



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012157244/15, 06.06.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.06.2010 GB 1009549.5

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2014 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2013(86) Заявка РСТ:
GB 2011/051057 (06.06.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/154724 (15.12.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**РБ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛИМИТЕД
(GB)**

(72) Автор(ы):

**НОРТОН Ричард Л. (US),
УОТКИНС Эндрю (US),
ЧЖОУ Минсин (US)**(54) **ЖИДКОТЕКУЧИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ БУПРЕНОРФИН**

(57) Формула изобретения

1. Жидкотекучая композиция для инъекций, включающая:

(a) как минимум один биоразрушаемый термопластичный полимер, который, по крайней мере, в значительной степени нерастворим в жидких средах организма;

(b) биосовместимую полярную апротонную органическую жидкость, в число которых входят амиды, сложные эфиры, карбонаты, лактамы, простые эфиры, сульфони́лы или любая их комбинация; которая имеет растворимость в водной среде или жидкой среде организма в пределах от нерастворимости до полной растворимости во всех соотношениях; и

(c) от 1 масс.% до 30 масс.% бупренорфина, его метаболита или пролекарства; где указанная композиция *in situ* превращается в твердый имплантат за счет контакта с водой, жидкой средой организма или другой водной средой.

2. Жидкотекучая композиция по п.1, где биоразрушаемый термопластичный полимер представляет собой полиэфир, образованный одной или несколькими гидроксикарбоновыми кислотами, или полиэфир, образованный комбинацией одного или нескольких диолов и одной или нескольких дикарбоновых кислот.

3. Жидкотекучая композиция по п.2, где полиэфир представляет собой полилактид, полигликолид, поликапролактон, полиортоэфир, их сополимер, их тройной сополимер или любую их комбинацию.

4. Жидкотекучая композиция по п.3, где полиэфир представляет собой 50/50, 55/45,

60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 или 95/5 поли(DL-лактид-гликолид), имеющий карбокси концевую группу, или представляет собой 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 или 95/5 поли(DL-лактид-гликолид) без карбокси концевой группы.

5. Жидкотекучая композиция по любому из пп.2-4, где биоразрушаемый термопластичный полиэфир присутствует в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 95 масс.% от массы жидкотекучей композиции, или в количестве от примерно 15 масс.% до примерно 70 масс.% от массы жидкотекучей композиции, или в количестве от примерно 25 масс.% до примерно 50 масс.% от массы жидкотекучей композиции.

6. Жидкотекучая композиция по любому из пп.2-4, где биоразрушаемый термопластичный полиэфир имеет среднюю молекулярную массу от примерно 5000 Дальтон до примерно 40000 Дальтон, или от примерно 10000 Дальтон до примерно 20000 Дальтон.

7. Жидкотекучая композиция по п.1, где биосовместимая полярная апротонная жидкость включает N-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, пропиленкарбонат, капролактан, триацетин, PEG или любую комбинацию перечисленных жидкостей.

8. Жидкотекучая композиция по п.1, где биосовместимая полярная апротонная жидкость присутствует в количестве от примерно 10 масс.% до примерно 90 масс.% от массы жидкотекучей композиции, или от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.% от массы жидкотекучей композиции.

9. Жидкотекучая композиция по п.1, где отношение масс бупренорфина, его метаболита или пролекарства, и биоразрушаемого термопластичного полимера(ов) находится в пределах от 0,01:1 до 2:1.

10. Жидкотекучая композиция по п.1, где бупренорфин, его метаболит или пролекарство присутствует в нейтральной форме свободного основания.

11. Жидкотекучая композиция по п.1, которая дополнительно включает один или несколько эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из биоразрушаемых термопластичных полимеров, пластификаторов и порообразователей.

12. Жидкотекучая композиция по п.1, которая имеет объем от примерно 0,10 мл до примерно 2,0 мл, предпочтительно от примерно 0,20 мл до примерно 1,0 мл.

13. Жидкотекучая композиция по п.1, которая предназначена для введения примерно один раз в месяц, или примерно один раз в три месяца, или примерно один раз в четыре месяца, или примерно один раз в шесть месяцев.

14. Способ получения жидкотекучей композиции для применения в качестве имплантата с регулируемым высвобождением, включающий стадию смешивания в любом порядке:

(а) биоразрушаемого термопластичного полимера, который, как минимум, в значительной степени нерастворим в водной среде или жидкой среде организма;

(б) биосовместимой полярной апротонной жидкости; и

(с) бупренорфина, его метаболита или пролекарства,

где смешивание проводят в течение достаточного периода времени, эффективного для получения жидкотекучей композиции для применения в качестве имплантата с регулируемым высвобождением.

15. Способ по п.14, где биоразрушаемый термопластичный полимер и биосовместимую полярную апротонную жидкость смешивают друг с другом с получением смеси, и эту смесь затем смешивают с бупренорфином, его метаболитом или пролекарством с образованием жидкотекучей композиции.

16. Биоразрушаемый имплантат, получаемый *in situ* в организме пациента в результате осуществления ряда стадий, включающих:

(а) введение композиции по п.1 в организм пациента с помощью инъекции; и

(b) предоставление биосовместимой полярной апротонной жидкости возможности диссипировать с образованием твердого биоразрушаемого имплантата.

17. Биоразрушаемый имплантат по п.16, где упомянутая композиция включает эффективное количество биоразрушаемого термопластичного полимера; эффективное количество биосовместимой полярной апротонной жидкости; а также эффективное количество бупренорфина, его метаболита или пролекарства, где твердый имплантат высвобождает эффективное количество бупренорфина, его метаболита или пролекарства в течение периода времени, пока твердый имплантат претерпевает биологическое разрушение в организме пациента.

18. Способ формирования биоразрушаемого имплантата *in situ* в организме живого пациента, включающий стадии:

(a) введения жидкотекучей композиции по п.1 в организм пациента с помощью инъекции; и

(b) предоставления возможности биосовместимой полярной апротонной жидкости диссипировать с получением твердого биоразрушаемого имплантата;

где твердый биоразрушаемый имплантат высвобождает эффективное количество бупренорфина, его метаболита или пролекарства в результате диффузии, эрозии или комбинации диффузии и эрозии в то время, пока имплантат претерпевает биологическое разрушение в организме пациента.

19. Набор, включающий:

(a) первый шприц, содержащий композицию, включающую биоразрушаемый термопластичный полимер, который, как минимум, в значительной степени, нерастворим в жидких средах организма, а также биосовместимую полярную апротонную жидкость; и

(b) второй шприц, включающий бупренорфин, его метаболит или пролекарство; где эти шприцы могут быть непосредственно соединены друг с другом.

20. Набор, включающий единственный шприц, содержащий композицию, включающую биоразрушаемый термопластичный полимер, который, по крайней мере, в значительной степени нерастворим в жидких средах организма, биосовместимую полярную апротонную жидкость, а также бупренорфин, его метаболит или пролекарство.

21. Способ лечения пациента, имеющего медицинское состояние, включающий введение пациенту эффективного количества бупренорфина, его метаболита или пролекарства в комбинации с, по крайней мере, в основном водонерастворимым термопластичным полимером и биосовместимой, полярной апротонной жидкостью, для получения биоразрушаемого имплантата.

22. Способ по п.21, где указанное медицинское состояние включает боль или опиоидную наркоманию, или их комбинацию.

23. Способ по п.21 или 22, где имплантат доставляет терапевтически эффективную дозу бупренорфина, его метаболита или пролекарства от примерно 0,1 до примерно 10 миллиграммов (мг), или от примерно 1 до примерно 5 миллиграммов (мг) в день.

24. Способ по п.21, где дозировка достигает терапевтически эффективного уровня бупренорфина, его метаболита или пролекарства, в течение примерно одного дня после введения имплантата; и где терапевтически эффективная доза бупренорфина, его метаболита или пролекарства доставляется в течение, как минимум, примерно 15 дней после введения имплантата, или в течение, как минимум, примерно 30 дней после введения имплантата, или в течение, как минимум, примерно 45 дней после введения имплантата, или в течение, как минимум, примерно 60 дней после введения имплантата.