

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490516 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.03

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 38/04* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/18* (2017.01)  
*A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 47/22* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

---

(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПЕПТИДА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ  
АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) 2021127814

(32) 2021.09.22

(33) RU

(86) PCT/EP2022/070904

(87) WO 2023/046336 2023.03.30

(71) Заявитель:  
ФЕРРИНГ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Власенко Юлия Васильевна,  
Меркулова Мария Андреевна (RU)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

---

(57) В данном документе описаны фармацевтические композиции на водной основе, содержащие пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемое производное, или фармацевтически приемлемую соль любого из них, и терапевтические способы с их применением.

---

A1

202490516

202490516

A1

## КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПЕПТИДА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ АДРЕНКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

**[0001]** В данном документе описаны жидкие фармацевтические композиции на водной основе, содержащие пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1), составленные для назального введения, и их пути терапевтического применения.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0002]** Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) представляет собой модифицированный синтетический аналог адренкортикотропного гормона АСТН<sub>4-10</sub> (Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly; SEQ ID NO: 2) без гормональной активности. Этот модифицированный синтетический аналог известен своими ноотропными, нейропротекторными и нейрогенными/нейрорепаративными свойствами и был показан в России для лечения интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых дисфункций у детей, в том числе синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) и умственного утомления, для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, для стимуляции восстановления после наркоза и для контроля или лечения инсульта после нейрохирургической операции. В дополнение к этим одобренным показаниям пептид предлагался для применения в лечении рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей.

**[0003]** Состав для интраназального применения на водной основе, содержащий Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1), был одобрен для применения в России под названием SEMAX в двух дозировках, 0,1% и 1,0%. SEMAX составлен с метилпарабеном и очищенной водой и представлен в виде бесцветной прозрачной жидкости во флаконе-капельнице объемом 3 мл (флакон из стекла с пипеткой), вводимой путем закапывания капель в нос, что представляет собой неудобную систему доставки, которая может характеризоваться недостаточностью постоянства и однородности дозы. SEMAX часто вызывает зуд в носу, вероятно, из-за гипотонического характера состава и наличия метилпарабена. SEMAX требует хранения при температуре менее чем 10°C.

**[0004]** Таким образом, остается необходимость в фармацевтических композициях на водной основе, содержащих Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1), составленных для назального введения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

5 **[0005]** В данном документе предусмотрены фармацевтические композиции на водной основе, содержащие:

(a) пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них;

(b) антиоксидант;

10 (c) средство, регулирующее осмолярность;

(d) необязательно антимикробный консервант и

(e) воду,

где фармацевтическая композиция характеризуется рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 7,0 и осмолярностью от приблизительно 235 мОсм/л до приблизительно  
15 380 мОсм/л.

**[0006]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит буферное средство. Буферное средство может предусматривать буфер, выбранный из одного или нескольких из ацетатного буфера, цитратного буфера, фосфатного буфера, фосфатно-цитратного буфера и сукцинатного буфера. В некоторых  
20 вариантах осуществления буферное средство предусматривает ацетатный буфер.

**[0007]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,0. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая  
25 композиция характеризуется рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,5. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления пептид, его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемая соль любого из них присутствуют в  
30 концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл в пересчете на свободный пептид. В некоторых вариантах осуществления пептид, его фармацевтически

приемлемое производное или фармацевтически приемлемая соль любого из них присутствуют в концентрации от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл в пересчете на свободный пептид. В некоторых вариантах осуществления пептид, его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемая соль любого из них присутствуют в концентрации от приблизительно 0,8 мг/мл до приблизительно 12 мг/мл в пересчете на свободный пептид.

**[0009]** В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой один или несколько из антиоксидантов, выбранных из аминокислоты, витамина, производного витамина, неорганической соли и фенола. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант содержит аминокислоту, выбранную из метионина, цистеина, гистидина, аспарагина, глицина, аланина, валина, фенилаланина и цистина, где необязательно аминокислота представлена в L-форме. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант содержит метионин, где необязательно метионин представлен в L-форме. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант содержит аскорбиновую кислоту или ее производное. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант содержит неорганическую соль, выбранную из тиосульфата натрия, метабисульфита натрия и метабисульфита калия. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант содержит фенол, выбранный из тимола и гидроксианизола.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них, составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 10:1 в пересчете на общее количество присутствующего антиоксиданта и количество свободного пептида. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них, составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 5:1 в пересчете на общее количество присутствующего антиоксиданта и количество свободного пептида. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них, составляющем приблизительно 1:1 в пересчете на общее количество присутствующего антиоксиданта и количество свободного пептида.

- [0011]** В некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант присутствует и представляет собой один или несколько консервантов, выбранных из четвертичного аммониевого соединения, сорбиновой кислоты, глицерина, бензилового спирта, хлорбутанола, фенилэтанола и бензойной кислоты или их соли. В некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант содержит четвертичное аммониевое соединение хлорид бензалкония. В некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант присутствует в концентрации от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл.
- 5
- [0012]** В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, представляет собой одно или несколько средств, выбранных из неорганической соли и полиола. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, содержит одно или несколько средств, выбранных из сорбита, глицерина, маннита, мальтита, декстрозы и сахарозы. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, содержит неорганическую соль, выбранную из хлорида натрия и сульфата натрия. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, содержит хлорид натрия и сорбит. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, содержит глицерин. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл.
- 10
- 15
- 20
- [0013]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит хелатирующее средство. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство представляет собой одно или несколько средств, выбранных из четырехосновной карбоновой кислоты, трехосновной карбоновой кислоты, двухосновной карбоновой кислоты, двухосновной гидроксикарбоновой кислоты и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство содержит эдетат динатрия (EDTA). В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство присутствует в концентрации от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл.
- 25
- 30
- [0014]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит загуститель. В некоторых вариантах осуществления загуститель представляет собой один или несколько загустителей, выбранных из целлюлозы и

производных целлюлозы (необязательно гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы и/или карбоксиметилцеллюлозы), поливинилпирролидона, полимеров и сополимеров акриловой кислоты, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена и солей любых из них.

5 В некоторых вариантах осуществления загуститель присутствует в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления загуститель присутствует в концентрации от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется вязкостью, составляющей приблизительно 5 мПа·с или меньше.

10 **[0015]** В некоторых вариантах осуществления антиоксидант содержит L-метионин; средство, регулирующее осмолярность, содержит один или оба из сорбита и хлорида натрия; antimicrobial консервант присутствует и содержит хлорид бензалкония; загуститель, если присутствует, содержит одну или обе из гидроксипропилметилцеллюлозы или гидроксиэтилцеллюлозы; хелатирующее средство,  
15 если присутствует, содержит эдетат динатрия; и буферное средство, если присутствует, содержит ацетатный буфер. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида. В некоторых вариантах осуществления, в  
20 которых метионин содержится в качестве антиоксиданта, соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида.

**[0016]** В соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления  
25 композиция может содержать ацетатную соль пептида. Кроме того или в качестве альтернативы, в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления композиция может содержать фармацевтически приемлемое производное пептида с N-концевым ацетильным фрагментом, C-концевым амидатным фрагментом или C-концевым адамантановым фрагментом или как с N-концевым ацетильным фрагментом, так и с C-  
30 концевым амидатным фрагментом или C-концевым адамантановым фрагментом. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит фармацевтически приемлемое производное пептида, выбранное из:

N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro;

N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-амидата и

N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-адамantan-CONH<sub>2</sub>.

5 [0017] В соответствии с любыми вариантами осуществления композиция может не содержать каких-либо парабенов или их солей (например, может быть свободна от парабенов и их солей).

10 [0018] В соответствии с любыми вариантами осуществления композиция может быть представлена в устройстве для доставки лекарственных средств в виде назального спрея или упакована с ним. В соответствии с любыми вариантами осуществления устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью доставки целевого объема дозы, составляющего приблизительно 100 мкл.

15 [0019] В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы лечения, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, любой фармацевтической композиции, описанной в данном документе, путем интраназального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят из устройства для доставки лекарственных средств в виде назального спрея. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в целевом объеме дозы, составляющем приблизительно 100 мкл. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения одного или нескольких состояний, выбранных из интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного  
20 мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых дисфункций у детей, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), умственного утомления, рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей, или  
25 для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, или для стимуляции восстановления после наркоза, или для контроля или лечения инсульта после нейрохирургической операции.

30 [0020] В другом аспекте в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции на водной основе, описанные в данном документе, необязательно представленные в устройстве для доставки лекарственных средств в виде назального спрея или упакованные с ним, как описано в данном документе, для применения в лечении одного

или нескольких состояний, выбранных из интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых дисфункций у детей, синдрома дефицита

5 внимания и гиперактивности (ADHD), умственного утомления, рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей, или для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, или для стимуляции восстановления после наркоза, или для контроля или

лечения инсульта после нейрохирургической операции.

10 **[0021]** В другом аспекте в данном документе предусмотрены пути применения пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них при получении лекарственного препарата для лечения одного или нескольких состояний, выбранных из интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного

15 мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых дисфункций у детей, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), умственного утомления, рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей, или

20 для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, или для стимуляции восстановления после наркоза, или для контроля или лечения инсульта после нейрохирургической операции, где лекарственный препарат содержит любую из фармацевтических композиций на водной основе, описанных в данном документе, необязательно представленную в устройстве для доставки лекарственных средств в виде

25 назального спрея или упакованную с ним, как описано в данном документе.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[0022]** В настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции на водной основе, содержащие Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) (также упоминаемый в данном документе как "пептид"), составленные для назального введения, которые являются изотоническими и составлены без парабенов. Таким образом, раскрытые

30 композиции не вызывают раздражения или по меньшей мере вызывают меньшее раздражение, чем SEMAX. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления раскрытые композиции демонстрируют стабильность при комнатной температуре. Кроме того, в



некоторых вариантах осуществления раскрытые композиции представлены в устройстве для назальной доставки лекарственных средств или упакованы с ним, что обеспечивает единообразную и однородную доставку дозы. Как более подробно описано ниже, композиции, как правило, содержат (а) пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них; (b) антиоксидант; (c) средство, регулирующее осмолярность; (d) необязательно антимикробный консервант и (e) воду. Композиции характеризуются рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 7,0 и осмолярностью от приблизительно 235 мОсм/л до приблизительно 380 мОсм/л.

### *Определения*

10 **[0023]** Технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют значения, обычно понятные специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение, если не указано иное. Любые подходящие материалы и/или способы, известные специалисту в данной области, можно применять для осуществления настоящего изобретения с учетом руководства, представленного в данном документе; однако в целях иллюстрации описаны конкретные материалы и способы. Материалы, реагенты и т. п., на которые приводится ссылка в нижеизложенных описании и примерах, можно получить из коммерческих источников, если не указано иное.

15 **[0024]** Используемые в данном документе формы единственного числа обозначают как единственное, так и множественное число, если явно не указано обозначение только формы единственного числа.

**[0025]** Используемый в данном документе термин "приблизительно" в случае использования с числовым значением означает указанное числовое значение плюс-минус 10% от данного числового значения. Например, термин "приблизительно 10" следует понимать как "10" и к тому же "9-11".

25 **[0026]** Используемая в данном документе фраза в форме "А/В" или в форме "А и/или В" означает (А), (В), или (А и В); фраза в форме "по меньшей мере одно из А, В и С" означает (А), (В), (С), (А и В), (А и С), (В и С) или (А, В и С).

**[0027]** Используемые в данном документе термины "содержащий", "включающий" и "включающий в себя" используются широко для обозначения того, что описанные композиции, способы или наборы включают по меньшей мере указанные элементы и могут

включать другие элементы, которые не являются указанными. Фразу "состоящий по сути из" используют для включения конкретно перечисленных элементов и дополнительных элементов, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявленного изобретения, таких как ингредиенты, которые существенно не нарушают стабильность пептида в композиции или пригодность композиции для назального введения.

5 **[0028]** Используемый в данном документе термин "субъект" означает любое млекопитающее, в том числе людей. Например, субъект может страдать от состояния, которое можно лечить или предупредить с помощью пептида, или быть подверженным риску его развития, или ему можно вводить пептид для других целей.

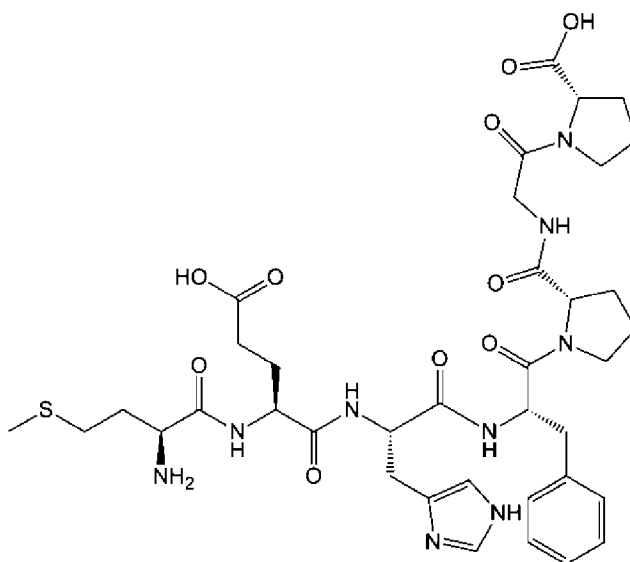
10 **[0029]** Термины "вводить", "введение" или "осуществлять введение", используемые в данном документе, относятся к обеспечению, предоставлению, введению дозы и/или назначению, например, медицинским работником, или его или ее уполномоченным представителем, или под его или ее руководством, и введению, приему или употреблению, например, при помощи медицинского работника или субъекта.

15 **[0030]** Термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение", используемые в данном документе, включают облегчение, смягчение или ослабление заболевания или состояния или одного или нескольких его симптомов, независимо от того, считается ли заболевание или состояние "вылеченным" или "излеченным", и независимо от того, все ли симптомы устранили.

20 **[0031]** Используемые в данном документе фразы "терапевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективная доза" относятся к количеству или дозе, которые обеспечивают специфический фармакологический эффект, для которого композицию вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Следует подчеркнуть, что терапевтически эффективное количество не всегда будет эффективно в лечении целевых состояний, даже если такие количество или доза считаются специалистами в данной области терапевтически эффективными количеством или дозой. Исключительно в целях удобства иллюстративные дозы и терапевтически эффективные количества предусмотрены ниже в отношении взрослых субъектов-людей. Специалист в данной области может регулировать такие количества в соответствии со стандартными практиками, как это необходимо для лечения конкретного субъекта и/или состояния/заболевания.

*Пептидный активный ингредиент*

**[0032]** Активный ингредиент композиций, описанных в данном документе, представляет собой пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них (иногда упоминаемые в данном документе в совокупности как "активный ингредиент"). Молекулярная формула пептида представляет собой  $C_{37}H_{51}N_9O_{10}S$ , а молекулярная масса пептида составляет 813,92 (в форме свободного основания). Он зарегистрирован под регистрационным номером CAS 80714-61-0. Структурная формула пептида представлена ниже:



10

**[0033]** Для вариантов осуществления с применением фармацевтически приемлемой соли пептида можно применять любую фармацевтически приемлемую соль, подходящую для назального введения. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают кислые соли, такие как гидрохлориды, и основные соли, такие как соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов и соли аммония. Более конкретные примеры включают соли присоединения кислоты, например, соли, образованные путем осуществления реакции с галогеноводородными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, или минеральными кислотами, такая как серная кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, а также алифатическими, алициклическими, ароматическими или гетероциклическими сульфоновыми или карбоновыми кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, пировиноградная кислота, п-

20

5 гидроксibenзойная кислота, эмбоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, гидроксietансульфоновая кислота, галогенбензолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, трифторметансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и нафталинсульфоновая кислота. Фармацевтически приемлемая соль может представлять собой ацетатную соль.

[0034] Для вариантов осуществления с применением фармацевтически приемлемого производного пептида можно применять любое фармацевтически приемлемое производное, подходящее для назального введения. Фармацевтически приемлемые производные включают в себя производные молекулы, модифицированные одним или несколькими фрагментами для достижения или улучшения требуемого свойства, такого как одно или несколько из увеличенного периода полувыведения, увеличенной способности к проникновению через гематоэнцефалический барьер и увеличенной устойчивости к разрушению *in vivo* или в ходе хранения. Например, фармацевтически приемлемое производное может содержать один или несколько из ацетильного фрагмента, амидатного фрагмента и адамантанового фрагмента. Например, фармацевтически приемлемое производное может содержать N-концевой ацетильный фрагмент. Кроме того или в качестве альтернативы, фармацевтически приемлемое производное может содержать C-концевой амидатный фрагмент или C-концевой адамантановый фрагмент. Например, фармацевтически приемлемое производное может представлять собой N-ацетил-[пептид], N-ацетил-[пептид]-амидат или N-ацетил-[пептид]-адамантан-CONH<sub>2</sub>.

[0035] Сообщается, что пептид характеризуется нейропротекторными эффектами, и было показано, что он связывается с ядерными мембранами нервных клеток базального отдела переднего мозга, гиппокампа и мозжечка и специфично связывается с мембранами базальных ганглиев и коры головного мозга. Было также показано, что пептид уменьшает количество поврежденных клеток в условиях оксидативного стресса, вызванного кратковременной инкубацией с пероксидом водорода, значительно повышает выживаемость зерновидных нейронов мозжечка во время нейротоксичного воздействия глутамата и повышает уровни Bcl-2, который играет важную роль в сигнальных путях выживания, которые подавляют апоптоз.

[0036] Кроме того, сообщалось, что пептид характеризуется нейротрофическим эффектом, и было показано, что он характеризуется эффектом в отношении экспрессии нейротрофинов (вероятно, путем действия на mGlu-рецепторы), что приводит к быстрому индуцированию транскрипции генов нейротрофинов BDNF и NGF, значительному

повышению экспрессии ядерного белка PCNA (который участвует в подготовке к делению клетки) и стимуляции дифференцировки и поддержания жизнеспособности и функции периферических и центральных нейронов.

**[0037]** Композиции, описанные в данном документе, могут содержать активный ингредиент (пептид или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них) в любом подходящем количестве. Например, композиция, описанная в данном документе, может содержать активный ингредиент в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, включая приблизительно 0,1 мг/мл, приблизительно 1 мг/мл, приблизительно 10 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл и любое значение между ними, все в пересчете на количество свободного пептида. Композиция, описанная в данном документе, может содержать от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл активного ингредиента, включая приблизительно 0,5 мг/мл, приблизительно 25 мг/мл и приблизительно 50 мг/мл и любое значение между ними, все в пересчете на количество свободного пептида. Композиция, описанная в данном документе, может содержать от приблизительно 0,8 мг/мл до приблизительно 12 мг/мл активного ингредиента, включая приблизительно 0,8 мг/мл, приблизительно 10 мг/мл и приблизительно 12 мг/мл и любое значение между ними, все в пересчете на количество свободного пептида. Композиция, описанная в данном документе, может содержать приблизительно 10 мг/мл активного ингредиента в пересчете на количество свободного пептида. Специалисты в данной области могут определить соответствующие концентрации производных или фармацевтически приемлемых солей пептида, исходя из значений относительной молекулярной массы пептида и производного пептида или соли пептида.

**[0038]** Композиции, описанные в данном документе, можно составить для обеспечения терапевтически приемлемой дозы активного ингредиента (пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них) в объеме, подходящем для назального введения. Терапевтически эффективная доза активного ингредиента (и т. д.) может варьировать в зависимости от состояния и/или субъекта, который подвергается лечению. Терапевтически эффективная доза активного ингредиента может составлять от приблизительно 10 мкг/день до приблизительно 25000 мкг/день, от приблизительно 100 мкг/день до приблизительно 20000 мкг/день, от приблизительно 200 мкг/день до приблизительно 20000 мкг/день, от приблизительно 6000 мкг/день до приблизительно 12000 мкг/день, включая

приблизительно 100 мкг/день, приблизительно 200 мкг/день, приблизительно 6000 мкг/день, приблизительно 12000 мкг/день, приблизительно 20000 мкг/день и любое значение между ними, все в пересчете на количество свободного пептида. Специалисты в данной области могут определить соответствующие дозы производных или фармацевтически приемлемых солей пептида. Например, соответствующую дозу фармацевтически приемлемой соли пептида можно рассчитать, исходя из значений относительной молекулярной массы пептида и соли пептида. Соответствующую дозу производного пептида можно рассчитать, исходя из значений относительной молекулярной массы пептида и производного пептида, или в соответствующем случае можно скорректировать, если производное пептида характеризуется большей биодоступностью или более длительным периодом полувыведения, чем пептид.

**[0039]** Как отмечено выше, композиции, описанные в данном документе, обычно содержат (a) пептид или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них; (b) антиоксидант; (c) средство, регулирующее осмолярность; (d) необязательно antimicrobial консервант и (e) воду, при этом pH составляет от приблизительно 4,0 до приблизительно 7,0, и осмолярность составляет от приблизительно 235 мОсм/л до приблизительно 380 мОсм/л. Пептид (и т. д.) обсуждается выше, другие компоненты обсуждаются, в свою очередь, ниже.

**[0040]** В предпочтительных вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, не составлена с какими-либо парабенами или их солями, такими как любой один или несколько из метилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, этилпарабена и солей любого из них, и не содержит их. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, не содержит метилпарабен и не содержит какую-либо его соль (например, не содержит метилпарабен натрия). В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, не содержит какой-либо из метилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, этилпарабена и не содержит какие-либо соли любых из них. При составлении композиции без парабенов композиция может вызывать меньшее раздражение.

#### *Антиоксиданты*

**[0041]** Композиции, описанные в данном документе, содержат антиоксидант. Антиоксидант уменьшает или предупреждает окисление пептида (или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них).

Антиоксидант может представлять собой любой подходящий (например, подходящий для назального введения и совместимый с другими компонентами композиции) и эффективный антиоксидант и может представлять собой один или несколько антиоксидантов, выбранных из аминокислоты, витамина, производного витамина, неорганической соли и фенола.

5 Примеры подходящих антиоксидантов-аминокислот включают без ограничения метионин, цистеин, гистидин, аспарагин, глицин, аланин, валин, фенилаланин и цистин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представлена в L-форме. Примеры подходящих антиоксидантов-витаминов или антиоксидантов, являющихся производными витаминов, включают без ограничения аскорбиновую кислоту и ее производные. Примеры подходящих  
10 антиоксидантов, являющихся неорганическими солями, включают без ограничения тиосульфат натрия, метабисульфит натрия и метабисульфит калия. Примеры подходящих антиоксидантов-фенолов включают без ограничения тимол и гидроксианизол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант содержит метионин, где необязательно метионин представляет собой L-метионин.

15 **[0042]** Композиции, описанные в данном документе, могут содержать антиоксидант в любом подходящем количестве, таком как любое количество, эффективное для уменьшения или предупреждения окисления пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует при соотношении  
20 концентраций антиоксиданта и активного ингредиента (пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них), составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 10:1 в пересчете на общее количество присутствующего(присутствующих) антиоксиданта(антиоксидантов), включая приблизительно 0,1:1, приблизительно 1:1, приблизительно 5:1, приблизительно 10:1 и  
25 любое значение между ними, все в пересчете на количество свободного пептида. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и активного ингредиента, составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 5:1 в пересчете на общее количество присутствующего(присутствующих) антиоксиданта(антиоксидантов) и количество  
30 свободного пептида. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и активного ингредиента, составляющем приблизительно 1:1 в пересчете на общее количество присутствующего(присутствующих) антиоксиданта(антиоксидантов) и количество свободного пептида.

**[0043]** Как отмечено выше, в некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой или содержит метионин (например, L-метионин). Метионин может присутствовать при соотношении концентраций метионина и активного ингредиента, составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 10:1 в пересчете на общее количество присутствующего метионина, включая приблизительно 0,1:1, приблизительно 1:1, приблизительно 5:1, приблизительно 10:1 и любое значение между ними, все в пересчете на количество свободного пептида. В некоторых вариантах осуществления метионин присутствует при соотношении концентраций метионина и активного ингредиента, составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 5:1 в пересчете на общее количество присутствующего метионина и количество свободного пептида. В некоторых вариантах осуществления метионин присутствует при соотношении концентраций метионина и пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них, составляющем приблизительно 1:1 в пересчете на общее количество присутствующего свободного пептида.

15 *Средство, регулирующее осмолярность*

**[0044]** Композиции, описанные в данном документе, содержат средство, регулирующее осмолярность. Средство, регулирующее осмолярность, применяют для обеспечения изотоничности композиции, за счет чего обеспечивается снижение риска зуда в носу. Средство, регулирующее осмолярность, может представлять собой любое подходящее (например, подходящее для назального введения и совместимое с другими компонентами композиции) и эффективное средство, регулирующее осмолярность, и может представлять собой одно или несколько средств, выбранных из неорганической соли и полиола. Примеры подходящих полиольных средств, регулирующих осмолярность, включают без ограничения сорбит, глицерин, маннит, мальтит, декстрозу и сахарозу. (Эти полиолы также могут стабилизировать пептид в композициях, описанных в данном документе.) Примеры подходящих средств, регулирующих осмолярность, являющихся неорганическими солями, включают без ограничения хлорид натрия и сульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, представляет собой или содержит хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, представляет собой или содержит сорбит. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, представляет собой или содержит хлорид натрия и сорбит. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, представляет собой или содержит глицерин.



**[0045]** Композиции, описанные в данном документе, могут содержать средство, регулирующее осмолярность, в любом подходящем количестве, таком как любое количество, эффективное для поддержания изотоничности, как, например, для обеспечения или поддержания целевой осмолярности. Композиции, описанные в данном документе, могут содержать средство, регулирующее осмолярность, в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл или от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, включая приблизительно 0,1 мг/мл, приблизительно 10 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл.

**[0046]** Как отмечено выше, композиции, описанные в данном документе, могут содержать средство, регулирующее осмолярность, в количестве, эффективном для обеспечения или поддержания целевой осмолярности, такой как осмолярность от приблизительно 235 мОсм/л до приблизительно 380 мОсм/л, включая приблизительно 235 мОсм/л, приблизительно 239 мОсм/л, приблизительно 376 мОсм/л, приблизительно 380 мОсм/л и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее осмолярность, присутствует в концентрации, эффективной для обеспечения или поддержания осмолярности от приблизительно 235 мОсм/л до приблизительно 376 мОсм/л.

#### *Антимикробные консерванты*

**[0047]** Композиции, описанные в данном документе, необязательно могут содержать антимикробный консервант. Антимикробный консервант может представлять собой любое подходящее средство (например, подходящее для назального введения и совместимое с другими компонентами композиции), эффективное для уменьшения или предупреждения микробного загрязнения в композиции. Как отмечено выше, однако, в преимущественных вариантах осуществления антимикробный консервант не содержит парабен или его соль, такие как метилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, этилпарабен и соль любого из них. Антимикробный консервант может представлять собой один или несколько консервантов, выбранных из четвертичного аммониевого соединения, сорбиновой кислоты, глицерина, бензилового спирта, хлорбутанола, фенилэтанола и бензойной кислоты или их соли. Антимикробный консервант может содержать четвертичное аммониевое соединение. В

некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант содержит четвертичное аммониевое соединение хлорид бензалкония. Не желая ограничиваться теорией, полагают, что антими­кробный консервант также может замедлять частоту биения ресничек мерцательного эпителия, за счет чего обеспечивается снижение скорости выведения из  
5 слизистой оболочки носа и увеличение времени удерживания композиций, описанных в данном документе, в полости носа.

**[0048]** Композиции, описанные в данном документе, могут содержать антими­кробный консервант в любом подходящем количестве, таком как любое количество, эффективное для уменьшения или предупреждения микробного загрязнения в композиции.  
10 Антими­кробный консервант может присутствовать в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл, включая приблизительно 0,01 мг/мл, приблизительно 0,02 мг/мл, приблизительно 0,05 мг/мл, приблизительно 0,2 мг/мл, приблизительно 1,2 мг/мл, приблизительно 2 мг/мл и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант присутствует в  
15 концентрации от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант присутствует в концентрации от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл.

**[0049]** В некоторых вариантах осуществления антими­кробный консервант представляет собой или содержит хлорид бензалкония. Хлорид бензалкония может присутствовать в  
20 концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл, включая приблизительно 0,01 мг/мл, приблизительно 0,02 мг/мл, приблизительно 0,05 мг/мл, приблизительно 0,2 мг/мл, приблизительно 1,2 мг/мл, приблизительно 2 мг/мл и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления хлорид бензалкония присутствует в концентрации от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл.  
25 В некоторых вариантах осуществления хлорид бензалкония присутствует в концентрации от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл.

#### *Буферные средства*

**[0050]** Композиции, описанные в данном документе, необязательно могут содержать буферное средство. Буферное средство может стабилизировать рН композиций при  
30 целевом рН, таком как рН, при котором пептид является стабильным и, кроме того или в качестве альтернативы, рН, при котором композиция в целом является стабильной. Как отмечено выше, композиции, описанные в данном документе, характеризуются рН от

приблизительно 4,0 до приблизительно 7,0, включая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,0, от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5 и от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,5. Таким образом, буферное средство может представлять собой любое подходящее буферное средство (например, подходящее для назального введения и совместимое с другими компонентами композиции), эффективное для поддержания такого рН, включая рН, составляющий приблизительно 4,0, приблизительно 4,5, приблизительно 5,0, приблизительно 5,5, приблизительно 6,0, приблизительно 6,5, приблизительно 7,0, и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления буферное средство обеспечивает получение композиции с рН, составляющим приблизительно 4,5.

5 [0051] Буферное средство может представлять собой соль, кислоту, основание или другое соединение, которое в случае составления в виде композиции предусматривает ацетатный буфер, цитратный буфер, фосфатный буфер, фосфатно-цитратный буфер или сукцинатный буфер. В некоторых вариантах осуществления буферное средство предусматривает ацетатный буфер, такой как один или несколько из уксусной кислоты и ацетата натрия. В 15 некоторых вариантах осуществления буферное средство предусматривает цитратный буфер, такой как один или несколько из лимонной кислоты и цитрата натрия. В некоторых вариантах осуществления буферное средство предусматривает фосфатный буфер, такой как один или несколько из гидрофосфата динатрия или дигидрофосфата калия. В некоторых вариантах осуществления буферное средство предусматривает фосфатно-цитратный 20 буфер, такой как лимонная кислота и гидрофосфат динатрия. В некоторых вариантах осуществления буферное средство предусматривает сукцинатный буфер, такой как янтарная кислота и гидроксид натрия. Специалисты в данной области поймут, что буферные средства можно применять в форме гидрата, такой как моногидрат лимонной кислоты, дигидрат цитрата тринатрия, 12-гидрат гидрофосфата динатрия, тригидрат 25 ацетата натрия и т. д.

[0052] В случае, если композиция, описанная в данном документе, не содержит буферное средство, композиция по-прежнему может характеризоваться рН от 4,0 до приблизительно 7,0, включая от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,0. В некоторых вариантах осуществления композиция, которая не содержит буферное средство, характеризуется рН 30 от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,0.

*Хелатирующие средства*

**[0053]** Композиции, описанные в данном документе, необязательно могут содержать хелатирующее средство. Хелатирующее средство может стабилизировать состав путем уменьшения или предупреждения индуцированного металлом окисления пептида или других компонентов. Хелатирующее средство может представлять собой любое подходящее (например, подходящее для назального введения и совместимое с другими компонентами композиции) хелатирующее средство. Хелатирующее средство может представлять собой одно или несколько средств, выбранных из четырехосновной карбоновой кислоты, трехосновной карбоновой кислоты, двухосновной карбоновой кислоты, двухосновной гидроксикарбоновой кислоты и фармацевтически приемлемых солей любых из них. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство содержит эдетат динатрия (EDTA).

**[0054]** Композиции, описанные в данном документе, могут содержать хелатирующее средство в любом подходящем количестве, таком как любое количество, эффективное для уменьшения или предупреждения индуцированного металлом окисления пептида или других компонентов композиции. Хелатирующее средство может присутствовать в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл, включая приблизительно 0,01 мг/мл, приблизительно 0,1 мг/мл, приблизительно 0,3 мг/мл, приблизительно 2 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство присутствует в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство присутствует в концентрации от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 0,5 мг/мл.

**[0055]** В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство присутствует и представляет собой или содержит EDTA. EDTA может присутствовать в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл, включая приблизительно 0,01 мг/мл, приблизительно 0,1 мг/мл, приблизительно 0,3 мг/мл, приблизительно 2 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления EDTA присутствует в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления EDTA присутствует в концентрации от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл. В некоторых

вариантах осуществления EDTA присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 0,5 мг/мл.

### *Загустители*

**[0056]** Композиции, описанные в данном документе, необязательно могут содержать загуститель. Загуститель можно применять для повышения вязкости композиции или, кроме того или в качестве альтернативы, обеспечения мукоадгезивных свойств, которые увеличивают время удерживания композиции в полости носа. Кроме того, в случае, если композицию применяют с использованием устройства для распыления назального спрея (как описано более подробно ниже), загуститель может способствовать созданию более узкой формы распыления для достижения верхней (включая обонятельную) области полости носа для доставки от носа к головному мозгу. Загуститель может представлять собой любой подходящий (например, подходящий для назального введения и совместимый с другими компонентами композиции) загуститель. Загуститель может представлять собой один или несколько загустителей, выбранных из целлюлозы и производных целлюлозы (таких как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза), поливинилпирролидона, полимеров и сополимеров акриловой кислоты, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена и фармацевтически приемлемых солей любых из них. В некоторых вариантах осуществления загуститель представляет собой или содержит гидроксиэтилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления загуститель представляет собой или содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.

**[0057]** Композиции, описанные в данном документе, могут содержать загуститель в любом подходящем количестве, таком как любое количество, эффективное для достижения целевой вязкости, или, кроме того или в качестве альтернативы, любое количество, эффективное для достижения целевых мукоадгезивных свойств, или, кроме того или в качестве альтернативы, любое количество, эффективное для достижения целевой формы распыления назального спрея. Загуститель может присутствовать в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, включая приблизительно 0,1 мг/мл, приблизительно 0,5 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл, приблизительно 10 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл и любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления загуститель присутствует в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления загуститель присутствует в концентрации от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл.

**[0058]** Композиции, описанные в данном документе, могут содержать загуститель в количестве, которое обеспечивает получение композиции или приводит в результате к получению композиции с вязкостью, составляющей приблизительно 20 мПа·с или меньше, включая вязкость, составляющую приблизительно 20 мПа·с, приблизительно 15 мПа·с, 5 приблизительно 10 мПа·с, приблизительно 5 мПа·с, приблизительно 1,5 мПа·с или меньше или любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления композиция (с загустителем или без него) характеризуется вязкостью, составляющей приблизительно 5 мПа·с или меньше. В некоторых вариантах осуществления композиция (с загустителем или без него) характеризуется вязкостью, составляющей приблизительно 1,5 мПа·с или меньше. В некоторых вариантах осуществления композиция (с загустителем или без него) характеризуется вязкостью от приблизительно 0,5 мПа·с до приблизительно 5 мПа·с. В некоторых вариантах осуществления композиция (с загустителем или без него) характеризуется вязкостью, составляющей приблизительно 1,5 мПа·с. В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, полученная без загустителя, характеризуется вязкостью от приблизительно 1,00 мПа·с до приблизительно 1,25 мПа·с.

#### *Иллюстративные композиции*

**[0059]** Ниже раскрыты в качестве конкретных иллюстративных неограничивающих варианты осуществления композиций, описанных в данном документе.

**[0060]** В одном аспекте предусмотрены фармацевтические композиции на водной основе, содержащие пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них, содержащие:

пептид или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них, необязательно в количестве, составляющем приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл в пересчете на количество свободного пептида;

L-метионин в качестве антиоксиданта, где соотношение концентрации L-метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

один или оба из сорбита или хлорида натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

необязательно хлорид бензалкония в качестве антимикробного консерванта;  
необязательно одну или обе из гидроксипропилметилцеллюлозы и  
гидроксиэтилцеллюлозы в качестве загустителей и  
необязательно буферное средство, которое предусматривает ацетатный буфер,

5 где композиция характеризуется рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 7,0 и осмолярностью от приблизительно 235 мОсм/л до приблизительно 380 мОсм/л.

**[0061]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его  
10 фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где  
соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически  
приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
15 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;  
приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;  
гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве,  
которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или  
20 меньше; и

ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН,  
составляющим приблизительно 4,5.

**[0062]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

25 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его  
фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где  
соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически  
30 приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;  
приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0063]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
10 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

15 сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

20 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0064]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его  
25 фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
30 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;



гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0065]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
10 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

15 сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

20 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0066]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его  
25 фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
30 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0067]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
10 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

15 хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

20 приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия и

ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0068]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его  
25 фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
30 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает приблизительно 5 мПа·с или меньше; приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия и ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0069]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность; приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония; гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия и ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0070]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность; приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0071]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

15 сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

20 гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0072]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

25 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

30 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;  
гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

- 5           приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и  
ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0073]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

- 10           приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

- 15           сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;  
приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;  
приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и  
20           ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

**[0074]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

- 25           приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

- 30           сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;  
приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и  
приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия.

**[0075]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли
- 5 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;
- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;
- 10 хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;
- приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;
- гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и
- 15 приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия.

**[0076]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли
- 20 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;
- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;
- 25 сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;
- приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;
- гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и
- 30 приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия.

**[0077]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

5           приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

10           гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия.

**[0078]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

20           приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и

25           гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше.

**[0079]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

30           приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

- 5 сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;  
приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и  
гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше.

- 10 **[0080]** В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция на водной основе содержит:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

- 15 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

- 20 сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;  
приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и  
гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше.

- 25 **[0081]** В соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления композиция может содержать ацетатную соль пептида. В качестве альтернативы композиция может содержать фармацевтически приемлемое производное пептида с N-концевым ацетильным фрагментом. В качестве альтернативы композиция может содержать фармацевтически приемлемое производное пептида с C-концевым амидатным фрагментом или C-концевым адамантановым фрагментом. В качестве альтернативы композиция может  
30 содержать фармацевтически приемлемое производное пептида с N-концевым ацетильным фрагментом и C-концевым амидатным фрагментом или C-концевым адамантановым фрагментом. В соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления



композиция может содержать фармацевтически приемлемое производное пептида, выбранное из:

N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro;

N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-амидата и

5 N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-адамантан-CONH<sub>2</sub>.

*Терапевтические способы/пути применения*

**[0082]** В настоящем изобретении также предусмотрены терапевтические пути применения композиций, описанных в данном документе, в способах лечения, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, описанной в данном документе, путем интраназального введения. Терапевтические пути применения могут быть предназначены для любого применения, показанного или предлагаемого в настоящее время для пептида, включая без ограничения лечение одного или нескольких из интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых дисфункций у детей, в том числе синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) и умственного утомления, рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей, или для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, или для стимуляции восстановления после наркоза, или для контроля или лечения инсульта после нейрохирургической операции.

**[0083]** В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, упакована с устройством для доставки лекарственных средств в виде назального спрея или представлена в нем и вводится из него. Устройства для доставки лекарственных средств в виде назального спрея, подходящие для введения композиции, описанной в данном документе, конкретно не ограничены и включают устройства для доставки лекарственных средств в виде назального спрея, которые известны из уровня техники и являются коммерчески доступными. Примеры подходящих устройств для доставки лекарственных средств в виде назального спрея включают без ограничения те, в которых используется технологическая платформа CPS, доступная от Aptar Pharma, и устройства SP270+ или SP370+, доступные от Nemega. Применение устройства для доставки

лекарственных средств в виде назального спрея может стимулировать доставку пептида от носа к головному мозгу через обонятельную область. Более того, применение устройства для доставки лекарственных средств в виде назального спрея снижает вероятность вытекания части введенной дозы из полости носа, что является проблемой препарата SEMAX, которая может приводить к доставке менее чем полной дозы.

**[0084]** В преимущественных вариантах осуществления устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея выполнено с возможностью обеспечения точного и единообразного дозирования точного количества состава на распыление в соответствии с требованиями Фармакопеи США, Европейской фармакопеи, Фармакопеи России и/или Фармакопеи ЕАЕС, такими как целевой объем, составляющий приблизительно 100 мкл на распыление. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью получения не подходящего для ингаляции размера капель композиции (как, например, размера капель более 10 мкм). Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью обеспечения суженного угла распыления и уменьшенной площади формы распыления, которые позволяют направлять доставку в верхние области полости носа. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью получения мелких капель, которые распределяют композицию в полости носа равномерно, что может способствовать лучшему поглощению. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью обеспечения быстрого наполнения. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено так, чтобы не требовалось повторное наполнение. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью уменьшения или предупреждения индуцированного металлом окисления пептида, как, например, благодаря наличию пути прохождения жидкости без участия металла. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью снижения частоты засорения или кристаллизации, как, например, благодаря наличию усиленного механизма уплотнения наконечника. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с возможностью распыления под любым углом, что может быть важным для конкретных показаний, где субъект не способен сохранять вертикальное положение, как, например, при контроле инсульта. Устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея может быть выполнено с

возможностью наличия микробной непроницаемости, как, например, благодаря наличию усовершенствованной фильтрующей мембраны.

**[0085]** Композиции на основе пептида, описанные в данном документе, могут быть составлены для обеспечения терапевтически эффективной дозы в подходящем объеме (таком как приблизительно 100 мкл) в одном или нескольких распылениях в одну или обе ноздри. Таким образом, терапевтическое применение, описанное в данном документе, может включать введение композиции, описанной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, путем интраназального введения одного или нескольких распылений в одну или обе ноздри с помощью подходящего устройства для доставки лекарственных средств в виде назального спрея.

## ПРИМЕРЫ

**[0086]** Следующие конкретные примеры включены в качестве иллюстративных примеров композиций, описанных в данном документе. Эти примеры не предназначены для ограничения каким-либо образом объема настоящего изобретения. Другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение.

**[0087]** В примерах, которые следуют ниже, ацетатную соль пептида использовали для получения тестируемых составов и иллюстративных вариантов осуществления из таблицы 1 и таблицы 2. Представленные количества пептида относятся к количеству присутствующего свободного пептида (не содержащего ацетата, безводного).

### Пример 1

**[0088]** Оценивали эффект метионина в отношении стабильности пептида в композиции на водной основе. Тестируемые составы пептида (1 мг/мл) в водном ацетатном буфере при pH 5,5 получали с метионином (1 мг/мл) или без него. После хранения в течение 14 дней при 60°C составы оценивали в отношении изменений в содержании различных примесей с помощью анализа методом UPLC (колонка: ACQUITY UPLC® BEH C18 50x2,1 (1,7 мкм); градиентный режим; скорость потока: 0,3 мл/мин.; длина волны детектора: 210 нм; температура колонки: 40°C). Результаты, представленные ниже, демонстрируют, что метионин улучшал стабильность и ингибировал образование различных примесей.

<b>Композиция</b>	<b>Пептид</b>	<b>Пептид + метионин</b>
Примесь (идентифицированная по времени удерживания (мин.))	$\Delta^*$	$\Delta^*$
1,293	1,19	1,13
4,923	5,58	5,49
5,821	0,1	0
6,267	0,27	0,25
7,268	0,31	0,11
10,47	0,84	0,82
Всего	8,49	7,99

\* Разница в % (вес/вес) примесей от дня 0 до дня 14.

### Пример 2

**[0089]** Оценивали эффект pH в отношении стабильности пептида в композиции на водной основе. Тестируемые составы пептида в воде (1 мг/мл) получали при pH 4,5, 5,0 или 5,5 с использованием ацетатного буфера. После хранения в течение 14 дней при 60°C составы оценивали в отношении изменений содержания различных примесей с помощью описанного выше анализа методом UPLC. Результаты, представленные в таблице ниже, демонстрируют, что пептид является наиболее стабильным при pH 4,5, что отражается в уменьшенном образовании различных примесей.

<b>pH</b>	<b>4,5</b>	<b>5,0</b>	<b>5,5</b>
Примесь (идентифицированная по времени удерживания (мин.))	$\Delta^*$	$\Delta^*$	$\Delta^*$
1,293	0,3	0,55	1,19
4,923	1,43	2,58	5,58
5,821	0,28	0,12	0,1
6,267	0	0,11	0,27
7,268	0,28	0,28	0,31
10,47	0,1	0,24	0,84
Всего	2,55	4,07	8,49

\* Разница в % (вес/вес) примесей от дня 0 до дня 14.

### Пример 3

**[0090]** Оценивали эффект средства, регулирующего осмолярность, такого как сорбит, в отношении стабильности пептида в композиции на водной основе. Тестируемые составы

пептида (1 мг/мл) в водном ацетатном буфере при pH 5,5 получали с сорбитом (55 мг/мл) или без него. После хранения в течение 14 дней при 60°C составы оценивали в отношении изменений содержания различных примесей с помощью описанной выше UPLC. Результаты, представленные в таблице ниже, демонстрируют, что сорбит улучшал стабильность и ингибировал образование различных примесей.

Композиция	Пептид	Пептид + сорбит
Примесь (идентифицированная по времени удерживания (мин.))	$\Delta^*$	$\Delta^*$
1,293	1,19	1,09
4,923	5,58	5,04
5,821	0,1	0
6,267	0,27	0,25
7,268	0,31	0,29
10,47	0,84	0,83
Всего	8,49	7,7

\* Разница в % (вес/вес) примесей от дня 0 до дня 14.

#### Пример 4

[0091] Оценивали эффект включения хелатирующего средства, такого как EDTA, в отношении стабильности композиций на основе пептида, описанных в данном документе. Тестируемые составы пептида, не содержащие буфера, получали с компонентами, перечисленными в таблице ниже. После хранения в течение 7 дней при 60°C составы оценивали в отношении изменений pH. Результаты, приведенные в таблице ниже, демонстрируют, что включение EDTA улучшает стабильность, что отражается в более стабильном pH композиций, содержащих EDTA.

Композиция	pH в день 0	pH в день 7
7,1 мг/мл NaCl, 1 мг/мл метионина, 0,2 мг/мл ВАС*	5,1	6,0
43 мг/мл сорбита, 1 мг/мл метионина, 0,2 мг/мл ВАС	4,9	5,3
3 мг/мл NaCl, 20,8 мг/мл сорбита, 1 мг/мл метионина, 0,2 мг/мл ВАС	4,9	5,4
7,1 мг/мл NaCl, 1 мг/мл метионина, 0,2 мг/мл ВАС, 0,5 мг/мл EDTA	4,6	4,8
43 мг/мл сорбита, 1 мг/мл метионина, 0,2 мг/мл ВАС, 0,5 мг/мл EDTA	4,8	4,9
3 мг/мл NaCl, 20,8 мг/мл сорбита, 1 мг/мл метионина, 0,2 мг/мл ВАС, 0,5 мг/мл EDTA	4,7 T	4,8

\* ВАС = хлорид бензалкония

### Пример 5

[0092] Составы А1-А10 и В1-В10 представляют собой конкретные примеры композиций, раскрытых в данном документе. Композиции характеризуются вязкостью, составляющей

5 5 мПа·с или меньше.

Таблица 1

№ состава	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
Компонент	Концентрация, мг/мл									
Пептид	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10
3-Гидрат ацетата натрия	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5
Уксусная кислота (ледяная)	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5
L-метионин (антиоксидан т)	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10
Сорбит (средство, регулирующе е осмолярность )	-	q.s. до изот онич еског о раств ора	q.s. до изот онич еског о раств ора	-	q.s. до изот онич еског о раств ора	q.s. до изот онич еског о раств ора	-	q.s. до изот онич еског о раств ора	q.s. до изот онич еског о раств ора	-
Хлорид натрия (средство, регулирующе е осмолярность )	q.s. до изот онич еског о раств ора	-	q.s. до изот онич еског о раств ора	q.s. до изот онич еског о раств ора	-	q.s. до изот онич еског о раств ора	q.s. до изот онич еског о раств ора	-	q.s. до изот онич еског о раств ора	q.s. до изот онич еског о раств ора

№ состава	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
<b>Компонент</b>	<b>Концентрация, мг/мл</b>									
Хлорид бензалкония (антимикробный консервант)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
НРМС (загуститель)	-	-	-	1	1	1	-	-	-	1
НЕС (загуститель)	1	1	1	-	-	-	1	1	1	-
Эдетат динатрия (хелатирующее средство)	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Вода (очищенная)	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл	q.s. 1 мл

Таблица 2

№ состава	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10
<b>Компонент</b>	<b>Концентрация, мг/мл</b>									
Пептид	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10
3-Гидрат ацетата натрия	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	-	-	-	-	-	-	-
Уксусная кислота (ледяная)	До рН 4,5	До рН 4,5	До рН 4,5	-	-	-	-	-	-	-



№ состава	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10
Компонент	Концентрация, мг/мл									
L-метионин (антиоксидант)	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10	1 или 10
Сорбит (средство, регулирующее осмолярность)	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	-	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	-	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра
Хлорид натрия (средство, регулирующее осмолярность)	-	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	-	-	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	-	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра	-	q.s. до изо тон иче ско го рас тво ра
Хлорид бензалкония (антимикробный консервант)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
НРМС (загуститель)	1	1	-	-	1	1	1	1	1	1
Эдетат натрия (хелатирующее средство)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-	-	-



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция на водной основе, содержащая:

(a) пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемую соль любого из них;

5 (b) антиоксидант;

(c) средство, регулирующее осмолярность;

(d) необязательно антимикробный консервант и

(e) воду,

10 где фармацевтическая композиция характеризуется рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 7,0 и осмолярностью от приблизительно 235 мОсм/л до приблизительно 380 мОсм/л.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая буферное средство.

15

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где буферное средство предусматривает буфер, выбранный из одного или нескольких из ацетатного буфера, цитратного буфера, фосфатного буфера, фосфатно-цитратного буфера и сукцинатного буфера.

20 4. Фармацевтическая композиция по п. 2, где буферное средство предусматривает ацетатный буфер.

5. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция характеризуется рН от приблизительно 4,5 до  
25 приблизительно 5,0.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция характеризуется рН от приблизительно 4,0 до  
30 приблизительно 6,5.

30

7. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция характеризуется рН от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,5.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.
9. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где пептид, его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемая соль любого из них присутствуют в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл в пересчете на свободный пептид.
10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где пептид, его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемая соль любого из них присутствуют в концентрации от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл в пересчете на свободный пептид.
11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где пептид, его фармацевтически приемлемое производное или фармацевтически приемлемая соль любого из них присутствуют в концентрации от приблизительно 0,8 мг/мл до приблизительно 12 мг/мл в пересчете на свободный пептид.
12. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант представляет собой один или несколько антиоксидантов, выбранных из аминокислоты, витамина, производного витамина, неорганической соли и фенола.
13. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант содержит аминокислоту, выбранную из метионина, цистеина, гистидина, аспарагина, глицина, аланина, валина, фенилаланина и цистина, где необязательно аминокислота представлена в L-форме.
14. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант содержит метионин, где необязательно метионин представлен в L-форме.
15. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант содержит аскорбиновую кислоту или ее производное.

16. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант содержит неорганическую соль, выбранную из тиосульфата натрия, метабисульфита натрия и метабисульфита калия.
- 5 17. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант содержит фенол, выбранный из тимола и гидроксианизола.
18. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и пептида или  
10 его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них, составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 10:1 в пересчете на общее количество присутствующего антиоксиданта и количество свободного пептида.
19. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где  
15 антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них, составляющем от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 5:1 в пересчете на общее количество присутствующего антиоксиданта и количество свободного пептида.
- 20 20. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антиоксидант присутствует при соотношении концентраций антиоксиданта и пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них, составляющем приблизительно 1:1 в пересчете на общее количество присутствующего антиоксиданта и количество свободного пептида.
- 25
21. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где antimicrobial консервант присутствует и представляет собой один или несколько консервантов, выбранных из четвертичного аммониевого соединения, сорбиновой кислоты, глицерина, бензилового спирта, хлорбутанола, фенилэтанола и бензойной кислоты или их  
30 соли.
22. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где antimicrobial консервант содержит четвертичное аммониевое соединение хлорид бензалкония.

23. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антимикробный консервант присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл.
- 5
24. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где антимикробный консервант присутствует в концентрации от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 1,2 мг/мл.
- 10
25. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где средство, регулирующее осмолярность, представляет собой одно или несколько средств, выбранных из неорганической соли и полиола.
- 15
26. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где средство, регулирующее осмолярность, содержит одно или несколько средств, выбранных из сорбита, глицерина, маннита, мальтита, декстрозы и сахарозы.
- 20
27. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где средство, регулирующее осмолярность, содержит неорганическую соль, выбранную из хлорида натрия и сульфата натрия.
- 25
28. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где средство, регулирующее осмолярность, содержит хлорид натрия и сорбит.
- 30
29. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где средство, регулирующее осмолярность, содержит глицерин.
- 30
30. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где средство, регулирующее осмолярность, присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл.
31. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая хелатирующее средство.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где хелатирующее средство представляет собой одно или несколько средств, выбранных из четырехосновной карбоновой кислоты, трехосновной карбоновой кислоты, двухосновной карбоновой кислоты, двухосновной гидроксикарбоновой кислоты и их фармацевтически приемлемой соли.
- 5
33. Фармацевтическая композиция по п. 31, где хелатирующее средство содержит эдетат динатрия (EDTA).
34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-33, где хелатирующее средство присутствует в концентрации от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл.
- 10
35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-33, где хелатирующее средство присутствует в концентрации от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл.
- 15
36. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая загуститель.
37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где загуститель представляет собой один или несколько загустителей, выбранных из целлюлозы и производных целлюлозы (необязательно гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы и/или карбоксиметилцеллюлозы), поливинилпирролидона, полимеров и сополимеров акриловой кислоты, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена и солей любых из них.
- 20
38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 36-37, где загуститель присутствует в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл.
- 25
39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 36-37, где загуститель присутствует в концентрации от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл.
- 30
40. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция характеризуется вязкостью, составляющей приблизительно 5 мПа·с или меньше.
41. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где:

антиоксидант содержит L-метионин;  
средство, регулирующее осмолярность, содержит один или оба из сорбита и хлорида натрия;  
антимикробный консервант присутствует и содержит хлорид бензалкония;  
5     загуститель, если присутствует, содержит одну или обе из гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксиэтилцеллюлозы;  
хелатирующее средство, если присутствует, содержит эдетат динатрия; и  
буферное средство, если присутствует, содержит ацетатный буфер.

10    42.    **Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:**  
          приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;  
          приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где  
15    соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;  
          хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;  
          приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;  
20    гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и  
          ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

25    43.    **Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:**  
          приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;  
30    приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;  
          сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;



приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;  
гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве,  
которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или  
меньше; и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН,  
составляющим приблизительно 4,5.

44. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его  
фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где  
соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически  
приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
15 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

20 гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве,  
которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или  
меньше; и

ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН,  
составляющим приблизительно 4,5.

45. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

25 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его  
фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где  
соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически  
30 приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

46. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

15 сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

20 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

47. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

25 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

30 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

48. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

15 хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

20 приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия и

ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

49. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

25 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

30 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

50. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

15 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

20 гидроксиэтилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

25 51. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

30 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

52. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них

15 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с

20 или меньше;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

25 53. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них

30 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

5 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

54. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
15 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия и

20 ацетатный буфер, где фармацевтическая композиция характеризуется рН, составляющим приблизительно 4,5.

55. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли  
25 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них  
30 составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата натрия.

56. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

5       приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

10       гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия.

15       57.   Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

20       приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;

приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония;

25       гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и

приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия.

30       58.   Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

- 5 сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность; приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония; гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше; и
- 10 приблизительно 0,5 мг/мл эдетата динатрия.

59. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли
- 15 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;
- 20 хлорид натрия в качестве средства, регулирующего осмолярность; приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше.

25 60. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли
- 30 любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

- приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит в качестве средства, регулирующего осмолярность;



приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше.

5

61. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них в пересчете на количество свободного пептида;

10 приблизительно 1 мг/мл или приблизительно 10 мг/мл L-метионина, где соотношение концентрации метионина и концентрации пептида или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них составляет приблизительно 1:1 в пересчете на количество свободного пептида;

сорбит и хлорид натрия в качестве средств, регулирующих осмолярность;

15 приблизительно 0,2 мг/мл хлорида бензалкония и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве загустителя, необязательно в количестве, которое обеспечивает вязкость, составляющую приблизительно 5 мПа·с или меньше.

20 62. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-61, где композиция содержит ацетатную соль пептида.

63. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-61, где композиция содержит фармацевтически приемлемое производное пептида с N-концевым ацетильным фрагментом.

25 64. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-61 или п. 63, где композиция содержит фармацевтически приемлемое производное пептида с C-концевым амидатным фрагментом или C-концевым адамантановым фрагментом.

65. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-61, где композиция содержит фармацевтически приемлемое производное пептида, выбранное из:

N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro;

30 N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-амидата и

N-ацетил-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-адамантан-CONH<sub>2</sub>.

66. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция не содержит каких-либо парабенов или их солей.
67. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, представленная в устройстве для доставки лекарственных средств в виде назального спрея или упакованная с ним.
68. Фармацевтическая композиция по п. 67, где устройство для доставки лекарственных средств в виде назального спрея выполнено с возможностью доставки целевого объема дозы, составляющего приблизительно 100 мкл.
69. Способ лечения, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-68 субъекту, нуждающемуся в этом, путем интраназального введения.
70. Способ по п. 69, где фармацевтическую композицию вводят из устройства для доставки лекарственных средств в виде назального спрея.
71. Способ по любому из пп. 69-70, где фармацевтическую композицию вводят в целевом объеме дозы, составляющем приблизительно 100 мкл.
72. Способ по любому из пп. 69-71, где способ предназначен для лечения одного или нескольких состояний, выбранных из интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых дисфункций у детей, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), умственного утомления, рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей, или для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, или для стимуляции восстановления после наркоза, или для контроля или лечения инсульта после нейрохирургической операции.
73. Фармацевтическая композиция на водной основе по любому из пп. 1-68 для применения в лечении одного или нескольких состояний, выбранных из интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых

дисфункций у детей, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), умственного утомления, рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей, или для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, или для стимуляции восстановления после наркоза, или для контроля или лечения инсульта после нейрохирургической операции.

74. Применение пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (SEQ ID NO: 1) или его фармацевтически приемлемого производного или фармацевтически приемлемой соли любого из них при получении лекарственного препарата для лечения одного или нескольких состояний, выбранных из интеллектуально-психических расстройств при сосудистых мальформациях головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), невротических расстройств, глаукомы, поражений зрительного нерва, минимальных мозговых дисфункций у детей, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), умственного утомления, рассеянного склероза, перинатального повреждения ЦНС с атонически-астатическим синдромом и органических психических расстройств у детей, или для стимуляции восстановления после черепно-мозговой травмы, или для стимуляции восстановления после наркоза, или для контроля или лечения инсульта после нейрохирургической операции, где лекарственный препарат содержит фармацевтическую композицию на водной основе по любому из пп. 1-68.