

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 015793

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2011.12.30

(51) Int. Cl. **A61K 9/50** (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
200701956

(22) Дата подачи заявки
2006.03.10

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ И СВЯЗАННЫХ С НЕЙ СИМПТОМОВ И ИМПЛАНТ, ПРИМЕНЯЕМЫЙ В ЭТОМ СПОСОБЕ

(31) **60/660,930**

(56) Bevan J. S. Primary Medical Therapy for Acromegaly: An Open, Prospective, Multicenter Study of the Effects of Subcutaneous and Intramuscular Slow-Release Octreotide on Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, and Tumor Size 2002, vol. 87, pages 4554-4563, especially abstract and page 4555.

(32) **2005.03.11**

US-5614223

(33) **US**

US-6361797

(43) **2008.02.28**

(86) **PCT/US2006/008891**

(87) **WO 2006/099288 2006.09.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИНДЕВУС ФАРМАСЕУТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

Кузма Петр, Декер Стефани (US)

(74) Представитель:

**Виноградов С.Г., Дунай Д.М., Венско
А.Н. (BY)**

(57) В настоящем изобретении предлагаются способы лечения акромегалии и связанных с ней симптомов, снижения выработки гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 и лечения состояний, связанных карциноидными опухолями и ВИПомами, путем применения импланта для введения лекарственных форм октреотида с контролируемым высвобождением. Имплант содержит октреотид в свободной или солевой форме, обеспечивающей высвобождение эффективного количества октреотида в течение по меньшей мере приблизительно двух месяцев.

B1

015793

015793
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 60/660930, имеющей название "Лекарственные формы октреотида с контролируемым высвобождением", поданной 11 марта 2005 г., на которую в данном документе производится ссылка.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в основном относится к фармацевтическим композициям октреотида, которые могут быть использованы для лечения лиц, страдающих от гормональных нарушений. Настоящее изобретение предпочтительно сформулировано как лекарственные формы с контролируемым высвобождением.

Акромегалия является гормональным нарушением, возникающим в результате того, что панхипофизарная железа (гипофиз) выделяет избыточное количество гормона роста. Акромегалия чаще всего поражает взрослых людей среднего возраста и может привести к серьезному заболеванию и преждевременной смерти. При распознавании заболевания акромегалия поддается лечению, но ввиду ее медленного и нередко постепенного развития ее часто не удается правильно диагностировать.

Настоящее изобретение может быть использовано для лечения широкого диапазона гормональных нарушений, в том числе акромегалию и гигантизм. Один из ее наиболее часто проявляющихся симптомов заключается в аномальном росте рук и ног. Постепенно костные изменения приводят к изменению черт лица пациента: надбровные дуги и нижняя челюсть выступают вперед, разрастается носовая кость и увеличивается расстояние между зубами. Чрезмерный рост костной и хрящевой ткани нередко приводит к артриту. При утолщении тканей может произойти ущемление нервов, что приводит к синдрому карпального канала, характеризующемуся онемением и слабостью рук. Дополнительные синдромы акромегалии включают толстую грубую и жирную кожу; папилломы; увеличенные губы, нос и язык; понижение тембра голоса ввиду увеличенных пазух и голосовых связок; храп ввиду обструкции верхних дыхательных путей; чрезмерная потливость и запах кожи; усталость и слабость; головные боли; ослабление зрения; нарушение менструального цикла и в некоторых случаях выделения из сосков груди у женщин; и импотенция у мужчин. Может произойти увеличение органов тела, включая печень, селезенку, почки и сердце.

Наиболее серьезными последствиями для здоровья человека в результате заболевания акромегалией являются сахарный диабет, гипертензия и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты, страдающие акромегалией, также подвержены повышенному риску появления полипов толстой кишки, что может привести к развитию рака.

При возникновении в детском возрасте опухолей, вырабатывающих гормон роста, возникающее в результате этого заболевание называется скорее гигантизмом, чем акромегалией. Сращение пластиночек роста длинных трубчатых костей происходит после наступления половой зрелости, в результате чего предотвращается увеличение роста у взрослых при выработке избытка гормона роста. Длительное воздействие избыточного количества гормона роста до сращения пластиночек роста вызывает ускоренный рост длинных трубчатых костей и увеличение роста.

Акромегалию вызывает длительная выработка избыточного количества гормона роста панхипофизарной железой. Гипофиз представляет собой небольшую железу у основания мозга, вырабатывающую несколько важных гормонов, регулирующих функции организма, такие как рост и развитие, репродуктивность и метаболизм. Гормон роста является частью каскада гормонов, который, как подразумевает его название, регулирует физический рост тела человека. Указанный каскад начинается в части мозга, называемой гипоталамусом, вырабатывающим гормоны, которые регулируют функцию гипофиза. Один из этих гормонов, а именно, гормон, высвобождающий гормон роста, стимулирует выработку гормона роста панхипофизарной железой. Другой гипоталамический гормон - соматостатин - ингибирует выработку и высвобождение гормона роста. Выделение гормона роста гипофизом в кровоток вызывает выработку другого гормона, называемого инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1), в печени. Инсулиноподобный фактор роста 1 является фактором, фактически вызывающим рост костей и других тканей организма. В свою очередь, инсулиноподобный фактор роста 1 подает сигнал гипофизу сократить выработку гормона роста. Уровни гормона, высвобождающего гормон роста, соматостатина, гормона роста и инсулиноподобного фактора 1 в организме человека жестко регулируются друг другом, а также сном, упражнениями, стрессом, приемом пищи и уровнями сахара в крови. Если гипофиз продолжает вырабатывать гормон роста независимо от нормальных регулирующих механизмов, уровень инсулиноподобного фактора 1 продолжает повышаться, приводя к костному росту и увеличению органов. Избыток гормона роста также вызывает изменения в сахарном и липидном обмене и может вызвать диабет.

Более чем у 90% пациентов, страдающих от акромегалии, выработка избыточного количества гормона роста вызвана доброкачественной опухолью панхипофизарной железы, называемой аденомой. Указанные опухоли вырабатывают избыточное количество гормона роста, и по мере своего разрастания они сжимают окружающие их ткани мозга, такие как зрительные нервы. Такое разрастание опухоли вызывает головные боли и нарушение зрения, которые нередко являются симптомами акромегалии. Кроме того, сжатие окружающей нормальной гипофизной ткани может привести к изменению выработки других

гормонов, тем самым приводя к изменению менструального цикла и выделению из сосков груди у женщин и к импотенции у мужчин.

У ряда пациентов акромегалия вызвана не гипофизными опухолями, а опухолями поджелудочной железы, легких и надпочечных желез. Такие опухоли также приводят в выработке избыточного количества гормона роста, либо ввиду того, что они сами вырабатывают гормон роста, либо, что встречается несколько чаще, либо ввиду того, что они вырабатывают гормон, высвобождающий гормон роста, т.е. гормон, стимулирующий выработку гормона роста гипофизом. У указанных пациентов можно провести измерение избытка гормона, высвобождающего гормон роста, в крови, которое позволяет определить, что акромегалия не вызвана нарушением функционирования гипофиза. При удалении указанных негипофизных опухолей хирургическим путем уровни гормона роста падают, и симптомы акромегалии улучшаются.

Схемы лечения включают снижение выработки гормона роста до нормальных уровней с целью снижения давления, которое оказывает растущая гипофизная опухоль на окружающее ее участки мозга, сохранения нормальной гипофизной функции и изменения или улучшения симптомов акромегалии. В настоящее время варианты лечения включают хирургическое удаление опухоли, лекарственную терапию и лучевую терапию гипофиза.

Краткое изложение существа изобретения

Октреотид является одним из лекарственных препаратов, используемых для лечения акромегалии. Октреотид вызывает фармакологическое действие аналогичное действию естественного гормона соматостатина. Октреотид снижает уровни гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, а также глюкагонов и инсулина. Октреотид также подавляет реакцию лутеинизирующего гормона на гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH), снижает висцеральный кровоток и ингибирует высвобождение серотонина, гастроина, вазоактивного пептида кишечника, секретина, мотилина и панкреатического полипептида. У многих пациентов уровни гормона роста снижаются в течение одного часа, и головные боли пропадают в течение нескольких минут после инъекционного введения октреотида. В ряде исследований было продемонстрировано, что октреотид является эффективным для долгосрочного лечения. Октреотид также с успехом применялся для лечения пациентов, страдающих от акромегалии, вызванной непитuitарными опухолями. У некоторых пациентов, страдающих акромегалией, уже болеющих сахарным диабетом, октреотид может снизить потребность в инсулине и улучшить регулирование содержания сахара в крови.

В настоящее время октреотид выпускают в виде Sandostatin LA® Depot, который при восстановлении представляет собой суспензию микросфер, содержащих ацетат октреотида. Sandostatin LA® Depot является единственным лекарственным препаратом, показанным для долгосрочной поддерживающей терапии пациентов, страдающих акромегалией. Препарат также показан для долгосрочного лечения тяжелой диареи и эпизодов приливов, связанных с метастатическими карциноидными опухолями, и профузной водной диареи, связанной с ВИП-секретирующими опухолями. Sandostatin LA® Depot вводят путем внутримышечной инъекции каждые четыре недели после периода титрации. Ацетат октреотида также выпускался в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением - инъекционного раствора Sandostatin®, который необходимо было вводить инъекционно три раза в день.

Настоящее изобретение предусматривает создание терапевтически активного количества октреотида, высвобождаемого в течение длительного периода времени, предпочтительно, по меньшей мере, в течение приблизительно двух месяцев, более предпочтительно, приблизительно в течение шести месяцев и до приблизительно двух лет. Настоящее изобретение также предусматривает создание композиций, обеспечивающих контролируемое высвобождение октреотида в течение, по меньшей мере, приблизительно двух месяцев, более предпочтительно, приблизительно в течение шести месяцев и до приблизительно двух лет.

Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, включающей октреотид или соли, его пролекарства или производные, которые могут быть использованы для эффективного лечения различных заболеваний и состояний, включающих без ограничения акромегалию, сахарный диабет, тяжелую диарею и эпизоды приливов, связанные с карциноидными опухолями, и водную диарею, связанную с ВИПомами.

В одном примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание композиции, включающей гидрогель и октреотид. Октреотид может присутствовать в виде свободного основания, соли или комплексной формы. Композиция в состоянии обеспечить при ее введении пациенту требуемый фармакокинетический профиль октреотида в отношении состояния, подвергаемого лечению.

В другом примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание фармацевтической композиции, содержащей октреотид для имплантации пациенту. В одном примере осуществления изобретения имплантируемая композиция может дополнительно включать гидрогель, обеспечивающий постоянное, предварительно заданное и контролируемое высвобождение октреотида при подкожной имплантации пациенту. Гидрогели предпочтительно включают полимеры на основе метакрилата и полимеры на основе полиуретана.

В дополнительном примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание стабильно фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество октреотида в импланте, обеспечивающем фармакокинетический профиль октреотида для пациента и обладающем требуемым показателем C_{ss} в течение длительного периода времени. Композицию можно использовать для достижения и (или) поддержания терапевтически эффективного уровня октреотида у пациента. Предпочтительно высвобождение октреотида в динамике по времени происходит таким образом, чтобы терапевтически эффективный уровень октреотида у пациента мог быть достигнут в течение по меньшей мере приблизительно двух месяцев, и более предпочтительно в течение приблизительно шести месяцев или более длительного периода. В более предпочтительном примере осуществления изобретения предотвращаются нежелательные выбросы или пики при высвобождении октреотида. В предпочтительных примерах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит октреотид, более предпочтительно, ацетат октреотида, содержащийся в гидрогеле. В другом предпочтительном примере осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит октреотид, более предпочтительно ацетат октреотида, содержащийся в полимерах на основе полиуретана и полимерах на основе метакрилата. Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением также может включать один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

В другом примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание имплантируемой лекарственной формы композиции со стабильным, контролируемым высвобождением, включающей фармацевтически эффективное количество октреотида, содержащегося в полимерном резервуаре, обеспечивающем фармакокинетический профиль высвобождения октреотида в плазме крови пациента в течение периода времени по меньшей мере приблизительно два месяца, и более предпочтительно в течение приблизительно шести месяцев или более длительного периода.

Предпочтительно, чтобы имплантируемая лекарственная форма композиции представляла собой имплант, образованный путем полимеризации гидрофильных мономеров в соответствии с настоящим изобретением. В предпочтительных примерах осуществления настоящего изобретения имплантируемая лекарственная форма включает гидрофильный имплант терапевтически эффективного количества октреотида, например, ацетата октреотида, содержащегося в гидрофильном сополимере, таком как 2-гидроксиэтилметакрилат и гидроксипропилметакрилат. Форма импланта в соответствии с настоящим изобретением может также включать один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. В дополнительном примере осуществления изобретения имплантируемая лекарственная форма композиции представляет собой имплант, выполненный из полимеров на основе полиуретана.

Лекарственные формы октреотида в соответствии с настоящим изобретением придают химическую и физическую стабильность композиции, обеспечивая при этом профиль контролируемого высвобождения. Такая повышенная стабильность в наибольшей степени наблюдается в композициях и лекарственных формах в соответствии с настоящим изобретением, в которых стабильность октреотида достигается при одновременном сохранении требуемого профиля контролируемого высвобождением. В частности, имплантируемые лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением характеризуются повышенной стойкостью к влагопоглощению, обеспечивая при этом профиль высвобождения октреотида, позволяющий достичь терапевтически эффективной концентрации октреотида в течение длительного периода времени, предпочтительно в течение, по меньшей мере, двух месяцев, более предпочтительно, в течение приблизительно шести месяцев и в течение приблизительно до двух лет.

В одном примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание лекарственной формы с контролируемым высвобождением, содержащей октреотид, обеспечивающий средний показатель C_{ss} *in vivo* октреотида в организме пациента от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 9 нг/мл, и более предпочтительно от приблизительно 1 нг/мл до приблизительно 2 нг/мл. В одном примере осуществления изобретения лекарственная доза содержит от приблизительно 20 до приблизительно 150 мг октреотида, более предпочтительно, от приблизительно 40 до приблизительно 90 мг октреотида. Лекарственная форма может быть выбрана из импланта, насоса или иного аналогичного устройства контролируемого высвобождения. В предпочтительных примерах осуществления изобретения лекарственная доза высвобождает терапевтически эффективное количество октреотида в течение периода времени от приблизительно двух месяцев до приблизительно двух лет, более предпочтительно от приблизительно шести месяцев до приблизительно одного года и, наиболее предпочтительно, в течение приблизительно шести месяцев.

В дополнительном примере осуществления изобретения лекарственная форма октреотида с контролируемым высвобождением может включать гидрофильный сополимер. Предпочтительный гидрофильный сополимер включает 2-гидроксиэтилметакрилат и гидроксипропилметакрилат. В одном примере осуществления настоящего изобретения сополимер содержит приблизительно 20% 2-гидроксиэтилметакрилата и приблизительно 80% гидроксипропилметакрилата. Лекарственная форма может дополнительно содержать стеарат магния. В другом примере осуществления изобретения лекарственная форма может дополнительно содержать гидроксипропилцеллюозу.

В другом примере осуществления настоящего изобретения лекарственная форма октреотида с контролируемым высвобождением может содержать полимер на основе полиуретана.

В другом примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание способа лечения пациента, включающего введение лекарственной формы октреотид с контролируемым высвобождением. Еще в одном предпочтительном примере осуществления настоящего изобретения лекарственная форма с контролируемым высвобождением поддерживает средний показатель C_{ss} in vivo октреотида в организме пациента, который нуждается в нем, от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 9 нг/мл.

В другом примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание способа лечения акромегалии или связанных с акромегалией симптомов, включающего введение лекарственной формы октреотида с контролируемым высвобождением. Предпочтительно, чтобы лекарственная форма с контролируемым высвобождением обеспечивала сохранение среднего C_{max} октреотида на уровне от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 4 нг/мл в течение продолжительного периода времени. Продолжительный период времени предпочтительно составляет от приблизительно двух месяцев до приблизительно двух лет, более предпочтительно, приблизительно шесть месяцев.

В дополнительном примере осуществления изобретения предусматривается создание способа лечения акромегалии или связанных с акромегалией симптомов, включающего введение, по меньшей мере, одного гидрогелевого импланта, содержащего от приблизительно 40 до приблизительно 90 мг октреотида, более предпочтительно, приблизительно 50 мг, и наиболее предпочтительно, приблизительно 83 мг. В соответствии с некоторыми способами может быть введен один гидрогелевый имплант, в то время как в соответствии с другими способами может быть введено два гидрогелевых импланта или более. Гидрогелевый (-е) имплант (-ы) могут вводить от приблизительно одного раза в два месяца до приблизительно одного раза в два года, предпочтительно приблизительно каждые шесть месяцев.

В предпочтительном примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание терапевтической композиции, содержащей гидрофильный сополимер и октреотид. В одном примере осуществления настоящего изобретения октреотид может высвобождаться со скоростью, обеспечивающей поддержание показателя C_{ss} в пределах от приблизительно 0,1 нг/мл до 9 нг/мл в течение по меньшей мере двух месяцев, приблизительно двадцати четырех месяцев. В одном примере осуществления гидрофильный сополимер содержит смесь этиленненасыщенного гидрофильного мономера А и этиленненасыщенного гидрофильного мономера В. Одним предпочтительным мономером А является 2-гидроксиэтилметакрилат. В одном примере осуществления настоящего изобретения гидрофильный сополимер может содержать от приблизительно 15 до 70%, более предпочтительно приблизительно 20% гидрофильного сополимера. Одним предпочтительным мономером В является гидроксипропилметакрилат. В одном примере осуществления настоящего изобретения гидрофильный сополимер может содержать приблизительно 80% гидрофильного сополимера. Такие терапевтические композиции в состоянии высвобождаться со скоростью, обеспечивающей поддержание C_{ss} октреотида в пределах приблизительно от 1 до 2 нг/мл в течение периода времени от по меньшей мере двух месяцев до приблизительно двадцати четырех месяцев.

В дополнительном примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание имплантируемого устройства доставки лекарственного препарата, содержащего октреотид, в котором указанное устройство обеспечивает доставку терапевтически эффективного количества октреотида в течение периода от, по меньшей мере, двух месяцев до приблизительно двадцати четырех месяцев. В одном примере осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективное количество октреотида составляет приблизительно от 20 до 800 мкг в сутки. В другом примере осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективное количество октреотида составляет приблизительно от 30 до приблизительно 300 мкг в сутки.

В другом примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание лекарственной формы с контролируемым высвобождением, содержащей октреотид для имплантации, при этом лекарственная форма включает октреотид в гидрофильном полимере, обеспечивающим высвобождение октреотида со скоростью приблизительно от 30 до 250 мкг в сутки, более предпочтительно со средней скоростью приблизительно 100 мкг в сутки in vitro в течение приблизительно шести месяцев in vitro.

Лекарственная форма с контролируемым высвобождением, содержащая октреотид для имплантации, при этом лекарственная форма включает октреотид в гидрофильном полимере, обеспечивающем высвобождение in vitro: не более приблизительно 20% октреотида из лекарственной формы после приблизительно 6 недель и приблизительно 60% октреотида из лекарственной формы после приблизительно шести месяцев.

В другом примере осуществления настоящего изобретения предусматривается создание импланта, содержащего октреотид, гидроксиэтилметакрилат и гидроксипропилметакрилат. Имплант может дополнительно включать фармацевтически приемлемые наполнители, в том числе, например, гидроксипропилцеллюлозу и (или) стеарат магния.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы при лечении состояния у пациента, при этом предусматривается достижение терапевтически эффективной концентрации октреотида у пациента, нуждающегося в нем. Композиции могут быть использованы для повышения уровня и (или) поддержания терапевтически эффективной концентрации октреотида у пациентов путем

введения, предпочтительно путем имплантации, композиции через приблизительно каждые шесть месяцев. Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены таким образом, чтобы предотвращалось возникновение сильных пиков при начальном высвобождении октреотида. Композиции в соответствии с настоящим изобретением при их введении пациенту, нуждающемуся в них, обеспечивают лечение гормональных заболеваний, характеризующихся повышенными уровнями гормона роста или инсулиноподобного фактора роста-1. Кроме того, композиции в соответствии с настоящим изобретением при их введении пациенту, нуждающемуся в них, обеспечивают лечение симптомов, связанных с карциноидными опухолями и ВИПомами. Предпочтительно, чтобы композиции представляли собой стабильный имплант с контролируемым высвобождением, содержащий терапевтически эффективное количество октреотида в гидрогеле, предпочтительно в полимерах на основе метакрилата или полиуретана, благодаря чему обеспечивалось бы поддержание терапевтически, эффективного уровня октреотида в плазме крови пациента в течение периода по меньшей мере приблизительно 2-х месяцев, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 6 месяцев и более предпочтительно приблизительно 12 месяцев и вплоть до двух лет.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - график, иллюстрирующий линейную зависимость между равновесной влажностью и весовым процентным содержанием звеньев гидроксипропилметакрилата в сшитых гидроксистилметакрилатных/гидроксипропилметакрилатных полимерах при их максимальном состоянии гидратации.

Фиг. 2 - график, иллюстрирующий высвобождение октреотида из имплантированной лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 3 - график, иллюстрирующий высвобождение октреотида из имплантированной лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 4 - график, иллюстрирующий высвобождение октреотида из шести различных имплантированных лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 5 - график, иллюстрирующий высвобождение октреотида из различных имплантированных лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 6 - график, иллюстрирующий уровень октреотида и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке у здоровых собак, которым была имплантирована лекарственная форма октреотида в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 7 - график, иллюстрирующий уровень октреотида и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке в группе из 3-х здоровых собак, которым была имплантирована одна лекарственная форма октреотида в соответствии с настоящим изобретением в течение шести месяцев.

Фиг. 8 - график, иллюстрирующий уровень октреотида и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке в группе из 3-х здоровых собак, которым были имплантированы две лекарственные формы октреотида в соответствии с настоящим изобретением в течение шести месяцев.

Фиг. 9А и 9В - графики, иллюстрирующие уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке и процентное изменение у одиннадцати пациентов с акромегалией в течение шести месяцев, которым была имплантирована лекарственная форма октреотида в соответствии с настоящим изобретением соответственно.

Фиг. 10 - график, иллюстрирующий уровень октреотида в сыворотке у одиннадцати пациентов с акромегалией в течение шести месяцев, которым была имплантирована лекарственная форма октреотида в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 11 - график, иллюстрирующий уровень октреотида в сыворотке у двух собак в течение шести месяцев, которым была имплантирована лекарственная форма октреотида в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 12 - график, иллюстрирующий уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке у двух собак в течение шести месяцев, которым была имплантирована лекарственная форма октреотида в соответствии с настоящим изобретением.

Подробное описание изобретения

До приведения описания настоящих композиций и способов специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что настоящее изобретение не ограничено описанными конкретными молекулами, композициями, методологиями или протоколами, т.к. они могут варьироваться. Специалистам в данной области техники должно быть также очевидно, что используемая в описании терминология предназначена для целей описания исключительно конкретных вариантов или примеров осуществления и не ограничивает объем настоящего изобретения, который будет ограничен только прилагаемой формулой. Используемые в настоящем описании термины имеют значения, признанные специалистами в данной области техники и известные им, тем не менее, в целях удобства и завершенности ниже приведены конкретные термины и их значения.

Следует также отметить, что в соответствии с использованием в настоящем контексте и в прилагаемой формуле формы единственного числа "a", "an", и "the" включают ссылки на множественное число, если иное однозначно не указано в контексте. Все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют одно и то же значение, повсеместно понимаемое специалистами в данной

области техники, если не определено иное. Несмотря на то, что в практике или тестировании примеров осуществления настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем контексте способам и материалам, ниже приведено описание предпочтительных способов, устройств и материалов. Все публикации, упомянутые в настоящем контексте, инкорпорированы путем ссылки в той степени, в какой они обеспечивают достаточное раскрытие настоящего изобретения. Ничто в настоящем описании не истолковывается как допущение того, что изобретение не дает право датировать задним числом такое раскрытие в силу предшествующего изобретения.

Для целей настоящего описания термин "приблизительно" означает плюс или минус 10% числового значения числа, с которым оно используется. Например, приблизительно 50% означает в пределах 45-55%.

Термин "лекарственная форма с контролируемым высвобождением" относится к лекарственной форме, предназначеннной для постоянного высвобождения предварительно заданного, терапевтически эффективного количества лекарственного препарата или иного активного вещества, например, полипептида, либо синтетического соединения в течение продолжительного периода времени, в результате чего сокращается число курсов лечения, необходимых для достижения требуемого терапевтического эффекта. Что касается настоящего изобретения, лекарственная форма с контролируемым высвобождением позволяет сократить число курсов лечения, необходимых для достижения требуемого эффекта в плане снижения уровней гормона роста или уровней инсулиноподобного фактора роста-1, либо в плане улучшения симптомов, связанных с акромегалией, включая, но не ограничиваясь аномальным ростом. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением в соответствии с настоящим изобретением позволяют достичь требуемого фармакокинетического профиля у пациента, предпочтительно, чтобы высвобождение активного вещества началось в основном немедленно после его размещения в среде доставки, за которым последует постоянное, замедленное высвобождение активного вещества предпочтительно нулевого порядка или почти нулевого порядка.

Термины "пациент" и "субъект" означают всех животных, в том числе человека. Примеры пациентов или субъектов включают людей, коров, собак, котов, коз, овец и свиней.

Для целей настоящего описания термин "фармакологически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства" относится к карбоксилатным солям, аминокислотным солям присоединения, сложным эфирам, амидам и пролекарствам соединений в соответствии с настоящим изобретением, которые в рамках объема обоснованного медицинского заключения являются приемлемыми для использования при контакте с тканями пациентов, не вызывая неспецифическую токсичность, раздражение, аллергическую реакцию и т.д., соответствуют целесообразному отношению выгоды/риска и являются эффективными для их целевого использования, и, где возможно, также к цвиттер-ионным формам соединений изобретения.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, быстро трансформируемым *in vivo* для получения исходных соединений вышеприведенной формулы, например, путем гидролиза в крови. Подробное изложение содержится в работе T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых инкорпорированы в настоящее описание путем отсылки.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать как в несольватированных, так и сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.д. В целом, сольватированные формы рассматриваются как эквивалентные несольватированным формам в целях настоящего изобретения.

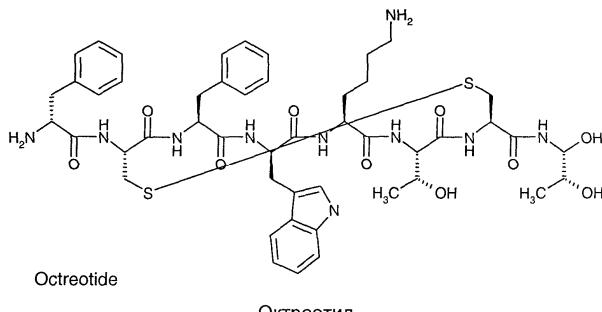
Термин "соли" относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения кислот соединений в соответствии с настоящим изобретением. Указанные соли могут быть приготовлены *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений, либо путем отдельного проведения реакции очищенного соединения в его форме свободного основания с приемлемой органической или неорганической кислотой и путем выделения образовавшейся в результате такой реакции соли. Репрезентативные соли включают ацетатную, гидробромидную, гидрохлоридную, сульфатную, бисульфатную, нитратную, ацетатную, оксалатную, валератную, олеатную, пальмитатную, стеаратную, лауратную, боратную, бензоатную, лактатную, фосфатную, тозелатную, цитратную, малеатную, фумаратную, сукцинатную, тарtrатную, нафтилатмезилатную, глюкогептонатную, лактобионатную, лаурилсульфонатную соли и т.д. Указанные соли могут включать катионы, основанные на щелочных или щелочно-земельных металлах, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т.д., а также нетоксичные аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, trimetilamin, триэтиламин, этиламин и т.д. (См., например, S.M. Barge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19, которая инкорпорирована в настоящее описание путем отсылки).

Термин "лечение" относится к введению лекарства или к выполнению медицинских процедур по отношению к пациенту либо в целях профилактики (предотвращения), либо лечения физического недос-

татка или заболевания в том случае, когда пациент поражен болезнью.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для уменьшения, предотвращения или улучшения симптомов, связанных с медицинским состоянием. В контексте гормональной терапии он также может означать нормализацию функций организма или уровней гормона при заболевании или расстройствах. Например, терапевтически эффективное количество лекарственной формы октреотида с контролируемым высвобождением является предварительно заданное количество, рассчитанное с целью достижения требуемого эффекта, например, эффективного снижения у пациента уровней гормона роста или инсулиноподобного фактора роста-1.

Октреотид является октапептидом со следующей аминокислотной последовательностью: L-цистайнамид, D-фенилаланил-L-цистеинил-L-фенилаланил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил], циклический (2 → 7)-дисульфид; [R-(R*,R*)]. Структура октреотида приведена ниже.



Химическая формула - C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀ S₂, и его молекулярный вес составляет 1019,3 Da. Октреотид относится к терапевтической категории средств, угнетающих желудочную секрецию. Октреотид в соответствии с настоящим изобретением может существовать, например, в свободной форме, в форме соли или в форме его комплексов. Кислотные соли присоединения могут быть образованы, например, органическими кислотами, полимерными кислотами или неорганическими кислотами. Кислотные соли присоединения включают, например, гидрохлорид и ацетаты. Комплексы, например, образованы из октреотида при добавлении неорганических веществ, например, неорганических солей или гидроксидов, таких как Ca- и Zn- соли и(или) при добавлении полимерных органических веществ. Ацетатная соль является предпочтительной солью для лекарственной формы настоящего изобретения.

В примерах осуществления настоящего изобретения предусматривается создание устройства доставки лекарственного препарата, которое позволяет достичь следующих целей: контролируемая скорость высвобождения (скорость высвобождения нулевого порядка) с целью максимизации терапевтического эффекта и минимизации нежелательных побочных эффектов; простой способ удаления устройства при необходимости для завершения лечения; повышение биодоступности при меньших вариациях абсорбции и при отсутствии пресистемного метаболизма.

Одной особенностью настоящего изобретения является фармацевтическая композиция с контролируемым высвобождением, содержащая ацетат октреотида в гидрогелевом устройстве контролируемого высвобождения. При введении пациенту композиция в соответствии с настоящим изобретением позволяет обеспечить профиль высвобождения октреотида в течение времени, превышающем по меньшей мере 2 месяца, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или более, вплоть до приблизительно двух лет. Октреотид предпочтительно содержится в гидрогеле, и лекарственная форма высвобождает терапевтически эффективное количество октреотида в течение продолжительного периода времени. В предпочтительных примерах осуществления настоящего изобретения гидрогель содержит полимер, выбранный из полимеров на основе метакрилата, полимеров на основе полиуретана или их сочетаний. Терапевтически эффективное количество является количеством октреотида, предпочтительно ацетата октреотида, которое при введении пациенту или субъекту улучшает симптом акромегалии. В предпочтительном примере осуществления изобретения лекарственная форма может дополнительно включать фармацевтически приемлемые наполнители.

При введении композиций в соответствии с настоящим изобретением пациенту концентрация октреотида в плазме пациента в динамике по времени (профиль высвобождения) может поддерживаться в течение периода времени по меньшей мере 2 месяцев, предпочтительно приблизительно 6 месяцев и до приблизительно двух лет. Композиции могут обеспечить среднюю концентрацию октреотида в плазме при стационарном состоянии в организме пациента в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 9 нг/мл, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 2 нг/мл и более предпочтительно от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,6 нг/мл. Стационарное состояние представляет собой момент, в который количество введенного лекарственного средства в течение интервала между приемами лекарственного средства равно количеству лекарственного средства, выведенного в течение этого же интервала.

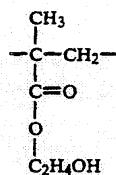
Гидрогель может представлять собой однородный гомополимер или сополимер, имеющий предварительно заданное значение равновесной влажности, образованный путем полимеризации смеси этилен-

ненасыщенного мономера А и этиленненасыщенного мономера В, например 2-гидроксиэтилметакрилат и гидроксипропилметакрилат. Предварительно заданная равновесная влажность может быть рассчитана путем определения значений равновесной влажности гидрогелевого гомополимера гидрофильного мономера А (гомополимера А) и гидрогелевого гомополимера гидрофильного мономера В (гомополимер В); путем определения зависимости значений равновесной влажности гомогенных сополимеров АВ от химической композиции указанных сополимеров АВ; путем выбора целевого значения равновесной влажности и определения химического состава сополимера АВ, имеющего целевое значение равновесной влажности; путем формирования полимеризуемой смеси мономера А и мономера В в количествах, достаточных для получения сополимера АВ, имеющего целевое значение равновесной влажности; и путем воздействия на реакцию полимеризации для получения сополимера АВ, характеризующегося целевым значением равновесной влажности.

Под выражениями "сополимер АВ" или "сополимер АВ" состоит в основном из звеньев мономера А и звеньев мономера В" подразумевается, что аддитивная сополимеризация мономера А и мономера была осуществлена путем полимеризуемой этиленовой связи указанных мономеров. В качестве иллюстрации, если мономер А является 2-гидроксиэтилметакрилатом и мономер В - N-метилакриламидом, сополимер АВ содержит повторяющиеся звенья мономера А и повторяющиеся звенья мономера В.

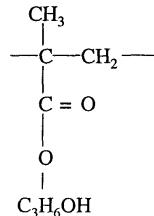
Если в контексте не указано иное, термин "сополимер" включает полимеры, полученные путем полимеризации смеси по меньшей мере двух этиленненасыщенных мономеров.

Под термином "звено (звенья) гидроксиэтилметакрилата" понимается структура



повторяющаяся в полимере, полученном путем полимеризации гидрофильного материала, содержащего 2-гидроксиэтилметакрилат ("гидроксиэтилметакрилат").

Под термином "звено (звенья) гидроксипропилметакрилата" понимается структура



полученная путем полимеризации гидрофильного материала, содержащего гидроксипропилметакрилат ("гидроксипропилметакрилат").

Жидкий полимеризуемый материал, используемый в гидрофильных продуктах, включает широкое разнообразие полимеризуемых гидрофильных, этиленненасыщенных соединений, в частности гидрофильные мономеры, такие какmonoэфиры акриловой кислоты или метакриловой кислоты с полигидрокисоединением, имеющим эстерифицируемую гидроксильную группу и по меньшей мере одну дополнительную гидроксильную группу, такую как моноалкиленовые и полиалкиленовые полиолы метакриловой и акриловой кислоты, например, 2-гидроксиэтилметакрилат и акрилат, диэтиленгликоль метакрилат и акрилат, пропиленгликоль метакрилат и акрилат, дипропиленгликоль метакрилат и акрилат, глицерил метакрилат и акрилат, глицерил метакрилат и акрилат и т.д.; 2-алкенамиды, например, акриламид, метакриламид и т.д.; N-алкил и N,N-диалкил замещенные акриламиды и метакриламиды, такие как N-метилметакриламид, N,N-диметилметакриламид и т.д.; N-винилпирролидон; алкил замещенные N-винилпирролидоны, например, метил замещенный N-винилпирролидон; N-винилкапролактам; алкил замещенный N-винилкапролактам, например, N-винил-2-метилкапролактам, N-винил-S⁺-диметилкапролактам и т.д. В указанных лекарственных формах также могут быть полезными акриловая и метакриловая кислота.

Смеси гидрофильных мономеров используют в реакции полимеризации. Тип и пропорцию мономеров выбирают таким образом, чтобы получить гомогенный полимер, предпочтительно сшитый гомогенным полимером, который при гидратации обладает требуемым значением равновесной влажности для целевого предназначения или использования. Указанное значение может быть предварительно задано путем приготовления ряда сополимеров, используя различные соотношения мономеров, например, смесей гидроксиэтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата в различных соотношениях, устанавливая значения равновесной влажности сополимеров и составляя график зависимости % звеньев гидроксипропилметакрилата (или % гидроксиэтилметакрилата) в сополимерах гидроксипропилметакрилата/гидроксиэтилметакрилата от процентного отношения по весу равновесной влажности сополимеров (см. фиг. 1).

В одном примере осуществления настоящего изобретения гидрофильный имплант, такой как ксерогель, эффективно абсорбирует воду. В гидратном состоянии он называется гидрогелем. В любой форме он является биосовместимым с организмом хозяина, не токсичным по отношению к нему и небиодеградируемым. Он, несомненно, является водонабухаемым и водонерастворимым. Когда гидрогель достигает максимального уровня гидратации, влагосодержание гидрогеля называется "равновесной влажностью".

Процентное влагосодержание гидрогеля (любое состояние гидратации) определяется следующим образом:

$$\frac{\text{Вес гидрогеля} - \text{вес сухого полимера (ксерогель)}}{\text{вес гидрогеля}} \times 100$$

В ряде случаев полимеризация определенных гидрофильных мономерных смесей может привести к образованию гомогенных гидрофильных сополимеров, являющихся растворимыми в различной степени в водной среде. В таких случаях небольшое количество, например до 3% сополимеризуемого полиэтиленненасыщенного сшивающего агента может быть включено в мономерную смесь с целью получения гомогенных сшитых сополимеров, являющихся водонерастворимыми, а также водонабухающими. Слабо сшитый гомополимер гидроксизтилметакрилата имеет значение равновесной влажности приблизительно 38%. Сшитые сополимеры гидроксизтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата имеют значения равновесной влажности менее 38%. С другой стороны, сшитые сополимеры гидроксизтилметакрилата и акриламида имеют значения равновесной влажности приблизительно 38% отношения веса к объему, например, до приблизительно 75 весовых процентов и выше. Таким образом, в зависимости от эффективной скорости элюирования активного соединения, например, лекарственного препарата, которая требуется от системы доставки гидрогеля для конкретного применения, специалисты в данной области техники, следуя раскрываемым в данном описании идеям, могут изготовить для специального применения гидрогелевые мембранные сополимеры, которые обеспечивают элюирование лекарственного средства при требуемой скорости. Предпочтительные сополимеры содержат от приблизительно 15 до приблизительно 70 вес.% звеньев гидроксизтилметакрилата и от приблизительно 85 до 30 вес.% звеньев второго этиленового мономера и обладают предварительно заданными значениями равновесной влажности в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 75%, предпочтительно приблизительно 25%. Наиболее предпочтительными гомогенными сополимерами являются сополимеры, полученные из гидрофильных мономерных смесей, содержащих от приблизительно 80 вес.% гидроксипропилметакрилата и от приблизительно 20 вес.% гидроксизтилметакрилата. В дополнительных примерах осуществления изобретения смесь может дополнительно содержать небольшое количество полиэтиленненасыщенного сшивающего агента, например, триметилакрилат триметилопропана.

Различные особенности изобретения включают гомогенные гидрофильные сополимеры, гомогенная полимерная структура которых образована путем полимеризации смеси вышеописанных гидрофильных мономеров; и устройство доставки лекарственного средства, в котором используются картриджи гомогенных полимеров в системе доставки. Путем полимеризации смеси гидрофильных мономеров и гидрофобных мономеров получают гетерогенные полимеры. Наличие гидрофобных сегментов в полимере повышает поверхностную свободную энергию, тем самым увеличивая адсорбцию белка и минерализацию после имплантации в животное. По результатам измерения гидрогели полигидроксизтилметакрилата имеют поверхностную свободную энергию, близкую к нулю. В соответствии с интерпретацией поверхностной свободной энергии гидрогели определенных гидрофильных компонентов оказываются сильно биосовместимыми с тканями организма. Слабо сшитый полигидроксизтилметакрилат является гомогенным, гидрофильным "гомополимером" (несмотря на относительно небольшие количества полимеризованного сшивающего агента, находящегося в нем), обладающим относительно постоянными характеристиками и значениями. Способы изменения "гомополимерного" полигидроксизтилметакрилата для придания ему дополнительных характеристик или свойств являются сложными, трудоемкими и нередко приводят к непостоянному поведению свойств. С другой стороны, смеси гидроксизтилметакрилата с различными количествами другого (-их) полимеризуемого (-ых) гидрофильного (-ых) сомономера (-ов) могут быть полимеризованы для получения предсказуемых гомогенных гидрофильных сополимеров, имеющих (предварительно заданные), специальные свойства.

Полезные сшивающие агенты, которые могут быть включены в полимеризуемую реакционную среду, включают, например полиэтиленненасыщенные соединения, имеющие по меньшей мере два полимеризуемых этиленовых центра, таких как ди-, три- и тетраэтиленненасыщенные соединения, в частности, триненасыщенные сшивающие агенты с диненасыщенными сшивающими соединениями или без них, например, дивинилбензол, этиленгликольдиметакрилат и диакрилат, пропиленгликольдиметакрилат и диакрилат; и ди-, три- и тетраакрилатные или метакрилатные сложные эфиры следующих полиолов: триэтаноламин, глицерол, пентаэритритол, 1,1,1-триметилопропан и другие.

Реакция полимеризации может быть проведена в объеме или с инертным растворителем. Приемлемые растворители включают воду; органические растворители, такие как водорастворимые низшие алифатические одноатомные спирты, а также многоатомные спирты, например, гликоль, глицерин, диоксан

и т.д.; а также их смеси.

Соединения, являющиеся эффективными при катализе полимеризуемых этиленненасыщенных соединений, включают свободнорадикальные соединения и (или) инициаторы, тип которых обычно используется в виниловой полимеризации, например, органические перекиси, перкарбонаты, перекиси водорода и сульфаты щелочных металлов. Иллюстративные примеры включают гидроперекись кумола, т-бутилгидроперекись, бензоилперекись, бис(4-трет-бутилцилогексил)пероксидикарбонат, перекись водорода, 2,4-дихлорбензоил пероксид, ацетил пероксид, ди-н-пропил пероксидикарбонат, ди-трет-бутил пероксид, ди-сек-бутил пероксидикарбонат, сульфат аммония, сульфат калия и сульфат натрия. Предпочтительным катализатором является катализатор, характеризующийся эффективностью при относительно низкой температуре, например приблизительно 20-80°C, такие как трет-бутил пероктоат, бензоилпероксид и ди(секбутил) пероксидикарбонат. Также может быть использован известный катализатор окислительно-восстановительной полимеризации. Полимеризация этиленовых соединений предпочтительно может быть проведена с использованием, например, ультрафиолетового, рентгеновского, гамма-, микроволнового излучения или иных хорошо известных форм излучения. Предпочтительным катализатором для ультрафиолетового отверждения является метиловый эфир бензоина. Катализаторы и(или) инициаторы и(или) излучение используют в катализитически эффективном количестве с целью оптимизации реакции полимеризации.

В настоящем изобретении основное внимание сосредоточено на применении полимеров на основе полиуретана, термопластиков или термореактивных пластиков с целью создания имплантируемых лекарственных устройств для доставки биологически активных соединений с контролируемыми скоростями в течение длительного периода времени. Из полиуретановых полимеров предпочтительно изготавливают путем экструзии, реактивного литья под давлением, компрессионного формования или литья с вытяжкой цилиндрические пустотелые трубы с одним или двумя открытыми концами (см. например, U.S. Pat. Nos. 5266325 и 5292515, инкорпорированные в настоящее описание путем отсылки в их целостности) в зависимости от типа используемого полиуретана.

Термопластичный полиуретан может быть переработан путем экструзии, литьевого прессования или компрессионного формования. Термореактивный полиуретан может быть переработан путем реактивного литья под давлением, компрессионного формования или литья с вытяжкой. Размеры цилиндрической пустотелой трубы являются исключительно важными и должны быть максимально точными.

Полимеры на основе полиуретана синтезируют из многофункциональных полиолов изоционатов и удлинителей цепей. Характеристики каждого полиуретана зависят от его структуры.

Термопластичные полиуретаны получают из макродиолов, диизоционатов и дифункциональных удлинителей цепей (см. например, U.S. Pat. Nos. 4523005 и 5254662, инкорпорированные в настоящее описание путем отсылки в их целостности). Макродиолы образуют мягкие домены. Диизоционаты и удлинители цепей образуют твердые домены. Твердые домены служат в качестве физических сшивающих центров для полимеров. Путем изменения соотношения двух указанных доменов можно изменять физические характеристики полиуретанов.

Термореактивные полиуретаны могут быть получены из многофункциональных (больше, чем дифункциональные) полиолов и (или) изоционатов и (или) удлинителей цепей (см. например, U.S. Pat. Nos. 4386039 и 4131604, инкорпорированные в настоящее описание путем отсылки в их целостности). Термореактивные полиуретаны также могут быть получены путем введения ненасыщенных связей в полимерные цепи и соответствующих сшивателей и (или) инициаторов с целью достижения химического сшивания (см. например, US. Pat. No. 4751133, инкорпорированный в настоящее описание путем отсылки в его целостности). Скорости высвобождения активных веществ могут контролироваться путем регулирования количества сшивающих центров и путем их распределения.

В полиуретановые полимерные цепи могут быть введены различные функциональные группы путем модификации главных цепей полиолов в зависимости от требуемых свойств. При использовании устройства для доставки водорастворимых лекарственных средств такие гидрофильные боковые подвешенные группы как ионические, карбоксильные, эфирные и гидроксигруппы включают в полиолы с целью повышения гидрофильности полимера (см. например, US Pat. Nos. 4743133 и 5354835, инкорпорированные в настоящее описание путем отсылки в их целостности). При использовании устройства для доставки гидрофобных лекарственных средств такие гидрофобные боковые подвешенные группы как алкильные, силоксановые группы включены в полиолы с целью повышения гидрофобности полимера (см. например, US. Pat. No. 6313254, инкорпорированный в настоящее описание путем отсылки в его целостности). Скорости высвобождения активных веществ также могут контролироваться с помощью гидрофильности/гидрофобности полиуретановых полимеров.

В предпочтительном примере осуществления настоящего изобретения миниатюрные, цилиндрической формы импланты содержат внутри своей центральной части октреотид, предпочтительно ацетат октреотида и, как вариант, фармацевтически приемлемый носитель. Толщина мембранны (между внутренней и внешней поверхностями) импланта является в основном равномерной и служит в качестве ограничивающего скорость барьера для высвобождения содержащегося внутри вещества. Такие импланты могут быть пластифицированы или гидратированы, и из них могут быть изготовлены изделия иной гео-

метрической формы, пред назначенной для использования в различных медицинских целях.

При изготовлении имплантируемых лекарственных форм необходимо учитывать ряд факторов: определение профиля высвобождения (время задержки, скорость высвобождения и длительность); определение гидрофильного полимерного материала; и измерение диффузности активного вещества через материал (выступающий в качестве ограничивающей скорость мембранны). Профиль гидратации ограничивающей скорости мембранны в отношении определенного активного вещества может быть легко определен путем изготовления пленки из выбранного полимера и проведения исследования на ее диффузционность, используя двухкамерную вертикальную стеклянную ячейку, хорошо известную в данной области техники.

Определяют коэффициент диффузии и влагосодержание, при которых начинается диффузия (т.е. ниже которых в основном не происходит диффузия - далее "%H_d"). Из различных полимеров изготавливают ряд мембранны. Затем мембранны гидратируют до их емкости и измеряют их равновесную влажность. Полностью гидратированные мембранны помещают в двухкамерную вертикальную стеклянную ячейку для измерения и составления графика диффузии макромолекулярной композиции через материалы мембранны при различной равновесной влажности. Равновесная влажность большинства гидратированных мембранны, через которые не было обнаружено диффузии (т.е. ни один из активных веществ не диффундирует в рецепторную ячейку), составляет %H_d для испытываемой системы. Это может быть достигнуто путем составления графика кривой проницаемости в зависимости от равновесной влажности.

Результаты проницаемости (коэффициенты диффузии) получают в соответствии с первым законом диффузии Фика, используя нижеприведенное уравнение:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{APC_d}{1}$$

где dQ/dt - поток через материал мембранны (мкг/ч); он измеряется как наклон линейной части кривой кумулятивного переноса в зависимости от времени; где A - площадь мембранны (см²); где P - коэффициент проницаемости мембранны (см²/ч), или DK_d, где D - диффузионность мембранны (см²/ч), и K_d - коэффициент разделения для мембранны/донорского раствора; где l - толщина мембранны, измеренная при завершении эксперимента (см); и где C_d - концентрация донорского раствора (мкг/см³).

Затем определяют профиль задержки высвобождения. Изготавливают еще несколько полимерных мембранны, имеющих различное количество сшивателей и мономеров. Далее указанные мембранны гидратируют, но только частично, т.е. до влагосодержания менее %H_d или равное %H_d. Частично гидратированные мембранны помещают в двухкамерные вертикальные стеклянные ячейки для измерения и построения графика зависимости диффузии активного соединения через мембранны от времени. Могут быть выбраны буферные растворы для донорских и рецепторных ячеек для контакта с частично гидратированными мембранными и для их дополнительного гидратирования при той же самой скорости, при которой они будут гидратированы в среде доставки. Время между началом проведения исследования на диффузию, т.е. добавлением активного вещества к донорской ячейке, и обнаружением фармацевтически эффективной концентрации активного вещества в рецепторной ячейке, представляет собой время задержки высвобождения для такого сочетания полимеров и начального процента гидратации.

С целью определения физических размеров устройства цилиндрической формы должно быть определено общее количество доставляемого активного вещества. Это является произведением требуемой ежедневной дозы и продолжительности доставки. В предпочтительных примерах осуществления изобретения продолжительность доставки составляет по меньшей мере приблизительно 2 месяца, более предпочтительно приблизительно 6 месяцев и до приблизительно двух лет. Например, требуемая ежедневная доза составляет от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мкг октреотида в сутки, предпочтительно от приблизительно 20 до приблизительно 800 мкг октреотида в сутки, и наиболее предпочтительно от приблизительно 30 до приблизительно 300 мкг октреотида в сутки.

Объем цилиндрического резервуара (центральная часть) цилиндрического устройства составляет $\Pi r_i^2 h$, где r_i - радиус резервуара и h - его высота. Формула для высвобождения при стационарном состоянии из цилиндра:

$$[dQ/dt] = [2\Pi h D K_d C_d] / [\ln (r_o/r_i)]$$

где r_o - внешний радиус цилиндрического устройства; и где C_d - концентрация лекарственного средства в донорском растворе, т.е. носителе. Высвобождение при стационарном состоянии достигается, когда C_d поддерживается при насыщении. Таким образом, толщина мембранны, необходимая для требуемого замедленного высвобождения, составляет r_o-r_i.

Количество используемого активного вещества будет зависеть не только от требуемой ежедневной дозы, но также и от количества дней, в течение которых необходимо поддерживать уровень дозы. В то время как указанное количество может быть рассчитано эмпирическим путем, фактическая доставляемая доза также зависит от любого взаимодействия с материалами и носителями, если они используются в устройстве.

После того, как будет выбран соответствующий полиуретановый полимер, следующий шаг заключается в определении наиболее эффективного способа изготовления цилиндрических имплантов.

Для изготовления пустотелых трубок с двумя открытыми концами, имеющих постоянные физические размеры, предпочтительными являются процессы прецизионной экструзии и литьевого прессования при использовании термопластичных полиуретанов. Резервуар можно легко заполнить соответствующими лекарственными формами, содержащими активные вещества и носители, либо заполнить предварительно изготовленными гранулами для максимальной загрузки активных веществ. Перед заполнением пустотелой трубы лекарственной формой один открытый конец сначала необходимо запаять. Для герметизации двух открытых концов можно использовать две предварительно изготовленные концевые пробки. Этап герметизации может быть завершен путем нагрева или путем использования растворителя либо любого иного средства для герметизации, предпочтительно постоянной, двух концов.

В зависимости от механизма отверждения термопротивных полиуретанов предпочтительными процессами являются прецизионное реактивное литье под давлением или литье с вытяжкой. Реактивное литье под давлением используют в том случае, если отверждение проводят путем нагрева, а литье с вытяжкой используют, если отверждение проводят путем облучения светом и (или) нагревом. Пустотелые трубы с одним открытым концом предпочтительно изготавливают путем литья с вытяжкой. Пустотелые трубы с двумя открытыми концами изготавливают путем реактивного литья под давлением. Резервуар может быть заполнен аналогичным образом, как и резервуар трубок из термопластичных полиуретанов.

Для герметизации открытого конца используют соответствующий фотополимеризуемый и(или) термополимеризуемый термопротивный полиуретановый состав, которым заполняют открытый конец и который отверждают светом и(или) нагревом. Для герметизации открытого конца наиболее предпочтительным является использование предварительно изготовленной концевой пробки путем нанесения соответствующего фотополимеризуемого и(или) термополимеризуемого термопротивного полиуретанового состава на поверхность между предварительно изготовленной концевой пробкой и открытым концом и отверждения светом и(или) нагревом либо любым иным способом с целью герметизации концов, предпочтительно постоянно.

Завершающий процесс предусматривает кондиционирование и замочку имплантов с целью достижения скоростей доставки, требуемых для активных веществ. В зависимости от типов активного компонента, гидрофильного или гидрофобного, производится выбор соответствующих сред кондиционирования и замочки. Среды на водной основе являются предпочтительными для гидрофильных активных веществ, в то время как среды на масляной основе являются предпочтительными для гидрофобных активных веществ.

С целью сохранения максимальной точности геометрии устройства цилиндрическое устройство может быть изготовлено путем прецизионной экструзии или прецизионного формования из термопластичных полиуретановых полимеров и путем реактивного литья под давлением или литья с вытяжкой - из термопротивных полиуретановых полимеров.

Картридж может быть изготовлен либо с одним закрытым концом, либо с двумя открытыми концами. Открытый конец может быть герметизирован с помощью предварительно изготовленной пробки, обеспечивающей выполнение гладкого конца и создающей надежное уплотнение. Твердые активные вещества и носители могут быть выполнены прессованием в виде сферы с целью максимизации заполнения активным веществом.

С целью определения местоположения импланта в устройство доставки может быть включен рентгеноконтрастный материал путем его введения в резервуар или путем выполнения его в виде конечной пробки, используемой для герметизации картриджа.

В различных примерах осуществления изобретения новая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением может содержать фармацевтически приемлемый носитель, который может включать без ограничений супендирующие среды, растворители, водные системы и твердые субстраты или матрицы.

Супендирующие среды и растворители, являющиеся эффективными в качестве носителей, включают, например, такие масла как силиконовое масло (в частности, для медицинского применения), кукурузное масло, касторовое масло, арахисовое масло и сезамовое масло; продукты конденсации касторового масла и этиленоксида; жидкие триэфиры глицерина жирных кислот с низким молекулярным весом; низшие алканолы; гликоли; и гликоли полиалкилена.

Водные системы включают, например, стерильную воду, физиологический раствор, декстрозу, декстрозу в воде или физиологическом растворе и т.д. Наличие электролитов в водных системах позволяет снизить растворимость в них макромолекулярного лекарственного средства.

Твердые субстраты, или матрицы, включают, например, крахмал, желатин, сахара (например, глюкозу), природные смолы (например, камедь, алгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу) и т.д. В предпочтительном примере осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма дополнительно содержит от приблизительно 2 до приблизительно 20%, более предпочтительно приблизительно 10% гидроксипропилцеллюлозы.

Носитель также может содержать адьюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смягчающие и эмульгирующие вещества и т.д.

Гидратирующая жидкость, используемая в практике настоящего изобретения, обычно представляет

собой жидкость, воспроизводящую среду, в которой будет происходить высвобождение активного соединения, например, жидкий компонент организма, стерильная вода, слезная жидкость, физиологический солевой раствор, фосфатный буферный раствор и т.д. В то время как жидкости за исключением воды являются эффективными в качестве гидратирующей жидкости, степень, до которой осуществляется гидратирование гидрофильной мембранны, называется ее "влагосодержанием".

После герметизации картриджей на обоих концах с заполненным резервуаром производится их кондиционирование и замочка в течение соответствующего периода времени в целях обеспечения постоянной скорости доставки.

Замочки и кондиционирование устройств доставки лекарственных средств предусматривает загрузку активных веществ (лекарственных средств) в полимер, окружающий резервуар, в результате чего предотвращается потеря активного вещества до фактического использования импланта. Условия кондиционирования и замочки зависят от активного вещества, температуры и среды, в которой эти процессы осуществляются. Условия кондиционирования и замочки в ряде случаев могут быть одинаковыми.

Этап кондиционирования и замочки в процессе подготовки устройств доставки лекарственных средств проводится с целью определения скорости высвобождения конкретного лекарственного средства. Этап кондиционирования и замочки импланта, содержащего гидрофильное лекарственное средство, предпочтительно проводят в водной среде, более предпочтительно в солевом растворе. Для гидрофобных лекарственных средств среда может представлять собой плазмоподобную среду, включающую без ограничения циклодекстрин. Этапы кондиционирования и замочки проводят путем контролирования трех конкретных факторов, а именно: температуры, среды и периода времени.

Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что на этапы кондиционирования и замочки устройства доставки лекарственного средства будет оказывать влияние среда, в которую помещено устройство доставки. Например, импланты гистрилина и налтрексона были кондиционированы и замочены в солевом растворе, более конкретно, кондиционированы в солевом растворе с содержанием 0,9% натрия и замочены в солевом растворе с содержанием 1,8% хлорида натрия.

Температурный режим, используемый для кондиционирования и замочки устройства доставки лекарственного средства, может изменяться в широком диапазоне температур, но в ряде случаев используемая температура предпочтительно составляла 37°C.

Период времени, используемый для кондиционирования и замочки устройств доставки лекарственных средств, может находиться в диапазоне от одного дня до нескольких недель в зависимости от требуемой скорости высвобождения в отношении конкретного импланта или лекарственного средства.

Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что этапы кондиционирования и замочки имплантов предназначены для оптимизации скорости высвобождения лекарственного средства, содержащегося в импланте. Таким образом, более короткий период времени, в течение которого проводилось кондиционирование и замочка устройства доставки лекарственного средства, приводит к более низкой скорости высвобождения лекарственного средства по сравнению с аналогичным устройством доставки лекарственного средства, прошедшего более длительный период кондиционирования и замочки.

Температура в процессе кондиционирования и замочки также влияет на скорость высвобождения, при этом более низкая температура обуславливает более низкую скорость высвобождения лекарственного средства, содержащегося в устройстве доставки лекарственного средства, по сравнению с аналогичным устройством доставки лекарственного средства, прошедшим обработку при более высокой температуре.

Аналогичным образом, при использовании водных растворов, которые в ряде случаев представляют собой предпочтительно солевые растворы, содержание хлорида натрия в растворе также определяет, какая скорость высвобождения будет достигнута устройством доставки лекарственного средства. В частности, более низкое содержание хлорида натрия обуславливает более высокую скорость высвобождения лекарственного средства по сравнению с устройством доставки лекарственного средства, прошедшим кондиционирование и замочку в растворе с более высоким содержанием хлорида натрия.

В одном примере осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением включает соединение ацетата октреотида в смеси сополимера гидроксиэтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата, предпочтительно содержащего приблизительно 20% гидроксиэтилметакрилата и приблизительно 80% гидроксипропилметакрилата. В предпочтительных примерах осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма содержит от приблизительно 20 до приблизительно 150 мг октреотида, предпочтительно от приблизительно 40 до приблизительно 90 мг. Лекарственная форма дополнительном может содержать от приблизительно 2 до приблизительно 20% наполнителей. В одном предпочтительном примере осуществления изобретения лекарственная форма предпочтительно содержит приблизительно 10% гидроксипропилцеллюлозы. В другом предпочтительном примере осуществления изобретения фармацевтический состав предпочтительно содержит приблизительно 2% стеарата магния.

В другом примере осуществления изобретения фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением содержит лекарственную форму в количестве приблизительно 50 мграмм октреотида в смеси сополимера гидроксиэтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата, предпочтительно содержит

жащего приблизительно 20% гидроксиэтилметакрилата и приблизительно 80% гидроксипропилметакрилата. В дополнительном примере осуществления изобретения лекарственная форма дополнительно содержит приблизительно 10% гидроксипропилцеллюлозы и 2% стеарата магния с ацетатом октреотида.

В другом примере осуществления изобретения фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением содержит лекарственную форму в количестве приблизительно 83 миллиграмм октреотида в смеси сополимера гидроксиэтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата, предпочтительно содержащего приблизительно 40% гидроксиэтилметакрилата и приблизительно 60% гидроксипропилметакрилата. В дополнительном примере осуществления изобретения лекарственная форма дополнительно содержит приблизительно 10% гидроксипропилцеллюлозы и 2% стеарата магния с ацетатом октреотида.

В дополнительном примере осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав в соответствии с настоящим изобретением содержит лекарственную форму в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 150 мг, более предпочтительно от приблизительно 40 до приблизительно 90 мг октреотида в полимере на основе полиуретана.

Также предусматривается создание способа лечения заболеваний, связанных с гормональными нарушениями. Способ может включать введение октреотида и поддержание концентрации октреотида в плазме при стационарном состоянии в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 9 нг/мл в течение длительного периода времени, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 2-х месяцев и более предпочтительно приблизительно в течение 6 месяцев и до приблизительно двух лет. В предпочтительном примере осуществления настоящего изобретения концентрация октреотида в плазме при стационарном состоянии поддерживается в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 2 нг/мл, более предпочтительно от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,6 нг/мл в течение длительного периода времени. Такие гормональные нарушения включают акромегалию или аналогичные заболевания.

В одном примере осуществления настоящего изобретения предусматривается способ снижения уровней гормона роста путем введения октреотида и поддержания концентрации октреотида в плазме при стационарном состоянии в пределах от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 9 нг/мл, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 2 нг/мл, более предпочтительно от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,6 нг/мл в течение продолжительного периода времени, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 2-х месяцев и более предпочтительно приблизительно 6-ти месяцев и до приблизительно двух лет.

В другом примере осуществления изобретения предусматривается создание способа уменьшения уровней инсулиноподобного фактора роста-1 путем введения октреотида и поддержания концентрации октреотида в плазме в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 9 нг/мл, предпочтительно от приблизительно 1 нг/мл до приблизительно 2 нг/мл, более предпочтительно от приблизительно 1,2 нг/мл до приблизительно 1,6 нг/мл в течение продолжительного периода времени, предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 2-х месяцев и более предпочтительно приблизительно 6-ти месяцев и до приблизительно двух лет.

В другом примере осуществления изобретения предусматривается создание способа лечения акромегалии, включающего введение по меньшей мере одного имплантата в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно двух имплантатов в соответствии с настоящим изобретением. В соответствии со способом каждый введенный имплант может содержать от приблизительно 20 до приблизительно 150 мг октреотида, предпочтительно от приблизительно 40 до приблизительно 90 мг октреотида, более предпочтительно приблизительно 50 мг октреотида и высвобождать терапевтически эффективное количество октреотида в течение периода по меньшей мере двух месяцев, предпочтительно приблизительно шести месяцев и до приблизительно двух лет.

В другом примере осуществления изобретения предусматривается создание способа лечения симптомов, связанных с карциноидными опухолями и ВИПомами. В одном примере осуществления изобретения предусматривается создание способа лечения тяжелой диареи и эпизодов приливов, связанных с карциноидными опухолями, путем введения имплантируемой лекарственной формы октреотид, высвобождающей терапевтически эффективное количество октреотида в течение по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, предпочтительно приблизительно 6 месяцев и до приблизительно двух лет. В другом примере осуществления изобретения предусматривается создание способа лечения водной диареи, связанной с ВИПомами, путем введения имплантируемой лекарственной формы октреотида, высвобождающей терапевтически эффективное количество октреотида в течение по меньшей мере приблизительно двух месяцев, предпочтительно приблизительно 6 месяцев и до приблизительно двух лет.

тительно от приблизительно 30 до приблизительно 300 мкг в сутки. В предпочтительных примерах осуществления настоящего изобретения октреотид высвобождается в течение по меньшей мере приблизительно двух месяцев, более предпочтительно в течение приблизительно шести месяцев и до приблизительно двух лет. Гидрогель может содержать полимеры на основе метакрилата или полимеры на основе полиуретана.

Другой пример осуществления изобретения представляет собой лекарственную форму с контролируемым высвобождением, содержащую октреотид и гидрофильный полимер, обеспечивающий высвобождение октреотида со скоростью от приблизительно 30 до приблизительно 250 мкг в сутки в течение по меньшей мере приблизительно двух месяцев, более предпочтительно, в течение приблизительно шести месяцев до приблизительно двух лет *in vitro*, более предпочтительно от приблизительно 100 до приблизительно 130 мкг в сутки. В дополнительном примере осуществления изобретения гидрофильный полимер лекарственной формы обеспечивает высвобождение октреотида со средней скоростью приблизительно 100 мкг в сутки *in vitro*. Гидрофильный полимер предпочтительно выбирают из полимеров на основе полиуретана или полимеров на основе метакрилата.

Дополнительный пример осуществления настоящего изобретения представляет собой лекарственную форму с контролируемым высвобождением, содержащую октреотид, для имплантации, при этом лекарственная форма содержит октреотид в гидрофильном полимере, эффективно обеспечивающем высвобождение *in vitro* не более приблизительно 20% октреотида из лекарственной формы спустя приблизительно 6 недель и приблизительно 60% октреотида из лекарственной формы спустя приблизительно шесть месяцев.

Количество фармацевтически приемлемого октреотида, соли, сольватов или его пролекарства, включенных в фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением, изменяется в зависимости от широкого диапазона факторов, включая, например, используемый конкретный октреотид, требуемый уровень дозировки, тип и количество используемого гидрогеля и наличие, типы и количество дополнительных материалов, включенных в композицию. Количество октреотида или его производного в лекарственной форме изменяется в зависимости от требуемой дозы для эффективной доставки лекарственного средства, молекулярного веса и активности соединения.

Фактическое количество используемого лекарства может зависеть от возраста пациента, веса, пола, медицинского состояния, заболевания или любых иных медицинских критериев. Фактическое количество лекарственного средства определяется в соответствии с целевым медицинским использованием с помощью методов, известных в данной области техники. Фармацевтический препарат, составленный в соответствии с изобретением, может быть введен приблизительно раз в шесть месяцев в соответствии с решением, принятым лечащим врачом.

Обычно октреотид вводят в состав импланта или иной фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 150 мг, предпочтительно от приблизительно 40 до приблизительно 90 мгоктреотида, более предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 85 мг. Для взрослых ежедневная доза для лечения акромегалии обычно составляет от приблизительно 300 до приблизительно 600 мкг октреотида немедленного высвобождения в сутки (100 или 200 мкг Sandostatin® t.i.d.). Предпочтительно количество октреотида в композиции составлено таким образом, чтобы обеспечивалось высвобождение от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мкг в сутки в течение длительного периода времени, предпочтительно от приблизительно 20 до приблизительно 800 мкг в сутки, более предпочтительно от приблизительно 30 до приблизительно 300 мкг в сутки. Такие скорости высвобождения обеспечивают поддержание требуемых терапевтических уровней в крови пациента от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 9 нг/мл в течение длительного периода времени.

Гидрогелевое устройство, в котором содержится октреотид, обеспечивает контролируемое высвобождение октреотида в плазму пациента. Гидрогели, приемлемые для контролирования скорости высвобождения октреотида для использования в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают полимеры гидрофильных мономеров, включая без ограничений гидроксизтилметакрилат, гидроксипропилметакрилат и т.д. Такие гидрогели также позволяют предотвратить деградацию или потерю октреотида из композиции.

В одном примере осуществления изобретения фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением содержит ацетат октреотида, содержащийся в гидрофильном сополимере 2-гидроксиэтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата. В предпочтительном примере осуществления изобретения сополимер фармацевтической лекарственной формы содержит приблизительно 20% гидроксиэтилметакрилата и 80% гидроксипропилметакрилата. В другом предпочтительном примере осуществления изобретения сополимер фармацевтической лекарственной формы содержит приблизительно 40% гидроксиэтилметакрилата и 60% гидроксипропилметакрилата.

В дополнительных примерах осуществления изобретения гидрогель содержит полимеры на основе полиуретана.

Количество гидрогеля, включенного в фармацевтический состав настоящего изобретения, варьируется в зависимости от широкого диапазона факторов, включающих, например, конкретную используемую матрицу, ее молекулярный вес, ее гидрофильность, тип и количество используемого октреотида и

наличие, тип и количество дополнительных материалов, включенных в состав.

Размер, форма и площадь поверхности импланта также могут быть изменены с целью увеличения или снижения скорости высвобождения октреотида из импланта.

Лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением проявляют специфический требуемый профиль высвобождения, который обеспечивает максимальный терапевтический эффект при снижении до минимума вредных побочных эффектов. Требуемый профиль высвобождения может быть описан в плане максимальной концентрации лекарственного препарата или активного вещества (C_{max}) в плазме или в плане концентрации лекарственного препарата или активного вещества в плазме при стационарном состоянии (C_{ss}).

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением также может включать вспомогательные вещества или наполнители, например глиданты, растворители, поверхностно-активные вещества, разбавители, связующие вещества, включая связующие вещества с плавлением при низкой температуре, дезинтеграторы и (или) лубриканты. Растворители повышают скорость растворения октреотида из лекарственной формы и повышают растворимость октреотида. Приемлемые растворители включают, например, органические кислоты, такие как лимонная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, уксусная кислота, яблочная кислота, глутаровая кислота и адипиновая кислота и они могут быть использованы по отдельности или в сочетании. Указанные вещества также могут сочетаться с солями кислот, например цитрат натрия с лимонной кислотой с целью получения буферной системы.

Другие вещества, которые могут изменить pH микросреды при растворении и достижении профиля терапевтически эффективной концентрации октреотида в плазме, включают соли неорганических кислот и гидроокись магния. Другие вещества, которые могут быть использованы в композиции, включают поверхностно-активные вещества и иные солюбилизирующие материалы. Поверхностно-активные вещества, приемлемые для использования в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, лаурил сульфат натрия, стеараты полиэтилена, эфиры сорбита и жирной кислоты полиэтилена, производные касторового масла полиоксиэтилена, алкил эфиры полиоксиэтилена, бензилбензоат, цетримид, цетиловый спирт, докузат натрия, глицерилmonoолеат, глицерилмоностеарат, глицерил пальмитостеарат, лецитин, среднепечечные триглицериды, моноэтаноламин, олеиновая кислота, полоксамеры, поливиниловый спирт и эфиры сорбита и жирной кислоты.

Разбавители, являющиеся приемлемыми для использования в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, фармацевтически приемлемые инертные наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, фруктоза, глюкоза, декстроза и иные сахара, двухосновной фосфат кальция, сульфат кальция, целлюлоза, этилцеллюлоза, производные целлюлозы, каолин, маннитол, лактитол, малтитол, ксилитол, сорбитол или иные сахарные спирты, сухой крахмал, сахарины, декстрин, малтодекстрин или иные полисахариды, инозитол или их смеси. Разбавитель предпочтительно является водорастворимым разбавителем. Примеры предпочтительных разбавителей включают, например, микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH112, Avicel PH101 и Avicel PH102, выпускаемую FMC Corporation; лактозу, такую как моногидрат лактозы, безводная лактоза и Pharmatose DCL 21; диососновой фосфат кальция, такой как Emcompress, выпускаемый Penwest Pharmaceuticals; маннитол; крахмал; сорбитол; сахарозу; и глюкозу. Разбавители тщательно подбирают таким образом, чтобы они соответствовали специфической композиции, при этом внимание обращают на свойства прессования. Разбавитель предпочтительно используют в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 80 вес.%, предпочтительно от приблизительно 20 до приблизительно 50 вес.% композиции с контролируемым высвобождением.

Глиданты используют для повышения текучести и прессуемости компонентов в процессе их обработки. Приемлемые глиданты включают, например, коллоидальную двуокись кремния, субмикронную коллоидальную двуокись кремния, которая может быть получена, например, путем гидролиза из паровой фазы кремневого соединения, такого как тетрахлорид кремния. Коллоидальная двуокись кремния представляет собой субмикронный аморфный порошок, выпускаемый в промышленном масштабе рядом фирм, включая Cabot Corporation (под торговой маркой Cab-O-Sil); Degussa, Inc. (под торговой маркой Aerosil); и E.I. DuPont & Co. Коллоидальная двуокись кремния также известна под названием коллоидный кремний, пирогенный кремнезем, слабая безводная кремниевая кислота, кремниевый ангидрид и коллоидальный диоксид кремния. В одном примере осуществления изобретения глидант содержит Aerosil 200.

Другое вещество, которое может быть использовано в композиции, представляет собой поверхностно-активное вещество, растворитель и другие солюбилизирующие материалы. Поверхностно-активные вещества, являющиеся приемлемыми для использования в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, лаурил сульфат натрия, стеараты полиэтилена, эфиры сорбита и жирной кислоты полиэтилена, производные касторового масла полиоксиэтилена, алкил эфиры полиоксиэтилена, бензилбензоат, цетримид, цетиловый спирт, докузат натрия, глицерил monoолеат, глицерилмоностеарат, глицерил пальмитостеарат, лецитин, среднепечечные триглицериды, моноэтаноламин, олеиновая кислота, полоксамеры, поливиниловый спирт и эфиры сорбита и жирной кисло-

ты. Растворители повышают скорость растворения октреотида и повышают растворимость октреотида. Приемлемые растворители включают, например, органические кислоты, такие как лимонная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, уксусная кислота, яблочная кислота, глутаровая кислота и адипиновая кислота и они могут быть использованы по отдельности или в сочетании. Указанные вещества также могут сочетаться с солями кислот, например цитрат натрия с лимонной кислотой с целью получения буферной системы. Другие вещества, которые могут быть использованы для изменения pH микросреды при растворении, включают соли неорганических кислот и гидроокись магния.

Дезинтеграторы, являющиеся приемлемыми для использования в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, крахмалы, крахмал-гликолят натрия, кросповедон, кроскармеллозу, микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, пектины, сополимер метакрилат-дивинилбензол калия, поливиниловый спирт, тиламид, бикарбонат натрия, карбонат натрия, производные крахмалы, декстрин, бета циклодекстрин, производные декстрина, окись магния, глины, бентонит и их смеси.

Активный компонент в соответствии с настоящим изобретением может быть смешен с наполнителями, являющимися фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активным компонентом, и в количествах приемлемых для использования в описанных в настоящем патенте терапевтических способах. Различные наполнители могут быть однородно смешаны с октреотидом настоящего изобретения, что является известным специалистам в данной области техники. Например, октреотид может быть смешан или добавлен к наполнителям, таким как микрокристаллическая целлюлоза, коллоидальная двуокись кремния, лактоза, крахмал, сорбитол, циклодекстрин или их сочетания, но не ограничиваясь ими.

Лубриканты, являющиеся приемлемыми для использования в фармацевтической композиции настоящего изобретения, включают вещества, воздействующие на текучесть прессуемого порошка, включающие без ограничений двуокись кремния, например Aerosil 200, тальк; стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, гидрогенезированные растительные масла, бензоат натрия, хлорид натрия, карбовакс лейцина, лаурил сульфат магния и глицерил моностеарат.

В соответствии с другой особенностью настоящего изобретения предусматривается создание имплантируемой лекарственной формы со стабильным контролируемым высвобождением, включающей эффективное количество октреотида в гидрогеле, и которая при введении пациенту или в виде части терапевтической схемы обеспечивает профиль высвобождения (терапевтически эффективного уровня октреотида в плазме крови) в течение периода, по меньшей мере, приблизительно 2 месяца предпочтительно приблизительно 6 месяцев и до приблизительно двух лет.

Лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением может также содержать один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, о чем указывалось выше. В предпочтительных примерах осуществления изобретения лекарственная форма содержит разбавители и лубриканты дополнительно к унифицированной дозе октреотида и полимеру, контролирующему скорость высвобождения. Исключительно предпочтительным наполнителем является стеарат магния. При использовании указанных материалов компонент стеарата магния предпочтительно содержит от приблизительно 0,5 до приблизительно 5%-весового соотношения лекарственной формы, более предпочтительно приблизительно 2%, в то время как на гидрогель и октреотид приходится остальная часть лекарственной формы.

Другим предпочтительным наполнителем является гидроксипропилцеллюлоза. При использовании компонент гидроксипропилцеллюлозы предпочтительно содержит от приблизительно 0,5 до приблизительно 20%-весового отношения лекарственной формы, более предпочтительно приблизительно 10%, в то время как на гидрогель и октреотид приходится остальная часть лекарственной формы.

В предпочтительном примере осуществления изобретения фармацевтический состав содержит как стеарат магния, так и гидроксипропилцеллюлозу, предпочтительно приблизительно 2% стеарата магния и приблизительно 10% гидроксипропилцеллюлозы, в то время как на гидрогель и октреотид приходится остальная часть лекарственной формы.

Для целей настоящего описания термин "контролируемое высвобождение" включает предварительно заданное постоянное высвобождение активного вещества из лекарственной формы со скоростью, обеспечивающей поддержание терапевтически эффективного уровня активного вещества в крови ниже токсических уровней в течение периода времени, по меньшей мере, приблизительно 2 месяца, предпочтительно приблизительно 6 месяцев или более. Предпочтительно, чтобы количество активного вещества в имплантируемой лекарственной форме обеспечивало достижение терапевтически полезной концентрации в плазме путем введения фармацевтической композиции, по меньшей мере, приблизительно каждые два месяца, предпочтительно приблизительно каждые шесть месяцев и до приблизительно двух лет.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут применяться для лечения гормональных нарушений, характеризующихся повышенными уровнями гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, путем введения пациенту имплантируемой лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением. Имплант вводят предпочтительно приблизительно каждые шесть месяцев, и он высвобождает терапевтически эффективное количество октреотида, предпочтительно ацетата октреотида. Имплантируемая композиция высвобождает концентрацию октреотида в организме пациента при

приблизительно минимальном терапевтически эффективном уровне с целью уменьшения интенсивности симптомов гормонального заболевания, и, тем не менее, при относительно более низком уровне по сравнению с максимальной концентрацией с целью увеличения спокойных периодов для пациента в течение суток. Композиции могут быть введены субъекту в достаточной дозе и на достаточный период времени, позволяющие субъекту переносить указанную дозу без проявления каких-либо вредных эффектов с последующим увеличением дозы активного вещества, при необходимости, в выбранные интервалы времени до тех пор, пока в организме субъекта не будет достигнута терапевтическая доза. Например, активное вещество предпочтительно вводят в дозе от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мкг, предпочтительно от приблизительно 20 до приблизительно 800 мкг, более предпочтительно от приблизительно 30 до приблизительно 300 мкг октреотида ежедневно в течение периода, по меньшей мере приблизительно два месяца, более предпочтительно приблизительно шесть месяцев и приблизительно до двух лет.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением, в которых октреотид является ацетатом октреотида, являются исключительно приемлемыми для лечения гормональных нарушений, характеризующихся повышенными уровнями гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, в частности, акромегалии. В соответствии с настоящим изобретением вещество ацетат октреотида также является приемлемым для лечения симптомов, связанных с карциноидным синдромом и ВИПомами.

Как описывалось выше, до имплантации имплантируемые лекарственные формы могут быть гидратированы, или "примированы" в течение определенного периода времени. Приемлемые гидратирующие вещества включают без ограничений воду и иные водные растворы, включающие без ограничений фармакологические солевые растворы и т.д. Имплантируемые лекарственные формы могут быть примирены на период менее одних суток и до нескольких месяцев, либо на более длительный период. Согласно наблюдениям этап примирения влияет на высвобождение активного компонента после имплантации. Например, примирение обеспечивает начальную инфильтрацию активного компонента и насыщение им стенок гидрогеля и потенциально начальное выщелачивание из гидрогеля до имплантации в зависимости от периода времени, в течение которого осуществляется примирение импланта. Примиренный имплант начинает высвобождать активный компонент в основном при имплантации и может привести к максимальному высвобождению лекарственного препарата непосредственно после имплантации. В противоположность этому кратковременное примирение или его отсутствие не обеспечат в целом высвобождение активного компонента после имплантации в течение периода времени до тех пор, пока не произойдет гидратирование импланта и не начнется высвобождение активного компонента.

В одном примере осуществления изобретения способ введения лекарственной формы октреотида с контролируемым высвобождением включает гидратирование лекарственной формы октреотида в соответствии с настоящим изобретением в течение одного месяца или менее предпочтительно в течение одной недели или менее, и имплантирование в пациента.

В дополнительном примере осуществления изобретения способ введения лекарственной формы октреотида с контролируемым высвобождением включает имплантирование пациенту дегидратированной лекарственной формы октреотида в соответствии с настоящим изобретением.

Дополнительные особенности и примеры осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы следующим неограничивающими примерами.

Пример 1. Скорости высвобождения октреотида *in vitro*

Данный пример иллюстрирует приготовление имплантируемых лекарственных форм октреотида в соответствии с настоящим изобретением и высвобождение ими октреотида *in vitro*. В настоящем исследовании был испытан ряд имплантов с целью определения стабильности и характеристик высвобождения октреотида *in vitro* из гидрогелевой лекарственной формы в течение более приблизительно 22 недель (№ 146), 28 недель (№ 136) и 33 недель (все другие лекарственные формы). Каждый имплант содержал приблизительно 50 мг ацетата октреотида и приблизительно 2% стеариновой кислоты, но полимерные картриджи содержали различное количество гидроксиэтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата и, таким образом, имели различный % равновесной влажности, как показано в табл. 1.

Таблица 1

Номер лекарственной формы	% гидроксиэтил метакрилата	% гидроксипропилметакрилата	% равновесной влажности	наполнители/иные компоненты
146	0	99,5	22,9	2% стеариновой кислоты
145	10	89,5	23,4	2% стеариновой кислоты
147	15	84,5	24,4	2% стеариновой кислоты
133	20	79,5	25,2	2% стеариновой кислоты
144	25	74,5	25,6	2% стеариновой кислоты
143	30	69,5	26,1	2% стеариновой кислоты
142	35	64,5	26,6	2% стеариновой кислоты
136	40	59,5	27,6	2% стеариновой кислоты

На фиг. 2, 3 и 4 проиллюстрировано высвобождение октреотида из импланта за сутки в отношении каждой из вышеприведенных лекарственных форм. Как видно из фиг. 2, начальное высвобождение было относительно высоким и упало относительно быстро для лекарственной формы № 136. Как видно из фиг. 3, начальная скорость высвобождения для лекарственной формы № 146 была относительно низкой. На фиг. 4 приведены профили высвобождения для лекарственных форм №№ 145, 147, 133, 144, 143 и 142. Как видно из фиг. 4, начальные скорости высвобождения указывают на достаточную зависимость от % равновесной влажности, и они находятся в пределах от 20 до 450 мкг в сутки при % равновесной влажности от 22,9 до 27,6%. Тем не менее, возникли проблемы в отношении осмотического перепада давления внутри импланта и сред высвобождения. Таким образом, с целью стабилизации лекарственных форм октреотида был разработан ряд экспериментов с использованием наполнителей, которые позволили бы обеспечить более высокую стабильность на основе принципа "избирательной гидратации".

Пример 2. Исследование лекарственных форм в сыворотке теленка

С целью определения влияния осмотического давления на проблему набухания в сыворотку теленка были элюированы два импланта в соответствии с настоящим изобретением, соответствующие лекарственной форме № 136 и лекарственной форме № 143. В частности, было проведено испытание лекарственной формы № 136, состоящей из приблизительно 40% гидроксиэтилметакрилата и 60% гидроксипропилметакрилата, содержащей ацетат октреотида с 2% стеариновой кислоты, и лекарственной формы № 143, состоящей из приблизительно 30% гидроксиэтилметакрилата и 70% гидроксипропилметакрилата, содержащей 20% PEG3300 и 80% ацетата октреотида. Спустя три месяца внешний вид имплантов оставался нормальным, при этом они были относительно прямыми и лишь несколько набухшими.

Пример 3. Исследование лекарственных форм

Ввиду осмотического перепада давления наблюдалось существенное набухание имплантов, описанных в примере 1, что в конечном счете приводило к разрыву имплантов. В настоящем примере иллюстрируются лекарственные формы, предназначенные для скрининга (определения) веществ, являющихся эффективными для стабилизации импланта октреотида. В настоящем исследовании проводили мониторинг за рядом имплантов с целью определения влияния наполнителя на форму и долговечность импланта. Каждый из полимерных картриджей состоял из приблизительно 28% гидроксиэтилметакрилата, приблизительно 66,5% гидроксипропилметакрилата и 5% глицерина. В табл. 2 приведены данные о содержании различных наполнителей в ацетате октреотида.

Таблица 2

№ образца	Наполнители/другие компоненты
1	Отсутствуют
2	20% PEG 3300
3	40% PEG 3300
4	2% стеариновой кислоты (контрольный)
5	10% гликоловой кислоты
6	20% полимолочной кислоты
7	10% маннитола
8	10% микрокристаллической целлюлозы
9	20% микрокристаллической целлюлозы
10	10 % сезамового масла

Такие гидрофобные вещества как сезамовое масло и микрокристаллическая целлюлоза, разделен-

ные в лекарственной форме и не обеспечивавшие "избирательной гидратации", были менее предпочтительны в соответствии с настоящим изобретением. Такие гидрофильные вещества, как PEG 3300 повышали осмотический перепад давления и увеличивали набухание. Такие добавки с низким молекулярным весом как маннитол и гликоловая кислота не обеспечивали стабилизирующего эффекта и приводили к снижению целостности. Ни одно из указанных веществ не обеспечило удовлетворительной стабилизации лекарственных форм октреотида. Таким образом, было начато второе исследование, проиллюстрированное в примере 4.

Пример 4. Исследование лекарственных форм и скорости высвобождения октреотида *in vitro*

Данное исследование было проведено с целью оценки стабильности октреотида в гидрогелевых имплантатах с использованием различных наполнителей, приведенных в табл. 3. Были выбраны наполнители, имеющие высокий молекулярный вес и определенный гидрофильный характер. Каждый имплант был изготовлен из полимерных картриджей, состоящих из приблизительно 20% гидроксиэтилметакрилата и приблизительно 80% гидроксипропилметакрилата. Проводили мониторинг внешнего вида имплантатов в физиологическом солевом растворе и давали оценку в баллах в течение девяти недель. Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

№ лекарственной формы	Наполнители/другие компоненты	Внешний вид импланта спустя 9 недель (см. обозначения ниже)
133	20% декстрана	3
133	20% токоферол полиэтилен гликоль сукцинат (производное витамина Е)	2
133	20% гидроксиэтилцеллюлозы	3
133	20% гидроксипропилцеллюлозы	2
133	20% альбумина	2
133	20 % пектина	2
133	20 % Ақдизола	1.5
133	20 % карбопола	1
133	2% стеариновой кислоты – контрольный	4

0 - прямой, отсутствие набухания, 1 - прямой при некотором набухании, 2 - небольшое изгибание при некотором набухании 3 - изогнут и набухший, 4 - изогнут со значительной деформацией

Как показано на фиг. 5, лекарственная форма, содержащая декстран, проявила наиболее высокую скорость элюирования. Лекарственные формы, содержащие пектин, акдизол и аарбопол, характеризовались менее чем удовлетворительной скоростью высвобождения после двух недель гидратации и девяти недель элюирования. Соответствующим образом предпочтительный пример осуществления изобретения, обладающий превосходным стабилизирующим эффектом, сочетанием достаточного элюирования и внешнего вида, был достигнут с использованием гидроксипропилцеллюлозы.

Пример 5. Исследование эффекта 1-месячной имплантации у здоровой собаки

В данном примере иллюстрируется приготовление лекарственных форм настоящего изобретения и высвобождение ими октреотида или его фармацевтически приемлемых солей. Здоровой собаке имплантировали один подкожный имплант октреотида в соответствии с настоящим изобретением. Влагосодержание лекарственной формы подкожного импланта октреотида составляло 26,6% и содержание ацетата октреотида - 44 мг. В соответствии с оценкой скорости высвобождения *in vitro* составляли приблизительно 500 мкг/сутки в неделю 1 и снизились до приблизительно 300 мкг/сутки в неделю 4, что в целом составило высвобождение приблизительно 10 мг октреотида в течение периода исследования. Имплант удалили на 28-й день после имплантации. Длина импланта, использовавшегося в данном исследовании, составляла приблизительно 3,5 см. На дни 0, 1-7, 11, 14, 18, 21, 25 и 28 были взяты образцы крови (1,5 мл) путем прокалывания яремной вены без анестезии и не натощак для определения концентрации ацетата октреотида, инсулиноподобного фактора роста-1 и фактора роста в сыворотке.

На основании клинических наблюдений было сделано заключение, что лекарственная форма импланта октреотида была хорошо переносима, прием пищи был нормальным и не было отмечено аномального поведения.

Результаты анализа сыворотки показали максимум ацетата октреотид на день 4 и обнаруживаемые количества ацетата октреотида на протяжении всех измеренных интервалов. После имплантации концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 снижались до дня 4, затем вернулись к уровням до введения дозы ко дню 25. Как видно из фиг. 6, уровни инсулиноподобного фактора роста-1 снизились с 40 до 90% от уровня до имплантации.

Пример 6. Исследование эффекта 6-месячной имплантации у шести здоровых собак

В настоящем примере иллюстрируется приготовление лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением и высвобождение ими октреотида или его фармацевтически приемлемых солей. Шесть здоровых собак разделили на две группы и ввели один или два подкожных имплантата октреотида в соответствии с настоящим изобретением соответственно. Благосодержание подкожных имплантов октреотида составляло 25,2% и содержание ацетата октреотида - 60 мг. Имплантты были удалены спустя шесть месяцев после имплантации. Раз в день в течение первых 7 дней после имплантации брали пробы крови (10 мл) с целью определения концентрации ацетата октреотида, ИФР-1 и ФР, затем пробы крови брали два раза в неделю в течение трех недель и затем раз в неделю до завершения шестимесячного периода. За четыре дня до имплантации были взяты исходные образцы сыворотки в качестве контрольных.

Результаты показали, что уровни октреотида в сыворотке находились в пределах от 200 до 700 пг/мл у собак, которым был введен один имплант, и от 400 до 1000 пг/мл у собак, которым было введено два импланта. Как можно видеть из фиг. 7 и 8, уровни ИФР-1 были снижены на 90% в обеих группах, проходивших лечение. Проведение измерений уровней фактора роста в сыворотке было прекращено после приблизительно первого месяца исследований, т.к. исключительно низкие уровни у здоровых собак не позволяют обнаружить их дальнейшее снижение. На основании клинических наблюдений было сделано заключение, что лекарственная форма имплантата октреотида была хорошо переносима, прием пищи был нормальным и не было отмечено аномального поведения.

Пример 7. Исследование эффекта 6-месячной имплантации у людей

В настоящем примере иллюстрируется приготовление лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением и высвобождение ими октреотида или его фармацевтически приемлемых солей. Шестимесячное исследование было проведено с привлечением одиннадцати пациентов, страдающих акромегалией. 11 пациентам с диагнозом акромегалии, которые ранее проходили лечение с использованием промышленно выпускаемой лекарственной формы октреотид LAR (длительного действия), был имплантирован подкожно один или два импланта в соответствии с настоящим изобретением. Измерялись уровни фактора роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в качестве исходных и далее каждый месяц в течение шестимесячного периода. Каждый имплант содержал приблизительно 60 мг ацетата октреотида в сополимере 20% гидроксигидроксипропилметакрилата и 79,5% гидроксипропилметакрилата, при этом равновесное благосодержание составляло приблизительно 25,2%.

Имплантанты, использовавшиеся в настоящем исследовании, составляли приблизительно 44 мм в длину в сухом состоянии и 50 мм в длину в гидратированном состоянии. Имплантанты имели диаметры приблизительно 2,8 мм в сухом состоянии и приблизительно от 3,5 до приблизительно 3,6 мм в гидратированном состоянии. Имплантанты гидратировали в течение приблизительно 1 недели до имплантации.

Эталонные пределы для фактора роста составляют до 2,5 мг/л, не зависящие от возраста. В табл. 4 ниже приведены базальные уровни фактора роста в мг/л через шесть недель после имплантации имплантантов октреотида в соответствии с настоящим изобретением. Пациент № 11 не участвовал в исследовании ввиду того, что он не соответствовал критериям скрининга.

Таблица 4. Уровни базального фактора роста

Пациент #	# введенных в возрасте имплантов	Скрининг ФР (мг/л)	Визит 1 (Введение импланта)		Визит 2 (Месяц 1)		Визит 3 (Месяц 2)		Визит 4 (Месяц 3)		Визит 5 (Месяц 4)		Визит 6 (Месяц 5)		Визит 7 (Месяц 6)	
			Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)	Базальный ФР (мг/л)
001	39	1	26	16,3	0,9	1,5	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	2,1	
002	38	2	17,8	20,7	1,4	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,48	
003	49	1	67	55	2,8	3,1	3,3	5,0	5,0	5,3	5,3	5,3	5,3	5,8		
004	47	2	7,9	7	2,6	3,8	2,8	3,7	3,7	4,0	4,0	4,0	4,0	2,4		
005	43	1	10,8	11	2,2	1,8	2,2	1,6	1,6	2,2	2,2	2,2	2,2	1,3		
006	43	1	1,7	1,7	1,8	2,3	1,9	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8	1,9		
007	30	2	23,3	21,8	2,4	2,2	2,9	2,0	2,0	1,1	1,1	1,1	1,1	0,51		
008	58	2	1,9	3,2	0,1	0,1	2,0	0,1	0,1	0,6	0,6	0,6	0,6	0,11		
009	47	2	14,9	14,1	1,4	0,9	1,5	1,1	1,1	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4		
010	78	1	4	5,2	0,4	0,2	0,5	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	1,0		
012	40	2	21,1	27,8	13,5	13,7	14	11,9	11,9	8,9	8,9	8,9	8,9	13,1		
среднее				16,7	2,7	2,7	3,0	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7		

Как показано выше, к шестому месяцу у 89% субъектов обнаружились нормализованные уровни гормона роста.

Эталонные пределы для ИФР-1:

- (i) 17-24 года - приблизительно 180-780 нг/мл;
- (ii) 25-39 лет - приблизительно 114-400 нг/мл;
- (iii) 40-54 года - приблизительно 90-360 нг/мл и
- (iv) >54 лет - приблизительно 70-290 нг/мл.

В табл. 5 ниже приведены базальные уровни ИФР-1 в нг/мл через шесть месяцев после имплантации имплантов октреотида в соответствии с настоящим изобретением.

Таблица 5. Уровни ИФР-1 в сыворотке

Пациент #	Возраст	# введенного импланта	Скрининг импланта	Визит 1 (введение импланта)		Визит 2 (месяц 1)		Визит 3 (месяц 2)		Визит 4 (месяц 3)		Визит 5 (месяц 4)		Визит 6 (месяц 5)		Визит 7 (месяц 6)	
				ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)	
001	39	1	1500	1500	820	600	900	880	790	750							
002	38	2	1700	1300	210	180	190	170	130	230							
003	49	1	1100	1200	610	550	750	660	850	660							
004	47	2	1700	1800	1100	1200	1200	1100	910	990							
005	43	1	1100	1000	450	510	480	600	490	430							
006	43	1	520	580	470	430	440	480	440	460							
007	30	2	1900	1700	440	560	560	600	430	520							
008	58	2	1700	1200	220	240	170	260	160	240							
009	47	2	2200	1800	590	830	950	930	1100	1100							
010	78	1	590	490	270	260	230	310	220	350							
012	40	2	1600	1600	1300	1500	1400	1700	1500	1400							
Среднее				1288	589	624	661	699	602	648							

Как показано выше, к шестому месяцу у 22% субъектов обнаружился нормализованный уровень ИФР-1.

На фиг. 9А и 9В проиллюстрировано сравнение импланта октреотида в соответствии с настоящим изобретением с промышленно выпускаемой лекарственной формой ацетата октреотида, и, как видно из рисунков, эффективность импланта оказалась, по меньшей мере, такой же высокой, как и эффективность коммерчески выпускаемой лекарственной формы октреотида LAR (длительного действия). Терапевтический эффект указанных имплантов успешно сохранялся в течение всех 6 месяцев проведения исследования.

У всех пациентов наблюдалось снижение уровней ИФР-1, при нормализации уровней у двух пациентов. Снижение уровней уже наблюдалось в первом месяце проведения терапии, и средний уровень ИФР-1 оставался стабильным в течение 5 последующих месяцев. Проведение сравнения снижения уровней, ранее наблюдавшихся у тех же самых пациентов, проходивших терапию с использованием промышленно выпускаемого октреотида LAR (длительного действия), оказалось возможным у 8 из 9 пациентов. У 6 из 8 пациентов процентное снижение ИФР-1 при использовании импланта было большим, чем при использовании промышленно выпускаемой лекарственной формы октреотида LAR (длительного действия), в то время как у двух пациентов оно было меньше. Спустя 6 месяцев лечение с использованием имплантов уровни фактора роста у трех пациентов составляли < 1 нг/мл и у других пяти пациентов - < 2,5 нг/мл. Результаты сравнения превзошли результаты использования промышленно выпускаемой лекарственной формы октреотида LAR (длительного действия), в соответствии с которыми уровни фактора роста только у 2 пациентов были < 1 нг/мл и у других 2 пациентов были ниже 2,5 нг/мл.

Как показано в табл. 6 ниже, были также проведены измерения уровней октреотида в сыворотке пациентов.

Таблица 6. Уровни октреотида в сыворотке

Месяц		1	2	3	4	5	6	7
#имплантов	Обозначение пациента	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7	Визит 8
1	Пациент 1	1181	874,5	738,0	894,3	699,2	722,3	169,0
2	Пациент 2	2686	2478	1625	1833	1388	1203	280
1	Пациент 3	2570	2351	1332	980,5	1131	775,2	173
2	Пациент 4	4268	3308	2582	2650	2455	1984	166
1	Пациент 5	1218	1022	610,0	783,2	709,4	545,8	144
1	Пациент 6	1899	1445	1427	1123	1148	747,7	206
2	Пациент 7	5524	2621	3656	3141	2205	1466	154
2	Пациент 8	8684	3387	4899	3336	3454	1765	170
2	Пациент 9	3850	860,6	2638	1766	1729	1510	203
1	Пациент 10	2055	1628	1192	863,9	1641	1231	1130
2	Пациент 12	2527	1366	2006	962,8	1484	1156	189

* У пациента 10 не был удален имплант во время визита 7

На фиг. 10 проиллюстрировано сравнение уровней октреотида с использованием одного и двух имплантов.

В целом, результаты указывают на то, что имплант октреотида в соответствии с настоящим изобретением является, по меньшей мере, настолько же эффективным, как и промышленно выпускаемая лекар-

ственная форма ацетата октреотида LAR (длительного действия), для снижения уровней гормона роста и уровней инсулиноподобного фактора роста-1 у пациентов, страдающих акромегалией.

Пример 8.

В настоящем примере иллюстрируется приготовление лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением и высвобождение ими октреотида или его фармацевтически приемлемых солей. Двум здоровым собакам имплантировали один подкожный имплант октреотида в соответствии с настоящим изобретением. До имплантации импланты не были гидратированы. Подкожные импланты октреотида состояли из приблизительно 59,5% гидроксипропилметакрилата и приблизительно 40% гидроксиэтилметакрилата, и их равновесная влажность составляла приблизительно 27,6%. Импланты содержали приблизительно 84 мг ацетата октреотида, гидроксипропилцеллюлозу и стеарат магния. Импланты были удалены спустя 6 месяцев после имплантации. Раз в день через день в течение первых четырех недель после имплантации брали пробы крови (10 мл) с целью определения концентрации ацетата октреотида и ИФР-1 в сыворотке, затем пробы крови брали два раза в неделю в течение четырех недель и затем раз в неделю до завершения шестимесячного периода. За два дня до имплантации были взяты исходные образцы сыворотки в качестве контрольных.

На фиг. 11 приведены уровни октреотида в сыворотке собак и на фиг. 12 - уровни ИФР-1 у собак.

Несмотря на то, что было приведено исключительно детальное описание настоящего изобретения со ссылками на его конкретные предпочтительные примеры осуществления, возможны другие варианты. Таким образом, существование и объем прилагаемой формулы не должны быть ограничены описанием и предпочтительными вариантами, содержащимися в настоящем описании изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Имплант, включающий гидрогель, гидроксипропилцеллюлозу и октреотид, в котором
 - указанный октреотид содержится в указанном гидрогеле,
 - указанный гидрогель включает сополимер, полученный из сополимеризации смеси, включающей по меньшей мере два гидрофильных, этиленненасыщенных мономера,
 - указанный имплант содержит от 20 до 150 мг октреотида в свободной форме или в солевой форме, и
 - указанный имплант обеспечивает *in vivo* средний показатель C_{ss} приблизительно от 0,1 до 9 нг/мл октреотида у пациента в течение периода по меньшей мере приблизительно двух месяцев.
- Имплант по п.1, в котором указанный имплант содержит приблизительно от 40 до 90 мг октреотида.
- Имплант по п.1, в котором указанный октреотид является ацетатом октреотида.
- Имплант по п.3, в котором указанный имплант содержит приблизительно 50 мг ацетата октреотида.
- Имплант по п.3, в котором указанный имплант содержит приблизительно 80 мг ацетата октреотида.
- Имплант п.1, в котором указанный средний показатель C_{ss} *in vivo* составляет приблизительно от 1 до 2 нг/мл октреотида у пациента.
- Имплант по п.1, в котором указанный имплант обеспечивает *in vivo* средний показатель C_{ss} октреотида у пациента в течение приблизительно шести месяцев.
- Имплант по п.1, в котором указанный сополимер содержит смесь 2-гидроксиэтилметакрилата и гидроксипропилметакрилата.
- Имплант п.8, в котором указанный сополимер содержит приблизительно 20% 2-гидроксиэтилметакрилата и приблизительно 80% гидроксипропилметакрилата.
- Имплант по п.1, который дополнительно включает стеарат магния.
- Имплант по п.1, который дополнительно включает полимер на основе полиуретана.
- Способ лечения акромегалии либо одного или более симптомов, связанных с акромегалией, включающий
 - введение подкожно нуждающемуся в этом пациенту по меньшей мере одного импланта, включающего гидрогель, гидроксипропилцеллюлозу и октреотид,
 - в котором
 - указанный октреотид содержится в указанном гидрогеле,
 - указанный гидрогель включает сополимер, полученный из сополимеризации смеси, включающей по меньшей мере два гидрофильных, этиленненасыщенных этиленом мономера,
 - указанный имплант содержит около 40-90 мг октреотида в свободной форме или в солевой форме,
 - указанный имплант высвобождает эффективное количество октреотида указанному пациенту в течение по меньшей мере приблизительно двух месяцев.
- Способ по п.12, в котором указанный имплант включает приблизительно 50 мг октреотида.
- Способ по п.12, в котором указанный имплант включает приблизительно 80 мг октреотида.
- Способ по п.12, в котором пациенту вводят подкожно два или более указанных гидрогелевых

импланта.

16. Способ по п.12, в котором указанный гидрогелевый имплант вводят приблизительно каждые шесть месяцев.

17. Имплант по п.1, в котором указанный сополимер включает приблизительно 40% 2-гидроксиэтилметакрилата и приблизительно 60% гидроксипропилметакрилата.

18. Имплант по п.1, в котором гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве приблизительно 0,5-20% в/в.

19. Имплант по п.1, в котором гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве приблизительно 10% в/в.

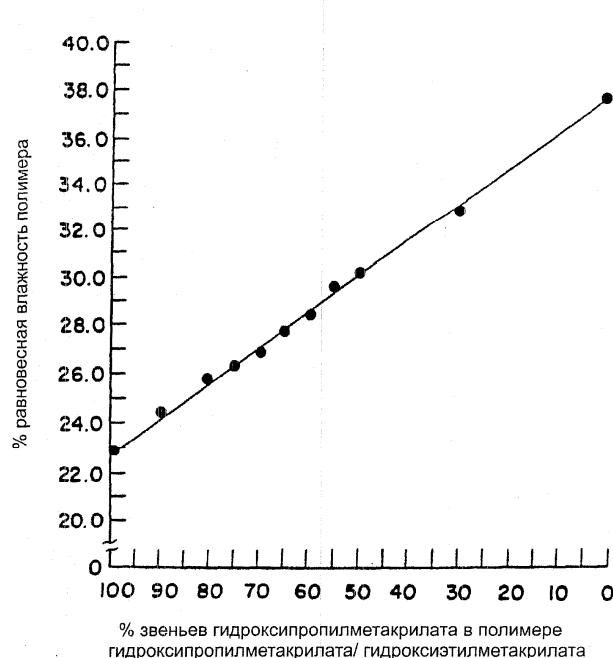
20. Имплант по п.19, который дополнительно включает приблизительно 2% в/в стеарата магния.

21. Способ по п.12, в котором указанный имплант получают путем многоэтапного процесса, который включает облучение.

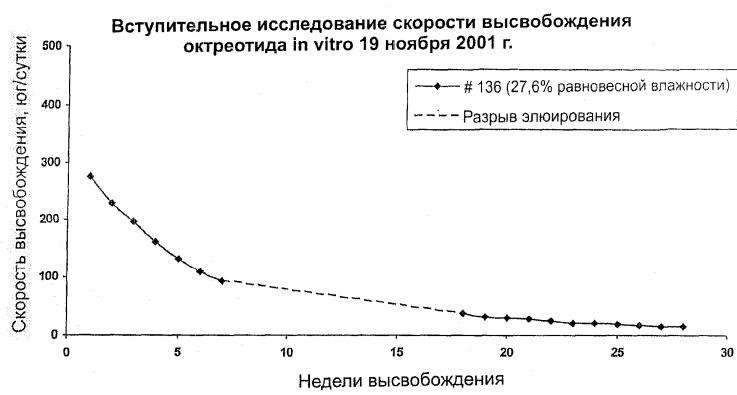
22. Способ по п.12, в котором указанный имплант получают путем многоэтапного процесса, который включает примирение.

23. Способ по п.12, в котором указанный имплант вводят подкожно в гидратном состоянии.

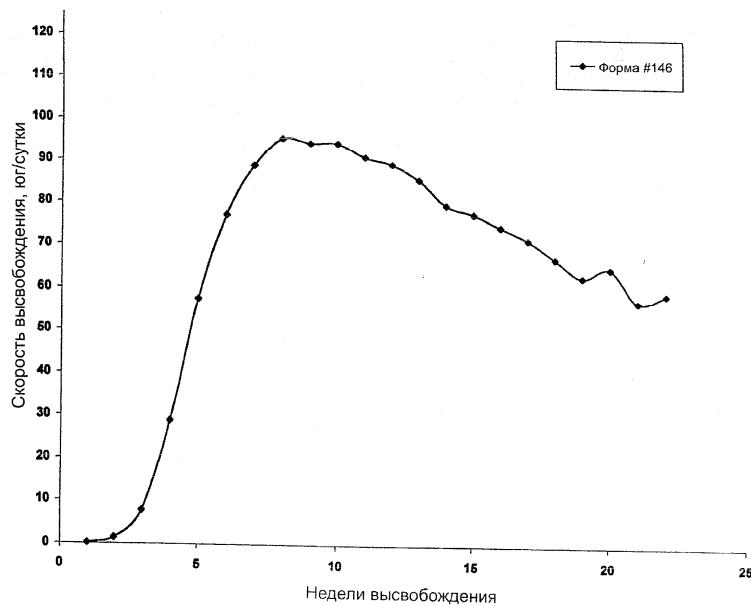
24. Способ по п.12, в котором указанный имплант вводят подкожно в сухом состоянии.



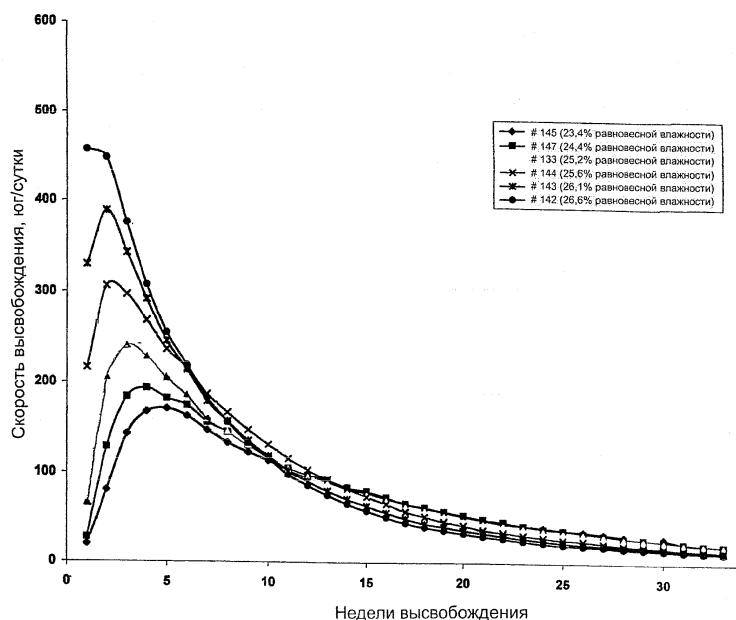
Фиг. 1



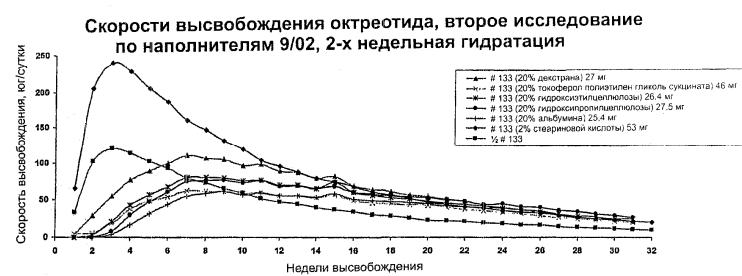
Фиг. 2



Фиг. 3

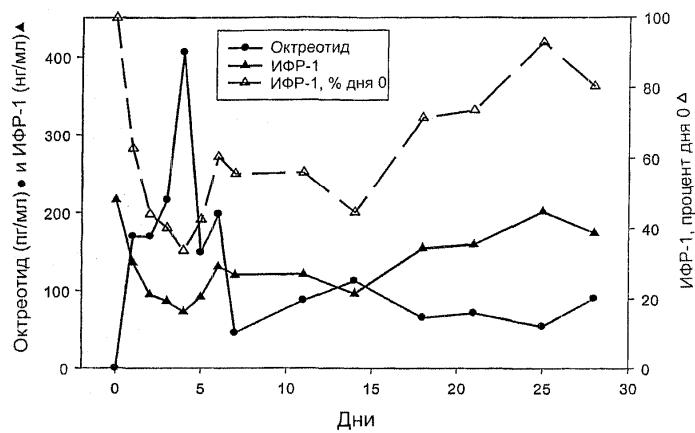


Фиг. 4



Фиг. 5

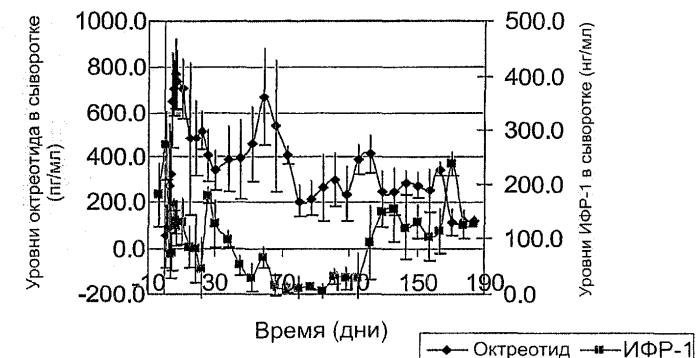
Исследования 02-3025 (собака)



Фиг. 6

Уровни октреотида и ИФР-1 в сыворотке на протяжении 184 дней

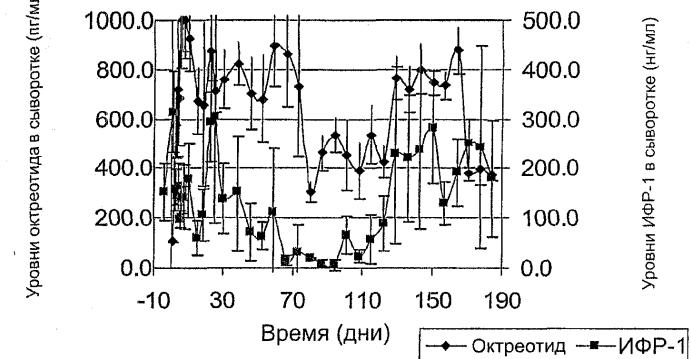
Один имплант



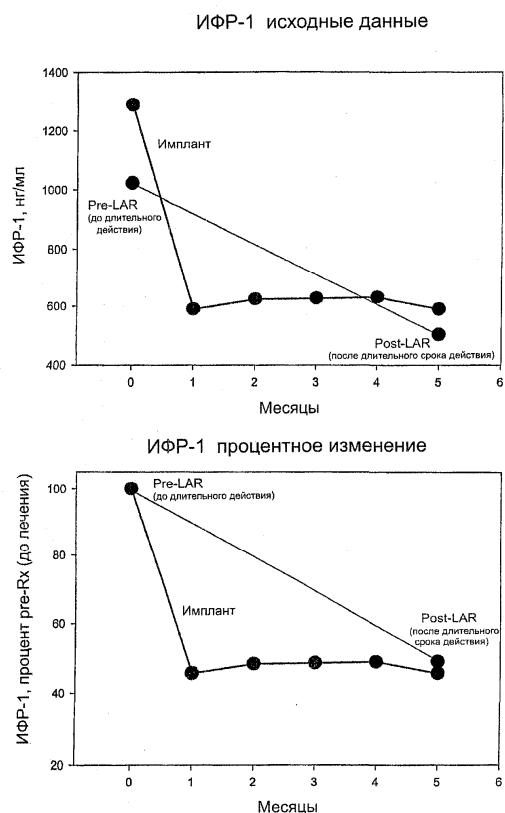
Фиг. 7

Уровни октреотида и ИФР-1 в сыворотке на протяжении 184 дней

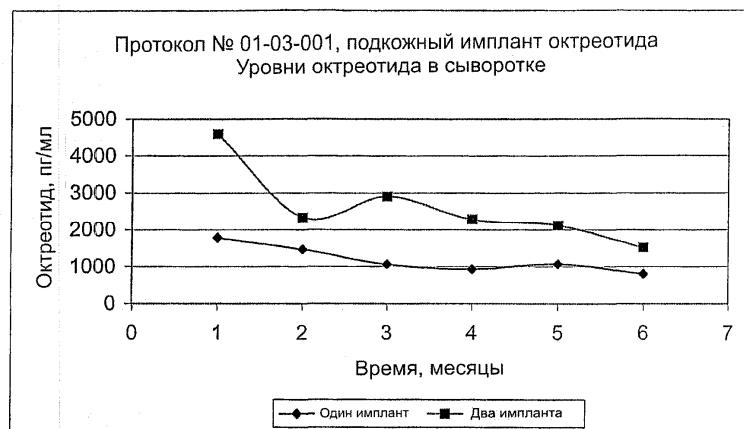
Два импланта



Фиг. 8

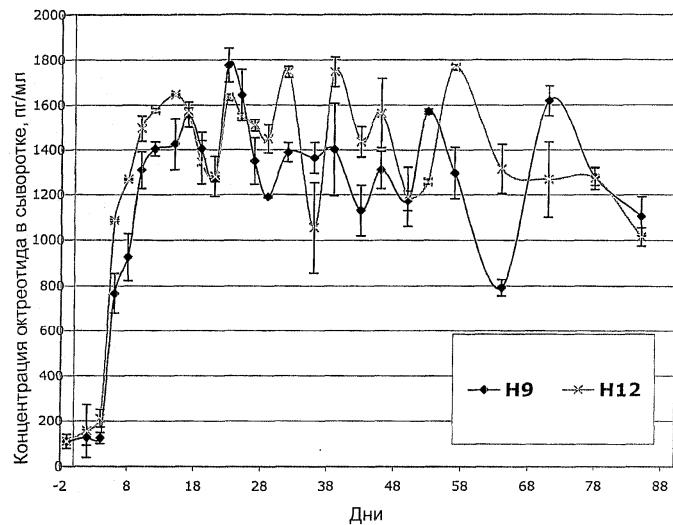


Фиг. 9



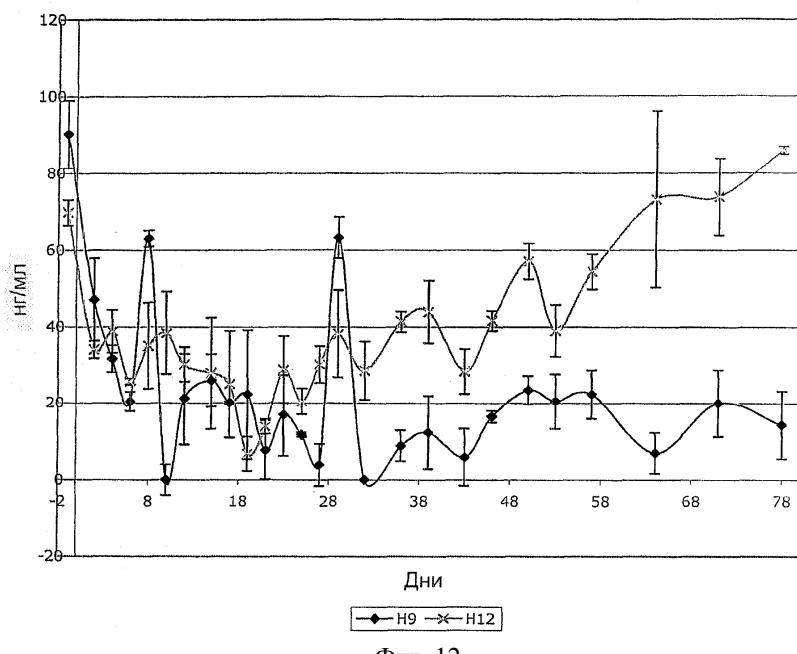
Фиг. 10

Уровни октреотида в сыворотке собак для имплантов большого диаметра, введенных сухими



Фиг. 11

Уровни ИФР-1 в сыворотке собак с введенными имплантами в сухом состоянии (дни 1-78)



Фиг. 12

