

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. Juli 2007 (26.07.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2007/082726 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:  
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/000375

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Januar 2007 (17.01.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
06000904.0 17. Januar 2006 (17.01.2006) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MEDIGENE AG [DE/DE]; Lochhamer Strasse 11, 82152 Planegg/Martinsried (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEMKE, Christine [DE/DE]; Paosostrasse 24a, 81243 München (DE).

(74) Anwalt: BÖSL, Raphael; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Prinzregentenstrasse 68, 81675 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FLOWABLE LEUPROLIDE-CONTAINING COMPOSITION FOR TREATING INFLAMMATION-MEDIATED NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) Bezeichnung: FLIESSFÄHIGE LEUPROLID-HALTIGE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDUNGSVERMITTELTEN NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of a composition comprising (a) a biodegradable thermoplastic polyester; (b) a biocompatible polar aprotic solvent, selected from the group consisting of an amide, an ester, a carbonate, a ketone, an ether and a sulfonyl, the biocompatible polar aprotic solvent being miscible to dispersible in an aqueous medium or body fluid, and (c) leuprolide and/or a physiologically acceptable salt or derivative thereof for producing a drug for treating inflammation-mediated neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease and/or Parkinson's disease.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend (a) einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester; (b) ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist, und (c) Leuprolid und/oder ein physiologisch verträgliches Salz oder Derivat davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Alzheimerscher Erkrankung und/oder Parkinson-Syndrom.

WO 2007/082726 A2

---

5 **Fließfähige Leuprolid-haltige Zusammensetzung zur Behandlung von  
entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen**

---

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend (a) einen  
10 biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester; (b) ein biokompatibles polares  
aprotisches Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem  
Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl, wobei das  
biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder  
15 Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist, und (c) Leuprolid und/oder ein  
physiologisch verträgliches Salz oder Derivat davon zur Herstellung eines Medikaments  
zur Behandlung von entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen,  
insbesondere Alzheimerscher Erkrankung und/oder Parkinson-Syndrom.

Die Verwendung von Leuprolid zur Behandlung verschiedener Erkrankungen ist bekannt.  
20 So ist in WO 03/053219 und US 2003/0144203 die Verwendung eines Mittels, das den  
Gehalt im Blut, die Produktion, die Funktion oder die Aktivität von LH oder FSH  
vermindert oder regelt, zur Herstellung eines Medikaments zum Verlangsamen,  
Verhindern oder Verzögern von Seneszenz beschrieben, wobei das Mittel unter anderem  
Leuprolid sein kann. Es wird eine Vielzahl an möglichen mit Seneszenz verbundenen  
25 Krankheiten beschrieben, wobei dabei auch Parkinson erwähnt wird. Außerdem beschreibt  
US 2005/0192225 die Behandlung von Parkinson unter Verwendung von Inhibin und  
Follistatin.

Ein Zusammenhang zwischen der Alzheimerschen Erkrankung und der Menge an  
30 Fortpflanzungshormonen im Körper wurde in der Literatur beschrieben (siehe Bowen et al.  
JAMA, 2. Februar 2005, Band 293, Nr. 5, S. 551; Webber et al. Ann. N.Y. Acad. Sci.  
1052: 201-209 (2005); Gregory et al. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 62 (2005), 313 – 319;  
Bowen et al. The Journal of Biological Chemistry, Band 279, Nr. 19, Ausg. 7. Mai, S.  
20539 – 20545, 2004, Bowen et al. (2002) J. Neurosci Res. 1; 70(3): 514 – 8; Short et al.  
35 (2001) Mayo Clin. Proc. 76(9): 906 – 9; Bowen et al. (2000) J. Neuroendocrinol 12(4): 351  
– 4). Des Weiteren werden derzeit klinische Studium zur Behandlung von Alzheimerscher

Erkrankung unter Verwendung von Leuprolidacetat von Voyager Pharmaceutical Company und Durect durchgeführt, die feste Lactid-Glycolid Implantate verwenden (Durin™ Biodegradable Implants von Durect).

5 Die Verwendung von GnRH, Inhibin oder Analoga davon zur Behandlung der Alzheimerschen Erkrankung, wobei ein GnRH Analoga Leuprolid sein kann, ist in US 6,242,421 beschrieben. Als eine dafür verwendbare Zusammensetzung ist eine GnRH Depot-Zusammensetzung, wie sie beispielsweise in Physician's Desk Reference, 51. Ausgabe, S. 2736 – 2746 und 2976 – 2980 offenbart ist. Diese Depot-Zusammensetzungen  
10 (LUPRON DEPOT®) sind in einem Fläschchen erhältlich, das sterile lyophilisierte Mikrosphären enthält, die, falls sie mit einem Lösungsmittel gemischt werden, eine Suspension bilden, die als eine monatliche intramuskuläre Injektion gedacht ist. Ein Fläschchen für eine Einheits-Dosis enthält Leuprolidacetat, gereinigte Gelatine, DL-Milch- und Glycolsäure-copolymer und D-Mannitol. Die begleitende Ampulle für das  
15 Verdünnungsmittel enthält Na-Carboxymethylcellulose, D-Mannitol, Polysorbat 80, Wasser, USP zur pH-Kontrolle und Eisessig.

Diese Depot-Formulierungen haben jedoch den Nachteil, dass sie wegen der Mikrosphären schwer zu injizieren sind und beim Injizieren erhebliche Schmerzen und  
20 Gewebsschädigungen verursachen können oder im Falle der festen Durin™ Implantate chirurgisch implantiert werden müssen.

Es wurden bereits andere Depot-Formulierungen entwickelt, wie beispielsweise in WO 02/30393 beschrieben. Diese umfassen (a) einen biologisch abbaubaren thermoplastischen  
25 Polyester; (b) ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist, und (c)  
30 Leuprolidacetat. Diese Depot-Formulierungen wurden jedoch lediglich zum Einsatz bei der Behandlung von Krebserkrankungen, insbesondere Prostatakrebs, und zum Senken von LHRH Mengen in einem Patienten, insbesondere zur Behandlung von Endometriose, beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine weitere Verwendung der Depot-  
35 Formulierung zu finden.

Die Lösung der Ausgabe ist die erfindungsgemäße Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend (a) einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester; (b) ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist, und (c) Leuprolid und/oder ein physiologisch verträgliches Salz oder Derivat davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Alzheimerscher Erkrankung und/oder Parkinson-Syndrom.

10

Unter entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen werden erfindungsgemäß Erkrankungen des Nervensystems, bevorzugt des Zentralnervensystems, insbesondere des Gehirns verstanden. Bevorzugte Beispiele für derartige Erkrankungen sind Alzheimersche Krankheit (Morbus Alzheimer), Parkinson-Syndrom, zerebrale Ischämie, Prionenerkrankungen (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit), Multiple Sklerose und AIDS Dementia, insbesondere Alzheimersche Erkrankung und Parkinson-Syndrom.

15

Die erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung ist eine fließfähige Zusammensetzung, die ein *in situ* biologisch abbaubares Implantat mit regulierter Freisetzung ist, welches sich nach dem Injizieren in einen Patienten unter Bildung eines bioabbaubaren Implantats verfestigt. Die erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung liegt dabei in einer therapeutisch wirksamen Menge vor. Durch das Injizieren der erfindungsgemäß verwendbaren fließfähigen Zusammensetzung in einen Patienten, kann sich durch Austausch des biokompatible polaren aprotischen Lösungsmittels durch die wässrige Körperflüssigkeit ein im Körper festes bioabbaubares Implantat bilden. Dieses feste Implantat kann dann durch Abbau des thermoplastische Polyesters über eine lange Zeit hinweg gleichmäßig eine wirksame Menge an Leuprolid und/oder einem physiologisch verträglichem Salz oder Derivat davon freisetzen.

25

Die erfindungsgemäß verwendbare fließfähige Zusammensetzung kann eine Flüssigkeit oder ein Gel sein, das zum Injizieren in einen Patienten geeignet ist. Der Ausdruck „fließfähig“ wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf die Fähigkeit der Zusammensetzung durch eine Vorrichtung, wie eine Spritze, in den Körper eines Patienten, beispielsweise unter dessen Haut, injiziert werden zu können. Die Fähigkeit der Zusammensetzung in einen Patienten injiziert werden zu können, hängt in der Regel von der Viskosität der Zusammensetzung ab. Die Zusammensetzung hat somit vorzugsweise

35

eine geeignete Viskosität, dass sie durch eine Vorrichtung, wie eine Spritze, in den Patienten gepresst werden kann.

Der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Polylactid, einem Polyglycolid, einem Polycaprolacton, einem Copolymer davon, einem Terpolymer davon und jeder Kombination davon. Bevorzugter ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Polylactid, einem Polyglycolid, einem Copolymer davon, einem Terpolymer davon und jeder Kombination davon. Besonders bevorzugt ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein Copolymer aus Lactid und Glycolid, insbesondere mit einem molaren Anteil an Lactid von etwa 50 bis 85% und einem molaren Anteil an Glycolid von etwa 15 bis 50%. Insbesondere erfindungsgemäß geeignete biologisch abbaubare thermoplastischer Polyester sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem 50/50-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Carboxy-Endgruppe, einem 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Methyl-Endgruppe, und einem 85/15-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Methyl-Endgruppe (jeweils molare Anteile).

Der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ist bevorzugt in einer Menge von etwa 25 bis etwa 55 Gew.-%, vorzugsweise etwa 32 bis etwa 45 Gew.-%, basierend auf dem Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester hat ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 10.000 Da bis etwa 50.000 Da, vorzugsweise von etwa 23.000 bis etwa 45.000 Da oder etwa 12.000 bis etwa 26.000 Da. Die angegebenen mittleren Molekulargewichte der biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester, insbesondere der Polylactid-Coglycolid Polymere werden nach der Gelpermeationschromatographie (GPC) unter Verwendung von Polystyrolstandards bestimmt, z.B. Polymer Laboratories PS-2 EasiCal narrow range standard kits (range ca. 580 - 370.000 D), Polystyrol mid-range broad range standard (MRBR, PSBR50K, American Polymer Standards). Als Säulenmaterial kann beispielsweise Polymer Laboratories, PLgel MIXED-D, 5m in der Abmessung 300 x 7,5 mm dienen, als Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran geeignet. Die Chromatographie kann bei einer Temperatur von 40°C und einer Flussrate von 1,0 ml/min durchgeführt werden.

Geeignete Polylactid-Coglycolid-Polymere 85/15 PLG und 75/25 PLG können von DURECT/LACTEL, Pelham, AL, USA bezogen werden:

Produkt Nummer	Chemischer Name	Allgemeiner Name	Logarithmische Viskositätszahl
75DG065	75/25 Poly (DL-lactid-co-glycolid)	75:25 DLPLG	0.55 - 0.75
85DG065	85/15 Poly (DL-lactid-co-glycolid)	85:15 DLPLG	0.55 - 0.75

- 5 Diese Polyester können durch Ringöffnungspolymerisation der entsprechenden molaren Mischungen von DL-Lactid und Glycolid Monomeren hergestellt werden, wobei bevorzugt 1,6-Hexandiol als Initiator eingesetzt wird. Ferner wird bevorzugt  $\leq 0,05\%$  Zinnoctoate als Katalysator als ca. 10%ige Lösung in Toluol eingesetzt.
- 10 Ein geeignetes Polylactid-Coglycolid-Polymer 50/50 PLGH kann von Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland bezogen werden (Resomer<sup>®</sup> RG 504H). Auch diese Polyester können durch Ringöffnungspolymerisation der entsprechenden molaren Mischungen von DL-Lactid und Glycolid Monomeren hergestellt werden, wobei bevorzugt Milchsäure als Kettenlängenregulator hinzugegeben wird.
- 15 Das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Propylencarbonat, Caprolactam, Triacetin und Gemischen davon, vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon.
- 20 Das geeignete biokompatible polare aprotische Lösungsmittel sollte in der Lage sein, in den Körper zu diffundieren, so dass der Polyester der fließfähigen Zusammensetzung ausfällt und/oder sich verfestigt und dabei das Leuprolid und/oder ein physiologisch verträgliches Salz oder Derivat davon einschließt. Des Weiteren ist das geeignete polare
- 25 aprotische Lösungsmittel bevorzugt in der Lage, den biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester wenigstens in einem gewissen Maße, insbesondere vollständig, zu lösen, so dass die erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung als Lösung vorliegt.

Das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel, insbesondere N-Methyl-2-pyrrolidon, ist dabei bevorzugt in einer Menge von etwa 40 Gew.-% bis etwa 70 Gew.-%, vorzugsweise etwa 42 oder etwa 43 Gew.-% bis etwa 65 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

5

Bevorzugt enthält die erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung ein physiologisch verträgliches Salz von Leuprolid, insbesondere Leuprolidacetat.

Das Leuprolid, vorzugsweise Leuprolidacetat, ist bevorzugt in einer Menge von etwa 2 Gew.-% bis etwa 15 Gew.-%, vorzugsweise etwa 3 Gew.-% bis etwa 12 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Das Leuprolid, insbesondere Leuprolidacetat, wird bevorzugt vor dessen Verwendung lyophilisiert. In der Regel kann das Leuprolid, insbesondere Leuprolidacetat in einer wässrigen Lösung gelöst, steril filtriert und in einer Spritze lyophilisiert werden. Die Polymer/Lösungsmittel Lösung kann in eine weitere Spritze gefüllt werden. Die beiden Spritzen können dann verbunden und deren Inhalt gemischt werden, wobei eine erfindungsgemäß verwendbare fließfähige Zusammensetzung erhalten wird.

Weitere erfindungsgemäß verwendbare fließfähige Zusammensetzungen und die Herstellung der erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzungen sind in WO 02/30393 beschrieben.

Bevorzugt ist die erfindungsgemäß verwendbare Zusammensetzung derart formuliert, dass die Zusammensetzung zur Verabreichung etwa einmal im Monat, etwa einmal in drei Monaten, etwa einmal in vier bis etwa einmal in sechs Monaten formuliert ist.

Im Falle einer erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzung, die zur Verabreichung etwa einmal im Monat formuliert ist, ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt ein 50/50-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Carboxy-Endgruppe, besonders bevorzugt mit einem Molekulargewicht von 23.000 – 45.000 Da, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel ist bevorzugt N-Methyl-2-pyrrolidon und/oder das physiologisch verwendbare Salz ist Leuprolidacetat.

In dieser Ausführungsform ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt in einer Menge von etwa 30 bis 35 Gew.-%, bevorzugter etwa 33 Gew.-%, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in einer Menge von etwa 60 bis 65 Gew.-%

%, bevorzugter etwa 64 Gew.-%, und/oder das Leuprolid in einer Menge von 1 bis 5 Gew.-%, bevorzugter etwa 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung anwesend. Insbesondere enthält eine Einheitsdosis der Zusammensetzung etwa 80 bis 85 mg, insbesondere etwa 82 mg, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer etwa 150 bis 170 mg, insbesondere etwa 160 mg, biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel und/oder etwa 7 bis 10 mg, insbesondere etwa 7,5 mg, Leuprolidacetat.

Im Falle einer erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzung, die zur Verabreichung etwa alle drei Monate formuliert ist, ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt ein 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Methyl-Endgruppe, besonders bevorzugt mit einem Molekulargewicht von 12.000 bis 26.000 Da, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel ist bevorzugt N-Methyl-2-pyrrolidon und/oder das physiologisch verwendbare Salz ist Leuprolidacetat.

In dieser Ausführungsform ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt in einer Menge von etwa 40 bis 45 Gew.-%, bevorzugter etwa 42 Gew.-%, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in einer Menge von etwa 50 bis 55 Gew.-%, bevorzugter etwa 52 Gew.-%, und/oder das Leuprolid in einer Menge von 5 bis 10 Gew.-%, bevorzugter etwa 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung anwesend. Insbesondere enthält eine Einheitsdosis der Zusammensetzung etwa 150 bis 160 mg, insbesondere etwa 158 mg, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, etwa 185 bis 205 mg, insbesondere etwa 193 mg, biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel und/oder etwa 20 bis 25 mg, insbesondere etwa 22,5 mg, Leuprolidacetat.

Im Falle einer erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzung, die zur Verabreichung etwa alle vier Monate formuliert ist, ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt ein 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Methyl-Endgruppe, besonders bevorzugt mit einem Molekulargewicht von 12.000 bis 26.000 Da, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel ist bevorzugt N-Methyl-2-pyrrolidon und/oder das physiologisch verwendbare Salz ist Leuprolidacetat.

In dieser Ausführungsform ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt in einer Menge von etwa 40 bis 45 Gew.-%, bevorzugter etwa 42 Gew.-%, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in einer Menge von etwa 50 bis 55 Gew.-%, bevorzugter etwa 52 Gew.-%, und/oder das Leuprolid in einer Menge von 5 bis 10 Gew.-%, bevorzugter etwa 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der

Zusammensetzung anwesend. Insbesondere enthält eine Einheitsdosis der Zusammensetzung etwa 200 bis 215 mg, insbesondere etwa 211,5 mg, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer etwa 250 bis 260 mg, insbesondere etwa 258,5 mg, biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel und/oder etwa 25 bis 35 mg, insbesondere etwa 30 mg, Leuprolidacetat.

Im Falle einer erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzung, die zur Verabreichung etwa alle sechs Monate formuliert ist, ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt ein 85/15-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Methyl-Endgruppe, besonders bevorzugt mit einem Molekulargewicht von 12.000 bis 26.000 Da, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel ist bevorzugt N-Methyl-2-pyrrolidon und/oder das physiologisch verwendbare Salz ist Leuprolidacetat.

In dieser Ausführungsform ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester bevorzugt in einer Menge von etwa 40 bis 45 Gew.-%, bevorzugter etwa 44 Gew.-%, das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in einer Menge von etwa 40 bis 45 Gew.-%, bevorzugter etwa 44 Gew.-%, und/oder das Leuprolid in einer Menge von 10 bis 15 Gew.-%, bevorzugter etwa 12 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung anwesend. Insbesondere enthält eine Einheitsdosis der Zusammensetzung etwa 160 bis 170 mg, insbesondere etwa 165 mg, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, etwa 160 bis 170 mg, insbesondere etwa 165 mg, biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel und/oder etwa 40 bis 50 mg, insbesondere etwa 45 mg, Leuprolidacetat.

Außerdem kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung weitere Hilfsstoffe, bevorzugt in geringen Mengen, umfassen, wie z.B. Wasser, Salze zur Einstellung der Tonizität und/oder des pH, insbesondere Natriumchlorid, Natriumhydroxid und/oder Essigsäure, Konservierungsmittel wie z.B. Benzylalkohol.

Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von entzündungsvermittelten neurogenerativen Erkrankungen in einem Patienten, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, umfassend (a) einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester; (b) ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist, und (c) Leuprolid und/oder ein

physiologisch verträgliches Salz oder Derivat davon an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

- Die bevorzugten Ausführungsformen sind, wie vorstehend in Bezug auf die Verwendung der Zusammensetzung beschrieben.

Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen näher beschrieben ohne diese jedoch einzuschränken.

- 10 Beispiele 1 bis 4

Zusammensetzungen 1 bis 4 zur Behandlung von entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimerscher Erkrankung und Parkinson-Syndrom, sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

- 15

Tabelle

<b>Zusammensetzung 1:</b> ELIGARD <sup>®</sup> 7,5 mg 1-Monats-Zusammensetzung, subcutan		<b>in mg in Gew.%</b>	
Polyester	Poly(DL lactid-co-glycolid (PLGH) 50/50 mit terminalen Carboxygruppen, Mw nach Bestrahlung: 23.000 Da - 45.000 Da (siehe auch Beispiel 1 und 2 aus WO 02/30393)	82,5	33
Lösungsmittel	NMP*	160	64
Wirkstoff	Leuprolidacetat	7,5	3
<i>Gesamt</i>		<i>250</i>	<i>100</i>

<b>Zusammensetzung 2:</b> ELIGARD <sup>®</sup> 22,5 mg 3-Monats-Zusammensetzung, subcutan		<b>in mg in Gew.%</b>	
Polyester	Poly (DL-lactid-co-glycolid (PLG) 75/25 mit Hexandiol Mw nach Bestrahlung: 12.000 Da - 26.000 Da (siehe auch Beispiel 6 bis 9 aus WO 02/30393)	158,6	42,3
Lösungsmittel	NMP*	193,9	51,7
Wirkstoff	Leuprolidacetat	22,5	6
<i>Gesamt</i>		<i>375</i>	<i>100</i>

<b>Zusammensetzung 3:</b> ELIGARD® 30 mg 4-Monats-Zusammensetzung, subcutan		<b>in mg</b>	<b>in Gew. %</b>
Polyester	PLG 75/25 mit Hexandiol Mw nach Bestrahlung: 12.000 Da - 26.000 Da (siehe auch Beispiel 6 bis 9 aus WO 02/30393)	211,5	42,3
Lösungsmittel	NMP*	258,5	51,7
Wirkstoff	Leuprolidacetat	30	6
<i>Gesamt</i>		<i>500</i>	<i>100</i>

<b>Zusammensetzung 4:</b> ELIGARD 45 mg 6-Monats-Zusammensetzung, subcutan		<b>in mg</b>	<b>In %</b>
Polyester	PLG 85/15 mit Hexandiol Mw nach Bestrahlung: 12.000 Da - 26.000 Da	165	44,0
Lösungsmittel	NMP*	165	44,0
Wirkstoff	Leuprolidacetat	45	12
<i>Gesamt</i>		<i>375</i>	<i>100</i>

\* NMP = N-Methyl-2-pyrrolidon

- 5 Siehe Physicians' Desk Reference 59 Edition 2005, Thomson PDR, Montvale NJ, Seite 2989 - 2997 und [http://www.drugs.com/pdr/eligard\\_45\\_mg.html](http://www.drugs.com/pdr/eligard_45_mg.html).

### Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung, umfassend
- 5
- (a) einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester;
  - (b) ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit

10

  - (c) Leuproliid und/oder ein physiologisch verträgliches Salz oder Derivat davon
- zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen.
- 15
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alzheimersche Krankheit (Morbus Alzheimer), Parkinson-Syndrom, zerebrale Ischämie, Prionenerkrankungen, wie Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Multiple Sklerose und AIDS Dementia.
- 20
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die entzündungsvermittelten neurodegenerativen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alzheimerscher Erkrankung und Parkinson-Syndrom.
- 25
4. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung eine fließfähige Zusammensetzung ist, die ein *in situ* biologisch abbaubares Implantat mit regulierter Freisetzung ist, welches sich nach dem Injizieren in einen Patienten unter Bildung eines bioabbaubaren Implantats verfestigt.
- 30
5. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung in einer therapeutisch wirksamen Menge vorliegt.
- 35
6. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

einem Polylactid, einem Polyglycolid, einem Polycaprolacton, einem Copolymer davon, einem Terpolymer davon und jeder Kombination davon.

- 5 7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem Polylactid, einem Polyglycolid, einem Copolymer davon, einem Terpolymer davon und jeder Kombination davon.
- 10 8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein 50/50-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Carboxy-Endgruppe ist.
- 15 9. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Methyl-Endgruppe ist.
- 20 10. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein 85/15-Poly(DL-lactid-co-glycolid), insbesondere mit einer Methyl-Endgruppe ist.
- 25 11. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester in einer Menge von etwa 25 bis etwa 55 Gew.-%, vorzugsweise etwa 32 bis etwa 45 Gew.-%, basierend auf dem Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist.
- 30 12. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 10.000 Da bis etwa 50.000 Da, vorzugsweise von etwa 23.000 bis etwa 45.000 Da oder etwa 12.000 bis etwa 26.000 Da.
- 35 13. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Propylencarbonat, Caprolactam, Triacetin und Gemischen davon, vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon.

14. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in einer Menge von etwa 40 Gew.-% bis etwa 70 Gew.-%, vorzugsweise etwa 43 Gew.-% bis etwa 65 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist.
- 5
15. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das physiologisch verträgliche Salz von Leuprolid Leuprolidacetat ist.
16. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Leuprolid, vorzugsweise Leuprolidacetat, in einer Menge von etwa 2 Gew.-% bis etwa 15 Gew.-%, vorzugsweise etwa 3 Gew.-% bis etwa 12 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist.
- 10
17. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung zur Verabreichung etwa einmal im Monat, etwa einmal in drei Monaten, etwa einmal in vier bis etwa einmal in sechs Monaten formuliert ist.
- 15
18. Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von entzündungsvermittelten neurogenerativen Erkrankungen, insbesondere Alzheimerscher Erkrankung und Parkinson-Syndrom, in einem Patienten, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, umfassend (a) einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester; (b) ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist, und (c) Leuprolid und/oder ein physiologisch verträgliches Salz oder Derivat davon an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt
- 20
- 25