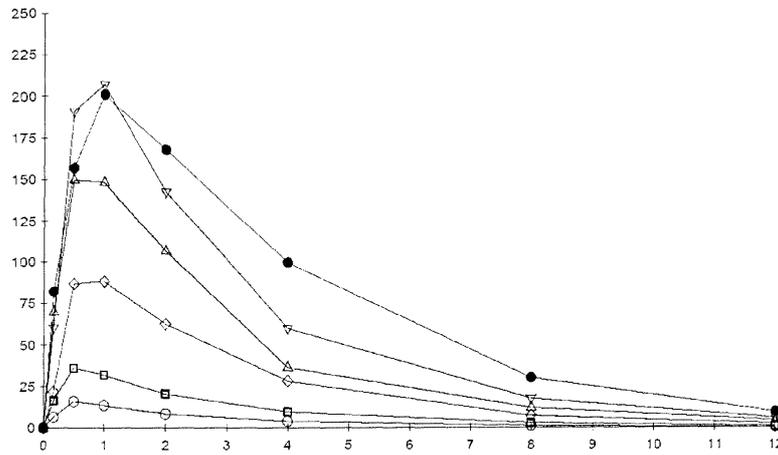
3. Способ по любому из предыдущих пунктов, где вводят от 1,00 до 1,75 мг бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида, предпочтительно от 1,25 до 1,75 мг.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения путем подкожной инъекции характеризуется коэффициентом вариации в процентах, составляющим менее 30, и/или где меньше вариации пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после интраназального введения бремеланотида или фармацевтически приемлемой соли бремеланотида в эквивалентной дозировке.

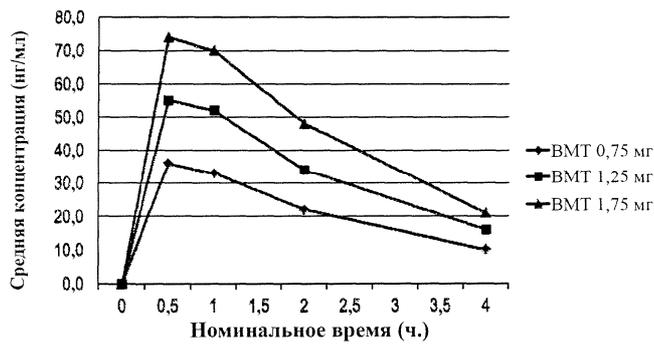
5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где вариация пиковой концентрации в плазме в течение 60 мин после введения путем подкожной инъекции характеризуется коэффициентом вариации в процентах, составляющим менее 30.



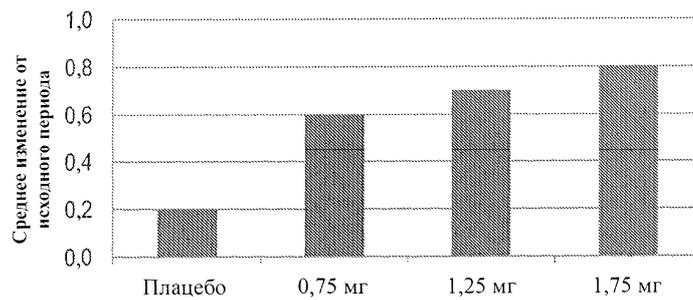
Фиг. 1



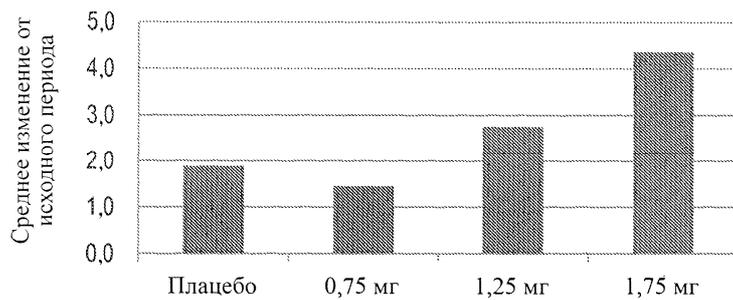
Фиг. 2



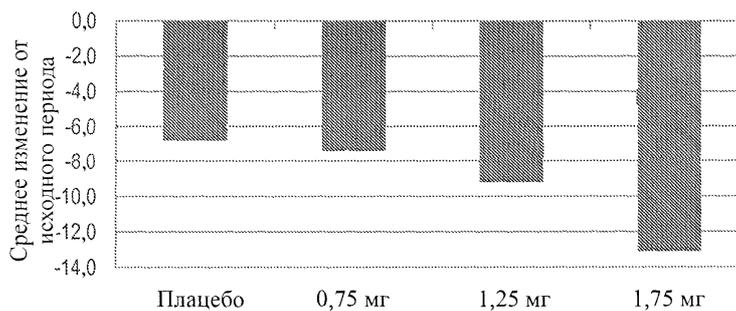
Фиг. 3



Фиг. 4А

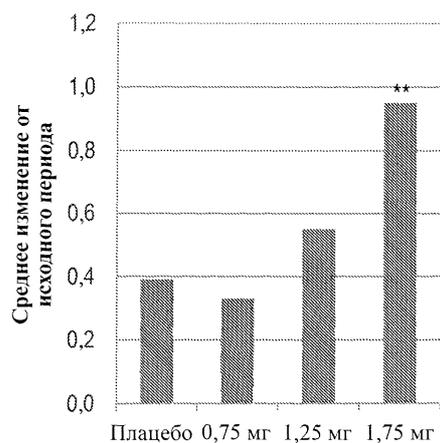


Фиг. 4В



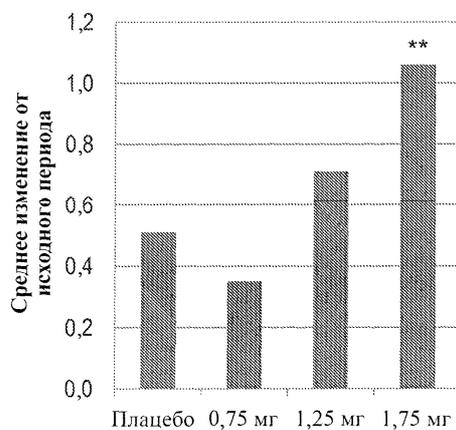
Фиг. 4С

## Влечение

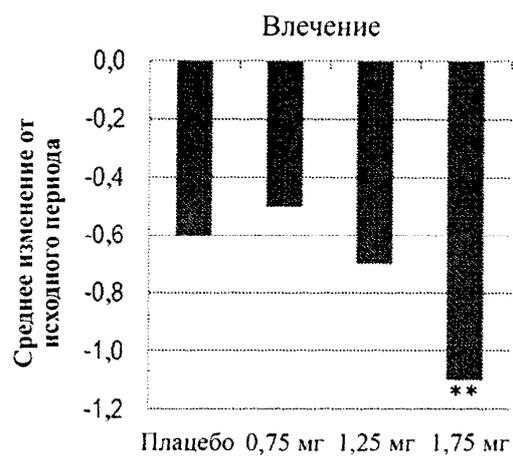


Фиг. 5А

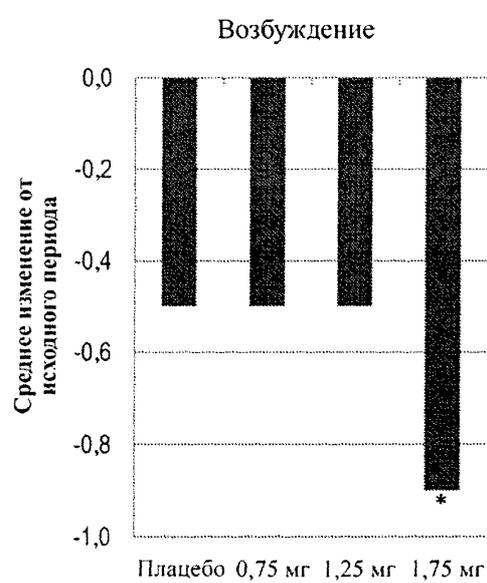
## Возбуждение



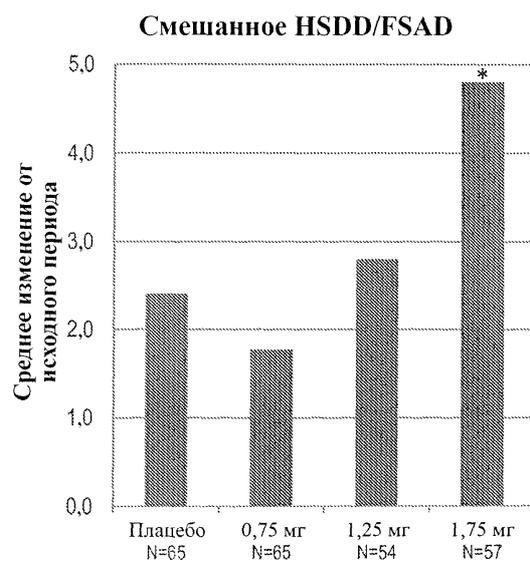
Фиг. 5В



Фиг. 5С

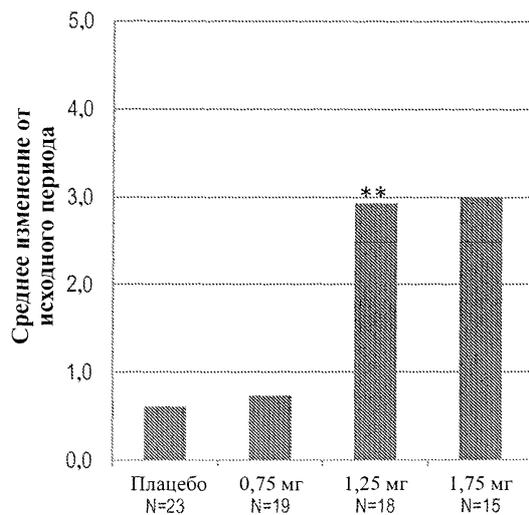


Фиг. 5D



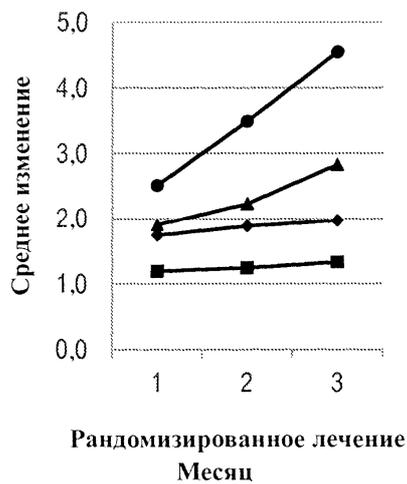
Фиг. 6А

**Только HSDD**



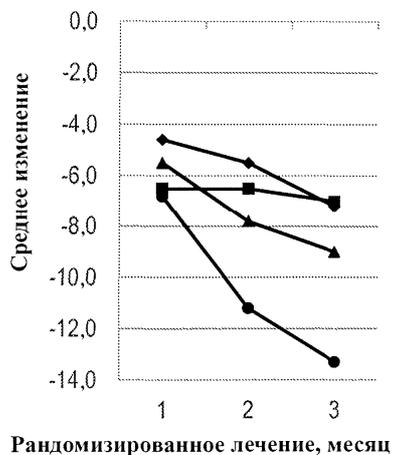
Фиг. 6B

**FSFI**



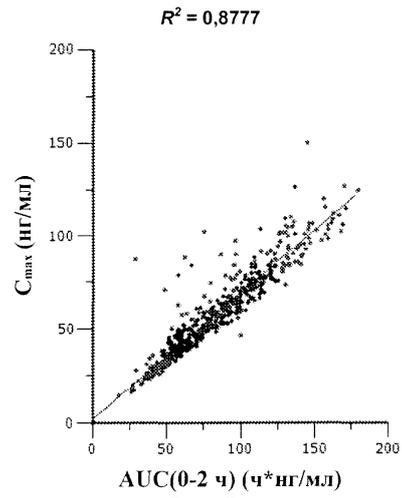
Фиг. 7A

**FSDS-DAO**



Фиг. 7B

032959



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ  
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---