



(51) МПК
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006131705/15, 04.02.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.02.2005

(30) Конвенционный приоритет:
05.02.2004 FR 04 01109

(43) Дата публикации заявки: **10.03.2008**

(45) Опубликовано: **20.09.2010** Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2207845 C1 (СОСЬЕТЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Э ДАПИЛИКАСЬОН СЪЯНТИФИК СКРАС), 10.07.2003. US 5,945,128 A, 31.08.1999. WO 03/022297 A1, 20.03.2003.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **05.09.2006**

(86) Заявка РСТ:
FR 2005/000248 (04.02.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/082418 (09.09.2005)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

ШЕРИФ-ШЕЙК Ролан (ES),
НАВАРРО ПУХОЛЬ Франсеск (ES)

(73) Патентообладатель(и):

ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(54) ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АЦЕТАТ ТРИПТОРЕЛИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к фармацевтической промышленности, и касается твердой композиции пролонгированного действия для парентерального введения, содержащей имплантат для парентерального введения, содержащий ацетат трипторелина и один или несколько эксципиентов, содержащих полимер или сополимер молочной кислоты и/или гликолевой кислоты, или смесь сополимеров,

при этом указанный имплантат содержит от 35 до 55 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу имплантата и его получают по способу, включающему плавление смеси ацетата трипторелина и эксципиента или эксципиентов во время плавления-экструдирования ацетата трипторелина совместно с эксципиентом или эксципиентами, где смесь ацетата трипторелина и полимерного или сополимерного эксципиента или эксципиентов высушивают перед плавлением-

экструдированием таким образом, что уровень содержания воды в ней не превышает 8 мас.%, при этом указанный имплантат обеспечивает высвобождение ацетата трипторелина в

течение, по меньшей мере, одной недели после введения имплантата пациенту парентеральным способом. 7 з.п. ф-лы.

R U 2 3 9 9 3 8 4 C 2

R U 2 3 9 9 3 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006131705/15, 04.02.2005**

(24) Effective date for property rights:
04.02.2005

(30) Priority:
05.02.2004 FR 04 01109

(43) Application published: **10.03.2008**

(45) Date of publication: **20.09.2010 Bull. 26**

(85) Commencement of national phase: **05.09.2006**

(86) PCT application:
FR 2005/000248 (04.02.2005)

(87) PCT publication:
WO 2005/082418 (09.09.2005)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**ShERIF-ShEJK Rolan (ES),
NAVARRO PUKhOL' Fransesk (ES)**

(73) Proprietor(s):

IPSEN FARMA S.A.S. (FR)

(54) PROLONGED RELEASE SOLID COMPOSITION CONTAINING TRIPTORELIN ACETATE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to pharmaceutical industry and concerns a prolonged release parenteral solid composition containing a parenteral implant containing: triptorelin acetate and one or more excipients containing polymer or copolymer of lactic acid and/or glycolic acid or mixed copolymers, and said implant contains 35 to 55 wt % of triptorelin acetate in total implant equivalent, and it is produced by the

method involving the fusion of mixed triptorelin acetate and an excipient or excipients during the extrusion fusion of triptorelin acetate with an excipient or excipients where mixed triptorelin acetate and a polymer or copolymer excipient or excipients is dried up before the extrusion fusion so that the water level does not exceed 8 wt %.

EFFECT: specified implant provides triptorelin acetate release during at least one week after the parenteral introduction to the patient.

8 cl, 5 ex

Объектом настоящего изобретения является твердая композиция пролонгированного действия для парентерального введения, содержащая ацетат трипторелина.

5 Трипторелин (также известный под наименованием [D-Trp⁶] LHRH) является аналогом гормона LHRH (рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона). Данный декапептид, предназначенный для лечения, в частности, рака предстательной железы или эндометриоза, в настоящее время используют в качестве активного ингредиента в лекарственном препарате Decareptyl® (в некоторых странах также
10 называемого Diphereline®).

Заявитель в патентной заявке PCT WO 98/24504 уже описывал твердую композицию пролонгированного действия для парентерального введения, содержащую
15 гомогенную смесь активного ингредиента (в частности, соли трипторелина) в диспергированном или недиспергированном состоянии, образующего однородную фазу, по меньшей мере, часть которой находится в непосредственном контакте с
поверхностью обмена между композицией и внешней биологической средой, и биоразлагаемого биосовместимого инертного наполнителя (в частности, полимера
20 или сополимера молочной и/или гликолевой кислот или смеси полимеров и/или сополимеров молочной и/или гликолевой кислот), в которой количество активного ингредиента равно, по меньшей мере, 50 мас.% при расчете на общую массу композиции и которая характеризуется профилем высвобождения, не зависящим от
состава инертного наполнителя, молекулярной массы инертного наполнителя или
25 массового соотношения активный ингредиент/инертный наполнитель, при этом профиль высвобождения по существу исключительно зависит от общего количества активного ингредиента, присутствующего в композиции.

В настоящее время заявитель обнаружил, что свойства таких композиций пролонгированного действия могут быть дополнительно улучшены в случае ацетата
30 трипторелина. В частности, заявитель разработал композиции ацетата трипторелина пролонгированного действия, у которых начальный всплеск высвобождения также уменьшен в сопоставлении со стандартными композициями, такими как те, что описываются в патентной заявке PCT WO 98/24504.

35 Заявитель также выявил условия получения, соответствующие выгодному способу, которые делают возможным получение определенных упомянутых композиций пролонгированного действия.

Собственно говоря, композиция, соответствующая изобретению, не обнаруживает
40 специфического начального всплеска высвобождения, а скорее демонстрирует наличие максимального уровня высвобождения в начале, который равномерно меняется в направлении стабильного уровня профиля необходимого и достаточного пролонгированного действия (уровня циркуляции). Непрерывность доставки дозы трипторелина представляет собой существенное преимущество данного типа
45 композиции, поскольку таким образом можно на достаточных уровнях выдерживать величину дозы, циркулирующей в организме пациента, для того чтобы добиться получения терапевтического действия, и благодаря инъекциям, неоднократно проводимым через регулярные промежутки времени, и при наличии профиля высвобождения, демонстрирующего отсутствие начального всплеска и отсутствие
50 впадин, циркулирующая концентрация трипторелина будет оставаться большей или равной той, что требуется для лечения. Таким образом, заявитель обнаружил то, что использование композиций, демонстрирующих данные характеристики профиля высвобождения, сделало возможными увеличение интервалов между введениями

лекарственного средства и уменьшение общей дозы при пониженных циркулирующих концентрациях активного ингредиента в сопоставлении с тем, что использовали до настоящего момента; таким образом, имеет место приближение к минимальным терапевтическим дозам, что делает возможной значительную экономию активного ингредиента и поэтому композиции при том же самом лечении.

Поэтому предметом изобретения является твердая композиция пролонгированного действия для парентерального введения, содержащая:

а) ацетат трипторелина и

б) один или несколько инертных наполнителей, содержащих полимер или сополимер молочной кислоты и/или гликолевой кислоты, или смесь полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты,

при этом упомянутая композиция содержит от 10 до 99 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу композиции и ее получают по способу, включающему плавление смеси ацетата трипторелина и инертного эксципиента или инертных эксципиентов во время плавления-экструдирования ацетата трипторелина совместно с инертным эксципиентом или инертными эксципиентами,

при этом упомянутая композиция такова, что она обеспечивает высвобождение ацетата трипторелина в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в одну неделю после введения пациенту при использовании парентерального способа применения.

Предпочтительно композиция, соответствующая изобретению, после введения пациенту при использовании парентерального способа применения будет обеспечивать высвобождение ацетата трипторелина с эффективной дозой в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в 14 дней (более предпочтительно в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в 28 или 30 дней, а еще более предпочтительно в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в 60, 90, 120 или даже 180 или 360 дней).

В соответствии с изобретением твердая композиция пролонгированного действия предпочтительно будет содержать от 20 до 90%, более предпочтительно от 25 до 80%, а еще более предпочтительно от 30 до 70 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу композиции. В частности, твердая композиция пролонгированного действия изобретения может содержать от 35 до 55 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу композиции.

Предпочтительно плавление смеси ацетата трипторелина и инертного эксципиента или инертных эксципиентов происходит в то же самое время, что и экструдирование упомянутой смеси, приводящее к получению композиции пролонгированного действия по изобретению.

Предпочтительно, если она будет содержать более 35 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу композиции, то тогда упомянутая композиция будет такой, что она обеспечит высвобождение в течение менее чем одной недели (а предпочтительно в течение менее чем 48 часов) практически всего количества ацетата трипторелина, которое она содержит в 500 мл водного раствора при значении рН 6,0, содержащего 0,9 мас.% хлорида натрия и выдерживаемого при перемешивании со скоростью 25 об/мин при температуре, заключенной в пределах от 25 до 37°C, предпочтительно от 30 до 37°C, а, в особенности, равной приблизительно 30°C, но также и такой, что она обеспечит высвобождение ацетата трипторелина в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в одну неделю после введения пациенту при использовании парентерального способа применения, и, кроме

того, она характеризуется тем, что количество остаточной воды в смеси соли трипторелина и инертных эксципиентов, включенных в упомянутую композицию пролонгированного действия, не будет превышать 8 мас.% воды при расчете на общую массу упомянутой смеси.

5 Если только не будет указано другого, то под ацетатом трипторелина в настоящей заявке понимается ацетат трипторелина со степенью чистоты, превышающей 95 мас.%, а предпочтительно ацетат трипторелина со степенью чистоты, превышающей 97 или 98% при выражении через массовые проценты. Соответственно, 10 это отвечает процентному содержанию пептида порядка приблизительно 80, 84 или 85 мас.%.

Под практически всем количеством ацетата трипторелина понимаются более 80% от начального количества ацетата трипторелина, а более предпочтительно более 90 или даже 95% от данного количества.

15 В соответствии с одним вариантом изобретения количество ацетата трипторелина равно, по меньшей мере, 55% или даже 60 мас.% при расчете на общую массу композиции, а более предпочтительно, по меньшей мере, 70% или даже 75 мас.% при расчете на общую массу композиции. Кроме того, все еще в соответствии с данным 20 вариантом изобретения количество полимера или сополимера молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или смеси полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты предпочтительно равно, по меньшей мере, 20 мас.% при расчете на общую массу композиции, а более предпочтительно, по меньшей мере, 25% или даже 30 мас.% при расчете на общую массу композиции.

25 В соответствии с еще одним вариантом изобретения количество ацетата трипторелина находится в диапазоне от 35 до 55% (а более предпочтительно от 35 до 50 мас.%) при расчете на общую массу композиции.

30 В соответствии с изобретением полимером или сополимером молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или смесью полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты предпочтительно являются сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты или смесь таких сополимеров.

Для композиций, соответствующих изобретению, возможно использование всех типов сополимеров молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA) и, в частности, 35 50-50 PLGA (то есть сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), содержащего 50% элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и 50% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты), 75-25 PLGA (то есть сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), содержащего 75% 40 элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и 25% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты), 80-20 PLGA (то есть сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), содержащего 80% элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и 20% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты) или также 85-15 PLGA (то есть сополимера молочной кислоты 45 и гликолевой кислоты (PLGA), содержащего 85% элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и 15% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты). В общем случае в твердых композициях пролонгированного действия изобретения предпочитается использование PLGA, содержащих от 50% до 85% 50 элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и от 15% до 50% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты, в частности, PLGA, содержащих от 70% до 85% элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и от 15% до 30% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты, и, в

частности, PLGA, содержащих приблизительно 75% элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и приблизительно 25% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты (то есть PLGA с составом приблизительно 75-25). Упомянутые PLGA будут характеризоваться наличием более или менее короткой цепи в зависимости от требуемого периода высвобождения активного ингредиента. Кроме того, возможно использование полимеров одной только молочной кислоты (PLA), в частности, для лекарственных форм, предназначенных для обеспечения высвобождения в течение периода времени продолжительностью более 3 месяцев.

Упомянутые полимеры или сополимеры предпочтительно используются в форме, которая очищена от фракции остаточного мономера или не содержит ее. Полимеры или сополимеры данного типа, например, описываются в патенте США 4728721.

Если полимер или сополимер молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или смесь полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты будут включать PLGA, то тогда последний предпочтительно будет характеризоваться молекулярной массой, равной, по меньшей мере, 60000 г/моль, более предпочтительно, по меньшей мере, 75000 или даже 90000 или 95000 г/моль (и, в особенности, равной приблизительно 100000 г/моль). Если полимер или сополимер молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или смесь полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты будут включать PLA, то тогда последний предпочтительно будет характеризоваться молекулярной массой, заключенной в пределах от 15000 или 20000 до 30000 или 40000 г/моль (в частности, равной приблизительно 25000 г/моль).

Композиции пролонгированного действия, соответствующие изобретению, делают возможным использование широкого ассортимента полимеров при получении в особенности благоприятных результатов до или после стерилизации облучением несмотря на изменение молекулярной массы, поэтому становится возможным, например, асептический или гамма-облученный препарат.

В зависимости от использованных полимера или сополимера и их молекулярной массы может оказаться подходящим добавление небольшого процентного содержания PLGA, характеризующегося низкой молекулярной массой (от 2000 до 6000 г/моль, например), для того, чтобы уменьшить температуру экструдирования, увеличить пластичность или гидрофильный характер, позволяющие стимулировать быстрое регулирование пролонгированного действия благодаря перегруппировке. Данное небольшое процентное содержание предпочтительно заключено в пределах от 0 до 5%, более предпочтительно от 0 до 2% и более предпочтительно от 0 до 1%.

Все еще в соответствии с вариантом изобретения, в соответствии с которым композиция содержит более 50 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу композиции, смесь ацетата трипторелина и полимерных или сополимерных инертного наполнителя или инертных наполнителей предпочтительно подвергают предварительному высушиванию таким образом, чтобы уровень содержания воды в ней не превышал бы 8 мас.% (предпочтительно 4 или 5%, а в особенности предпочтительно 2%).

Предпочтительный способ получения, соответствующий изобретению, включает перемешивание в сухих условиях упомянутой соли трипторелина при уровнях содержания, которые могут достигать вплоть до более 50%, и упомянутых полимерных или сополимерных инертного эксципиента или инертных эксципиентов. После этого упомянутую смесь прессуют и гранулируют в сухих условиях при температуре, меньшей или равной 25°C. Затем смесь высушивают для того, чтобы добиться уровня содержания остаточной влаги, который не превышает 8%, а

предпочтительно составляет величину, меньшую 4 или 5% или также приблизительно равную 2%. После этого упомянутую смесь непосредственно и быстро доводят до ее температуры плавления во время процесса экструдирования.

5 Смесь ацетата трипторелина и полимера или сополимера молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или смеси полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты после этого находится в расплавленном состоянии.

10 Таким образом, упомянутую смесь подают на экструдированный шнек, соответствующий такому способу, чтобы время, затрачиваемое на ожижение-плавление смеси и доставку ее вплоть до литевого отверстия, было бы уменьшено и составило бы величину, меньшую 30 минут, а предпочтительно меньшую 15 минут.

15 В соответствии с данным выгодным вариантом способа получения операцию проводят, не прибегая к предварительной обработке смеси, с использованием водных или органических растворителей и/или к лиофилизации смесей и к явному предварительному нагреванию для прессования перед экструдированием, что по мере надобности делает возможными выдерживание малогидратированного состояния упомянутой смеси и экструдирование при температурах, которые могут превышать 100°C, без разложения активного ингредиента в течение коротких 20 периодов нагревания, меньших 15 минут, предпочтительно заключенных в пределах от 5 до 10 минут.

25 В данном способе получения избегают использования при получении растворителя или носителя, которые бы впоследствии удаляли. Твердую смесь порошкообразного ацетата трипторелина и полимера (полимеров) или сополимера (сополимеров) 30 молочной кислоты и/или гликолевой кислоты можно расплавить при достаточной температуре для того, чтобы добиться получения нетвердого состояния двух компонентов для последующего перемешивания и дальнейшего экструдирования или формования перед уменьшением температуры и возвращения структуры в твердое состояние.

35 В частности, если инертным наполнителем является сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), содержащий приблизительно от 75 до 85% элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и приблизительно от 15 до 25% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты (то есть PLGA с составами 40 приблизительно 75-25 или приблизительно 85-15), характеризующийся вязкостью в диапазоне приблизительно от 1,1 до 1,6 дл/г, измеренной в гексафторизопропанол (ГФИП), то тогда ацетат трипторелина предпочтительно необходимо формовать при температурах, заключенных в пределах от 110 до 160°C, а более предпочтительно от 125°C до 150°C или даже от 137 до 145°C, например, приблизительно равных 143°C.

45 Очень важно отметить, что при данной температуре пептид находится в расплавленном состоянии, чего не наблюдается в случае известных способов предшествующего уровня техники и, в частности, в способе, описанном во французском патенте 2650182 (Debiopharm). Факт возможности проведения операций 50 при температуре, при которой пептид находится в расплавленном состоянии, является неожиданным, поскольку можно было бы опасаться того, что пептид подвергнется разложению при данной температуре, чего не происходит. Именно данное расплавленное или ожиженное состояние пептида в полимере делает возможным проведение их перемешивания, не прибегая, как это делают на современном уровне техники, к использованию дорогостоящих предварительных обработок, при получении пользуясь носителями, которые впоследствии необходимо будет удалять.

Само собой разумеется, что данную температуру можно подстраивать в

зависимости от использованных полимера или сополимера; она, например, будет приблизительно на 10°C ниже в случае PLGA с составом приблизительно 50: 50 или приблизительно на 10°C выше для 75-25 PLGA, демонстрирующего более высокую вязкость.

5 Что касается остаточной влаги в смеси соли трипторелина и полимера (полимеров) и/или сополимера (сополимеров), включенных в упомянутую композицию пролонгированного действия, то смесь предпочтительно характеризуется уровнем содержания воды, меньшим или равным 4 или 5 мас.% (более предпочтительно
10 меньшим или равным приблизительно 2%) при расчете на общую массу. В частности, вода содержится в количестве в диапазоне от 1,5 до 2,5 мас.% при расчете на общую массу, а наиболее предпочтительно вода содержится в количестве в диапазоне от 1,8 до 2,2 мас.% при расчете на общую массу, (например, вода содержится в количестве, приблизительно равном 2 мас.% при расчете на общую массу).

15 Заявитель обратил внимание на то, что такие уровни содержания остаточной влаги делают возможными получение выгодных результатов, в частности, в том, что касается смеси в расплавленном состоянии, и обеспечение высвобождения без начального всплеска и в соответствии с требуемыми терапевтическими дозами с течением времени. Данное уменьшение всплеска высвобождения также приводит к
20 продлению периода высвобождения при заданном количестве соли трипторелина, включенном в композицию пролонгированного действия. Таким образом, становится возможным обеспечение высвобождения соли трипторелина в течение периода времени продолжительностью более 15, 30, 60, 90 или даже 120 или 180 дней при
25 использовании (относительно) небольших количеств соли трипторелина. Таким образом, композиции пролонгированного действия, соответствующие изобретению, будут иметь объем, относительно еще более уменьшенный в сопоставлении с тем, что было прежде, что приведет к уменьшению дискомфорта, испытываемого пациентом
30 во время инъекции при их введении.

Таким образом, в соответствии с изобретением можно получать композиции ацетата трипторелина, используемые для лечения рака предстательной железы, больше уже не характеризующиеся, в зависимости от периода действия, средней
35 месячной дозой 3 мг, а характеризующиеся, например, средней месячной дозой 2,5 мг или даже 2 мг или также 1 мг. Поэтому изобретение в более общем случае также относится к композициям ацетата трипторелина, содержащим полимерный инертный эксципиент (в частности, PLGA) или смесь полимерных инертных эксципиентов, при этом упомянутые композиции способны обеспечить высвобождение, с дозой, которая
40 является эффективной при лечении рака предстательной железы, и в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в один месяц, ацетата трипторелина в организмах пациентов, которым их ввели, при этом упомянутые композиции, содержащие от 1 до 2 мг (а, в особенности, приблизительно 1,5 мг) ацетата трипторелина в месяц, обеспечивают высвобождение ацетата трипторелина с
45 эффективной дозой.

Например, в случае композиции, соответствующей изобретению, месячные композиции могли бы содержать порядка 1,5 мг активного ингредиента, такого как ацетат трипторелина, при этом композиции, предусматривающие 4-месячное
50 высвобождение, могли бы содержать порядка 1,5 мг/месяц активного ингредиента (то есть приблизительно 6 мг), а композиции, предусматривающие период лечения продолжительностью в 6 месяцев, могли бы содержать порядка от 1,5 до 2 мг/месяц (то есть приблизительно от 9 до 12 мг).

Для того чтобы сохранить данные условия, может оказаться необходимым проведение манипуляций с порошком либо в (замкнутом) контролируемом окружении (в атмосфере сухого воздуха или в потоке азота), либо при сохранении или уменьшении влажности окружающей среды под действием источника тепла (в видимом свете или ИК).

В случае экструдирования данный вариант при высокой температуре может непосредственно обеспечить получение желательной лекарственной формы в результате перемешивания шнеком и благодаря диаметру литьевого отверстия.

Также возможно проведение мониторинга твердой лекарственной формы и, в частности, ее диаметра благодаря регулированию диаметра экструдата при помощи машины для экструдирования.

В данном случае и в соответствии с желательным диаметром машина для экструдирования может функционировать при температуре окружающей среды на выходном отверстии из экструдера. Экструдат также может проходить через термостатированную камеру, имеющую высокую температуру, равную или меньшую температуры экструдирования, для того, чтобы сделать возможными более эффективное вытеснение и, в частности, получение очень маленьких диаметров (например, меньших 0,1 мм или также меньших 0,05 мм).

Данный непрерывный экструдат после этого можно разрезать на размеры (поверхности обмена), обеспечивающие получение желательного профиля высвобождения, например, в результате криоизмельчения. Желательную дозу можно получить и инъецировать в форме одной или нескольких гранул или в форме микрогранулированного и отсортированного по размерам порошка.

В зависимости от лекарственной формы, дозы и желательного профиля высвобождения данный способ получения также можно использовать и для лекарственных форм с незначительными загрузками активного ингредиента, меньшими 20%, в частности, заключенными в пределах от 0,5 до 10%, или с высокими загрузками, большими 50% и, в частности, заключенными в пределах от 60 до 80%.

Указания, приведенные выше, например, в том, что касается остаточной влаги и количества активного ингредиента, а также природы полимера, можно использовать для композиций с загрузками, меньшими 50%, а также для композиций с загрузками, большими данного значения. Необходимые подстройки входят в объем знаний специалиста в соответствующей области при учете указаний, приведенных выше, а также в примерах получения.

Поэтому композиции могут иметь вид одной или нескольких твердых лекарственных форм, характеризующихся длиной, которая может быть большей 1 см или меньшей 0,1 мм, соответствующих конкретному случаю и инъецируемых либо в виде имплантата, либо в форме суспензии.

Для того чтобы получить диспергированные лекарственные формы, экструдированные при высокой температуре и имеющие небольшой диаметр, также можно воспользоваться литьевым отверстием, имеющим несколько каналов, что делает возможным параллельный выпуск нескольких экструдатов для одного шнека. Для того чтобы получить диспергированные лекарственные формы, данные экструдированные нити небольшого диаметра (меньшего 0,1 мм) можно разрезать механически на равномерные длины (например, 0,05 мм) или также подвергать криоизмельчению при низкой температуре (жидкого азота), соответствующей температурам разрушения.

Помимо данных методик, которые «играют» на температуре, такие

диспергированные лекарственные формы можно получить и при использовании растворов, воспользовавшись значительной растворимостью соли трипторелина и небольшого количества полимера, необходимых для композиций пролонгированного действия, соответствующих изобретению, в такой степени, что месячная доза будет уменьшена и/или загрузка активного ингредиента будет увеличена.

Данные растворы можно получать в органических растворителях, смешиваемых с водой (например, в уксусной кислоте), или также в сверхкритических жидкостях (например, в CO₂ в сверхкритическом состоянии). Данные смеси в растворе после этого высушивают или лиофилизуют, а затем подвергают обработке в ходе экструдирования или непосредственно распылению, необязательно под действием давления.

Что касается способа получения микроимплантата, соответствующего изобретению, то, если ранее упоминалось то, что предпочтительный способ включает перемешивание в сухих условиях соли трипторелина и упомянутых полимерных или сополимерных инертного эксципиента или инертных эксципиентов перед прессованием и гранулированием в сухих условиях, то тогда удовлетворительные альтернативные способы будут заключаться в исключении прессования или проведении данного прессования в ходе первого экструдирования перед использованием смеси, полученной для экструдирования при температурных условиях, описанных ранее.

В соответствии с предпочтительным вариантом изобретения твердая композиция пролонгированного действия предлагается в форме микроимплантата, то есть цилиндра небольшого диаметра (меньшего 1,5, 1, 0,8, 0,6, 0,5, 0,25 или даже 0,1 мм) и длиной в несколько мм, при этом упомянутая длина предпочтительно заключена в пределах от 5 до 50 мм (более предпочтительно от 10 до 30 или 40 мм).

Предпочтительно цилиндр будет характеризоваться соотношением длина/диаметр, по меньшей мере, равным 10, а более предпочтительно, по меньшей мере, равным 12 или даже, по меньшей мере, равным 15 или 20.

В частности:

- если используемым инертным эксципиентом является PLGA состава приблизительно 75-25, характеризующийся молекулярной массой, приблизительно равной 100000 г/моль, то тогда микроимплантат, соответствующий изобретению, может иметь, например, диаметр в диапазоне от 0,8 до 0,9 мм и содержать 70 мас.% соли трипторелина и 30 мас.% PLGA состава приблизительно 75-25. В таком случае микроимплантат, соответствующий изобретению, будет иметь массу, пропорциональную требуемому периоду высвобождения, то есть приблизительно равную величине в диапазоне от 4,6 до 5,6 мг для периода высвобождения продолжительностью приблизительно в 1 месяц или приблизительно равную величине в диапазоне от 13,7 до 16,7 мг для периода высвобождения продолжительностью приблизительно в 3 месяца. В данном случае также можно использовать профиль высвобождения, соответствующий изобретению, для того, чтобы получить микроимплантаты в диапазоне только от 15,2 до 18,5 мг для периода высвобождения продолжительностью приблизительно в 4 месяца или также микроимплантаты в диапазоне от 18,2 до 22,2 мг для периода высвобождения продолжительностью приблизительно в 6 месяцев или даже меньшие по размеру микроимплантаты, соответствующие средним месячным дозам трипторелина, меньшим 2 мг.

Если используемым инертным наполнителем является PLGA состава приблизительно 85-15 при вязкости, заключенной в пределах от 1,2 до 1,6 дл/г в

ГФИП, то тогда микроимплантат, соответствующий изобретению, может иметь, например, диаметр в диапазоне от 0,8 до 0,9 мм и содержать приблизительно 36 мас.% соли трипторелина и приблизительно 64 мас.% PLGA состава приблизительно 85-15. В случае периода высвобождения продолжительностью приблизительно в 4 месяца такой микроимплантат, в частности, может содержать приблизительно 2,16 мг ацетата трипторелина и приблизительно 3,84 мг PLGA состава приблизительно 85-15.

Само собой разумеется, что специалист в соответствующей области может предпочесть использование и других полимеров или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или также смеси полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или применение других соотношений между солью трипторелина и PLGA; в данном случае для того, чтобы добиться получения желательного эффекта, будут подстраиваться молекулярная масса PLGA и масса микроимплантатов.

Поэтому предметом изобретения также является и способ лечения пациента, которому требуется регулярное введение аналога LHRH, при этом упомянутый способ состоит из инъектирования и имплантирования данному пациенту твердой композиции пролонгированного действия, соответствующей изобретению, либо при месячных дозах, обычно используемых для упомянутого аналога LHRH, либо при меньших дозах, которые делают возможными композиция и профиль ее применения.

В соответствии с размером полученной композиции лечащие врач или ветеринар для того, чтобы обеспечить ее введение, могут воспользоваться устройствами для инъектирования, такими как те, что описываются в заявке PCT WO 98/24504, или шприцами стандартного размера.

Термин «приблизительно» относится к интервалу в окрестности рассматриваемого значения. В соответствии с использованием в настоящей заявке «приблизительно X» обозначает интервал от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, а предпочтительно интервал от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. Если в более конкретном случае речь идет о температурных интервалах, то тогда «приблизительно Y°C» обозначает интервал от Y минус 10°C до Y плюс 10°C, а предпочтительно интервал от Y минус 5°C до Y плюс 5°C.

Если только не будет указано другого, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же самое значение, что и обычно понимаемое специалистом в соответствующей области, к которой относится данное изобретение. Подобным же образом, все публикации, патентные заявки, все патенты и все другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включаются в него для справки.

Следующие далее примеры представлены для того, чтобы проиллюстрировать вышеупомянутые методики, и они не должны никоим образом рассматриваться в качестве ограничения объема изобретения.

ПРИМЕРЫ

Общая методика получения композиций из примеров

Полимер или сополимер, с одной стороны, и ацетат трипторелина, с другой стороны, взвешивали, после этого их порошки перемешивали при использовании устройства Turbula T2C INS4586 (скорость вращения 42 об/мин) и преобразовывали (в результате сжатия или прессования) в гранулы, размер которых не превышал 1,4 или 1,5 мм (контроль обеспечивали, проводя просеивание). Уровень содержания воды, присутствующей в гранулах, в образце определяли, а после этого доводили до желательного значения в результате высушивания в вакууме при температуре

окружающей среды. Высушенные гранулы затем подвергали воздействию способа плавления-экструдирования при скорости 10 об/мин (экструдер Scamex 8/12 мм (Scamia)), в то время как температуру в ходе данного процесса выдерживали на уровне желательной температуры (для конкретного случая имплантатов, содержащих, по меньшей мере, 50% ацетата трипторелина).

После проведения химического анализа экструдат вручную разрезали на имплантаты, которые затем подвергали γ -облучению (25 кГр). После этого имплантаты были готовы к загрузке в устройства для инъектирования.

Пример 1:

Имплантат в количестве 5,9 мг с размерами 0,85 мм в диаметре и приблизительно 28 мм в длину и с содержанием 36 мас.% ацетата трипторелина (степень чистоты $\geq 98,5\%$) и 64 мас.% 85: 15 PLGA (Boehringer Ingelheim; индекс вязкости VI в гексафторизопропанол: $1,2 \text{ дл/г} \leq VI \leq 1,6 \text{ дл/г}$) получали в соответствии с общей методикой, описанной выше.

Пример 2:

Имплантат в количестве 6,01 мг с размерами 0,85 мм в диаметре и приблизительно 27 мм в длину и с содержанием 36 мас.% ацетата трипторелина (степень чистоты $\geq 97,5\%$) и 64 мас.% 85: 15 PLGA (Boehringer Ingelheim; индекс вязкости VI в гексафторизопропанол: $1,2 \text{ дл/г} \leq VI \leq 1,6 \text{ дл/г}$) получали в соответствии с общей методикой, описанной выше.

Пример 3:

Имплантат в количестве 7,5 мг с размерами 0,85 мм в диаметре и приблизительно 25 мм в длину и с содержанием 50 мас.% ацетата трипторелина (степень чистоты $\geq 98,5\%$) и 50 мас.% 85: 15 PLGA (Boehringer Ingelheim; индекс вязкости VI в гексафторизопропанол: $1,2 \text{ дл/г} \leq VI \leq 1,6 \text{ дл/г}$) получали в соответствии с общей методикой, описанной выше.

Пример 4:

Имплантат в количестве 16,2 мг с размерами 0,85 мм в диаметре и приблизительно 20 мм в длину и с содержанием 56 мас.% ацетата трипторелина (степень чистоты $\geq 98,5\%$) и 50 мас.% 75: 25 PLGA (индекс вязкости VI в гексафторизопропанол: $VI = 0,95 \text{ дл/г}$) получали в соответствии с общей методикой, описанной выше. Во время плавления-экструдирования температуру выдерживали на уровне 144-147°C.

Пример 5:

Имплантат в количестве 9,1 мг с размерами 0,85 мм в диаметре и приблизительно 22 мм в длину и с содержанием 65 мас.% ацетата трипторелина (степень чистоты $\geq 97,5\%$) и 35 мас.% 75: 25 PLGA (индекс вязкости VI в гексафторизопропанол: $VI = 0,95 \text{ дл/г}$) получали в соответствии с общей методикой, описанной выше. Во время плавления-экструдирования температуру выдерживали на уровне 144-147°C.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Имплантаты, соответствующие примеру 4, вводили при использовании внутримышечного способа применения, с одной стороны, собакам породы бигль (массой приблизительно 12 кг) в мышцу задней лапы, а, с другой стороны, людям. У собак анализ плазмы выявил то, что уровень трипторелина оставался постоянно большим 0,1 нг/мл в течение периода времени продолжительностью более 80 дней, в то время как измеренный уровень тестостерона оставался постоянно меньшим уровня кастрации (0,24 нг/л) в промежутке от 21-го до 113-го дня после введения имплантата; у людей уровень трипторелина оставался постоянно большим 0,03 нг/мл в течение

периода времени продолжительностью более 112 дней, в то время как измеренный уровень тестостерона оставался постоянно меньшим уровня кастрации (0,50 нг/л) в промежутке от 15-го до 105-го дня после введения имплантата.

5

Формула изобретения

1. Имплантат для парентерального введения, содержащий

а) ацетат трипторелина и

б) один или несколько эксципиентов, содержащих полимер или сополимер

10 молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или смесь сополимеров, при этом указанный имплантат содержит от 30 до 65 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу имплантата, и его получают по способу, включающему плавление смеси ацетата трипторелина и эксципиента или эксципиентов при температуре, поддерживаемой на уровне от 144 до 147°C во время плавления-экструдирования
15 ацетата трипторелина совместно с одним или несколькими эксципиентами, где смесь ацетата трипторелина и одного или нескольких эксципиентов высушивают перед плавлением-экструдированием таким образом, что уровень содержания воды в смеси не превышал 8 мас.%, при этом указанный имплантат высвобождает ацетат
20 трипторелина в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в одну неделю после введения имплантата пациенту парентеральным способом.

2. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что высвобождение ацетата трипторелина с эффективной дозой осуществляется в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в 14 дней.

25 3. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что высвобождение ацетата трипторелина с эффективной дозой осуществляется в течение периода времени продолжительностью, по меньшей мере, в 28 дней.

4. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что высвобождение ацетата трипторелина с эффективной дозой осуществляется в течение периода времени
30 продолжительностью, по меньшей мере, в 90 дней.

5. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что он содержит от 35 до 50 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу имплантата.

35 6. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что полимер или сополимер молочной кислоты и/или гликолевой кислоты или смесь полимеров и/или сополимеров молочной кислоты и/или гликолевой кислоты представляют собой сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты или смесь таких сополимеров.

40 7. Имплантат по п.6, отличающийся тем, что сополимер или сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты представляют собой сополимеры, содержащие от 50 до 85% элементарных звеньев, полученных из молочной кислоты, и от 15 до 50% элементарных звеньев, полученных из гликолевой кислоты.

45 8. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что он содержит более 35 мас.% ацетата трипторелина при расчете на общую массу композиции, и тем, что смесь ацетата трипторелина и одного или нескольких эксципиентов высушивают перед плавлением-экструдированием таким образом, что уровень содержания воды в смеси не превышал 4 мас.%.

50