

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 865 938**

②① N° d'enregistrement national : **04 01109**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 38/09, A 61 P 35/00

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②② Date de dépôt : 05.02.04.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 12.08.05 Bulletin 05/32.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

⑦② Inventeur(s) : CHERIF CHEIKF ROLAND et NAVARRO PUJOL FRANCESC.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : BEAUFOUR IPSEN-S.C.R.A.S.

⑤④ FORMULATION RETARD SOLIDE COMPRENANT DE L'ACETATE DE TRIPTORELINE.

⑤⑦ L'invention concerne en particulier une formulation retard solide pour administration parentérale comprenant:

a) de l'acétate de triptoréline, et

b) un ou des excipients comprenant un polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou un mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique,

ladite formulation contenant de 10 à 99% d'acétate de triptoréline en poids par rapport au poids total de la formulation et étant obtenue par un procédé comportant la fusion du mélange de l'acétate de triptoréline et du ou des excipients lors de la fusion-extrusion de l'acétate de triptoréline avec le ou les excipients,

ladite formulation étant telle qu'elle libère l'acétate de triptoréline sur une durée d'au moins une semaine une fois administrée par la voie parentérale à un patient.

**FR 2 865 938 - A1**



## Formulation retard solide comprenant de l'acétate de triptoréline

La présente invention a pour objet une formulation retard solide pour administration parentérale comprenant de l'acétate de triptoréline.

La triptoréline (aussi connue sous la désignation [D-Trp<sup>6</sup>] LHRH) est un analogue de l'hormone LHRH. Ce décapeptide destiné à traiter, notamment, le cancer de la prostate ou l'endométriose, est actuellement utilisé comme principe actif du médicament Decapeptyl<sup>®</sup> (aussi appelé Diphereline<sup>®</sup> dans certains pays).

La demanderesse avait déjà décrit, dans la demande de brevet PCT WO 98/24504, une formulation retard solide pour administration parentérale comprenant un mélange homogène d'un principe actif (notamment un sel de triptoréline) à l'état dispersé ou non dispersé formant une phase continue dont au moins une partie est en contact direct avec la surface d'échange de la formulation et du milieu biologique extérieur, et d'un excipient biocompatible biodégradable (notamment un polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou glycolique ou un mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou glycolique), dans laquelle la quantité de principe actif est d'au moins 50% en poids par rapport au poids total de la formulation, et ayant un profil de relargage indépendant de la composition de l'excipient, du poids moléculaire de l'excipient ou du rapport pondéral principe actif/excipient, le profil de relargage étant essentiellement exclusivement dépendant de la quantité totale de principe actif présent dans la formulation.

La demanderesse a à présent découvert que les propriétés de telles formulations retard pouvaient encore être améliorées pour l'acétate de triptoréline. En particulier, la demanderesse a mis au point des formulations retard d'acétate de triptoréline dont le pic initial de relargage (ou « burst » en anglais) est encore réduit par rapport aux formulations standard telles celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/24504.

La demanderesse a également découvert des conditions de fabrication, selon un procédé avantageux, permettant l'obtention de certaines desdites formulations retard.

En fait, une formulation selon l'invention ne présente pas de tel pic initial de relargage isolé mais plutôt un maximum de relargage au départ qui se stabilise régulièrement vers le profil retard (taux circulant) nécessaire et suffisant. La continuité dans la dose de triptoréline délivrée représente un avantage important de ce type de formulation car la

dose circulante chez le patient peut ainsi être maintenue à des niveaux suffisants pour obtenir un effet thérapeutique et la concentration de triptoréline circulante restera, grâce à des injections répétées à intervalles réguliers, supérieur ou égal aux besoins du traitement. La demanderesse a ainsi découvert que l'utilisation de formulations  
5 présentant ces caractéristiques de profil de relargage permettait l'augmentation des intervalles du traitement et la réduction de la dose totale avec des concentrations circulantes de principe actif inférieures à celles utilisées jusqu'à présent.

L'invention a donc pour objet une formulation retard solide pour administration parentérale comprenant :

- 10 a) de l'acétate de triptoréline, et
- b) un ou des excipients comprenant un polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou un mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique,

ladite formulation contenant de 10 à 99% d'acétate de triptoréline en poids par rapport  
15 au poids total de la formulation et étant obtenue par un procédé comportant la fusion du mélange de l'acétate de triptoréline et du ou des excipients lors de la fusion-extrusion de l'acétate de triptoréline avec le ou les excipients,

ladite formulation étant telle qu'elle libère l'acétate de triptoréline sur une durée d'au moins une semaine une fois administrée par la voie parentérale à un patient.

20 De préférence, une formulation selon l'invention, une fois administrée à un patient par la voie parentérale, libérera l'acétate de triptoréline à une dose efficace pendant une période d'au moins 14 jours (plus préférentiellement sur une période d'au moins 28 ou 30 jours, et encore plus préférentiellement sur une période d'au moins 60, 90, 120 ou même 180 jours).

25 Selon l'invention, la formulation retard solide comprendra de préférence de 20 à 90%, plus préférentiellement de 25 à 80% et encore plus préférentiellement de 30 à 70% en poids d'acétate de triptoréline par rapport au poids total de la formulation. En particulier, la formulation retard solide de l'invention pourra comprendre de 35 à 55% en poids d'acétate de triptoréline par rapport au poids total de la formulation.

30 De préférence, la fusion du mélange de l'acétate de triptoréline et du ou des excipients a lieu en même temps que l'extrusion dudit mélange conduisant à la formulation retard de l'invention.

De préférence, lorsqu'elle comprend plus de 35% d'acétate de triptoréline en poids par rapport au poids total de la formulation, ladite formulation sera telle qu'elle libère en

moins d'une semaine (et de préférence en moins de 48 heures) la quasi-totalité de l'acétate de triptoréline qu'elle contient dans 500 ml d'une solution aqueuse à pH 6,0 contenant 0,9% en poids chlorure de sodium et maintenue sous agitation à la vitesse de 25 tours/min à une température comprise entre 25 et 37 °C, de préférence entre 30 et 37 °C et particulièrement à environ 30 °C, mais aussi telle qu'elle relargue l'acétate de triptoréline sur une durée d'au moins une semaine une fois administrée par la voie parentérale à un patient, et sera en outre caractérisée en ce que la quantité d'eau résiduelle dans le mélange de sel de triptoréline d'excipients incorporé dans ladite formulation retard n'excèdera pas 8% en poids d'eau par rapport au poids total dudit mélange.

Par acétate de triptoréline, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend dans la présente demande de l'acétate de triptoréline pur à plus de 95% en poids, et de préférence pur à plus de 97 ou 98% exprimé en poids d'acétate de triptoréline. Ceci correspond respectivement à un pourcentage de l'ordre d'environ 80, 84 ou 85% en poids de peptide.

Par quasi-totalité de l'acétate de triptoréline, on entend plus de 80% de la quantité initiale d'acétate de triptoréline, et plus préférentiellement plus de 90 voire 95% de cette quantité.

Selon une variante de l'invention, la quantité d'acétate de triptoréline sera d'au moins 55% voire 60% en poids par rapport au poids total de la formulation, et plus préférentiellement d'au moins 70% ou même 75% en poids par rapport au poids total de la formulation. Par ailleurs, toujours selon cette variante de l'invention, la quantité de polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou un mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique sera de préférence d'au moins 20% en poids par rapport au poids total de la formulation, et plus préférentiellement d'au moins 25% voire 30% en poids par rapport au poids total de la formulation.

Selon une autre variante de l'invention, la quantité d'acétate de triptoréline sera de 35 à 55% (et plus préférentiellement de 35 à 50%) en poids par rapport au poids total de la formulation.

Selon l'invention, le polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou le mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique sera de préférence un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique ou un mélange de tels copolymères.

Tous les types de copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique (PLGA) pourront être utilisés pour les compositions selon l'invention, et notamment un PLGA 50-50 (i.e. un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique (PLGA) comprenant 50% d'unités dérivées de l'acide lactique et 50% d'unités dérivées de l'acide glycolique), un PLGA 75-25 (i.e. un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique (PLGA) comprenant 75% d'unités dérivées de l'acide lactique et 25% d'unités dérivées de l'acide glycolique), un PLGA 80-20 (i.e. un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique (PLGA) comprenant 80% d'unités dérivées de l'acide lactique et 20% d'unités dérivées de l'acide glycolique) ou encore un PLGA 85-15 (i.e. un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique (PLGA) comprenant 85% d'unités dérivées de l'acide lactique et 15% d'unités dérivées de l'acide glycolique). D'une façon générale, on préférera employer pour les formulations retard solide de l'invention des PLGA comprenant de 50% à 85% d'unités dérivées de l'acide lactique et de 15% à 50% d'unités dérivées de l'acide glycolique, en particulier des PLGA comprenant de 70% à 85% d'unités dérivées de l'acide lactique et de 15% à 30% d'unités dérivées de l'acide glycolique, et notamment un PLGA comprenant environ 75% d'unités dérivées de l'acide lactique et environ 25% d'unités dérivées de l'acide glycolique (i.e. un PLGA environ 75-25). Lesdits PLGA posséderont une chaîne plus ou moins courte en fonction de la durée de libération du principe actif recherchée. Par ailleurs, il sera possible d'utiliser des polymères d'acide lactique pur (PLA), notamment pour les formes destinées à obtenir une libération sur une période supérieure à 3 mois.

Lesdits polymères ou copolymères seront préférentiellement utilisés sous une forme purifiée ou débarrassée de la fraction de monomère résiduel. Des polymères ou copolymères de ce type sont par exemple décrits dans le brevet US 4,728,721.

Lorsque le polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou le mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique comprendra un PLGA, celui-ci aura de préférence une masse moléculaire d'au moins 60 000 g/mol, plus préférentiellement d'au moins 75 000 voire 90 000 ou 95 000 g/mol (et notamment environ 100 000 g/mol). Lorsque le polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou le mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique comprendra un PLA, celui-ci aura de préférence une masse moléculaire comprise entre 15 000 ou 20 000 et 30 000 ou 40 000 g/mol (en particulier environ 25 000 g/mol)

Les formulations retard, selon l'invention, permettent l'utilisation d'une grande variété de polymères avec notamment des résultats favorables avant ou après radiostérilisation

malgré le changement de poids moléculaire qui autorisent donc par exemple une préparation aseptique ou gamma-irradiée.

En fonction du polymère ou copolymère utilisé et de son poids moléculaire, il pourra être utile d'ajouter un faible pourcentage de PLGA de bas poids moléculaire (2 000 à  
5 6 000 g/mol par exemple) pour diminuer la température d'extrusion, augmenter la plasticité ou le caractère hydrophile susceptible de favoriser le contrôle retard rapide par réarrangement. Ce faible pourcentage sera de préférence compris entre 0 et 5%, plus préférentiellement entre 0 et 2% et plus préférentiellement entre 0 et 1%.

De préférence, toujours selon la variante de l'invention selon laquelle la formulation  
10 comprend plus de 50% d'acétate de triptoréline en poids par rapport au poids total de la formulation, le mélange de l'acétate de triptoréline avec le ou les excipients polymères ou copolymères sera préalablement séché pour que sa teneur en eau ne dépasse pas 8% en poids (de préférence 4 ou 5% et tout particulièrement 2%).

Le procédé de fabrication préféré selon l'invention comprend le mélange à sec dudit sel  
15 de triptoréline dans des proportions pouvant aller jusqu'à plus de 50 % avec le ou lesdits excipients polymères ou copolymère. Ledit mélange est ensuite compacté et granulé à sec à une température inférieure ou égale à 25 °C. Le mélange est alors séché de façon à avoir une humidité résiduelle qui ne dépasse pas 8 % et préférentiellement inférieur à 4 ou 5 % ou encore environ égale à 2 %. Ledit mélange sera ensuite amené à  
20 sa température de fusion directement et rapidement au cours du procédé d'extrusion.

Le mélange d'acétate de triptoréline avec le polymère ou copolymère d'un acide lactique et/ou d'acide glycolique ou le mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique sera alors à l'état fondu.

Ledit mélange est ainsi alimenté dans une vis d'extrusion selon un procédé tel que le  
25 temps de liquéfaction-fusion du mélange et de transit jusqu'à la buse d'extrusion soit réduit et inférieur à 30 minutes et préférentiellement inférieur à 15 minutes.

Selon cette variante avantageuse du procédé de fabrication, on opère sans prétraitement du mélange grâce aux solvants aqueux ou organiques et/ou sans lyophilisation des mélanges et sans préchauffage distinct pour la compression avant extrusion, ce qui  
30 permet de contrôler le cas échéant le faible état d'hydratation dudit mélange et d'extruder à des températures pouvant être supérieures à 100 °C sans dégradation du principe actif, sur des temps de chauffage courts, inférieurs à 15 minutes, de préférence compris entre 5 et 10 minutes.

Ce procédé de fabrication évite l'utilisation de solvant ou de véhicule de fabrication à éliminer ensuite. Le mélange solide en poudre d'acétate de triptoréline et polymère(s) ou copolymère(s) d'acide lactique et/ou d'acide glycolique pourra être fondu à une température suffisante pour obtenir un état non solide des deux constituants pour être  
5 ensuite mélangé puis extrudé ou moulé avant baisse de la température et retour de l'arrangement à l'état solide.

En particulier, lorsque l'excipient est un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique (PLGA) comprenant environ 75 à 85% d'unités dérivées de l'acide lactique et environ 15 à 25% d'unités dérivées de l'acide glycolique (i.e. un PLGA environ 75-  
10 25 ou environ 85-15) de viscosité environ 1,1 dl/g mesurée dans l'hexafluoroisopropanol (HFIP), l'acétate de triptoréline devrait de préférence être mis en forme à des températures comprises entre 110 et 160 °C, et plus préférentiellement entre 125 °C et 150 °C voire entre 137 et 145 °C, par exemple à environ 143 °C.

Il est très important de noter qu'à cette température le peptide est fondu ce qui n'était  
15 pas le cas des procédés connus de l'art antérieur et en particulier de celui décrit dans le brevet français 2.650.182 (Debiopharm). Le fait de pouvoir opérer à une température à laquelle le peptide est fondu est inattendu car on aurait pu craindre que le peptide se dégraderait à cette température ce qui n'est pas le cas.

Cette température pourra bien sûr être adaptée en fonction du polymère ou copolymère  
20 utilisé ; elle sera par exemple être d'environ 10 °C inférieure dans le cas d'un PLGA environ 50:50 ou d'environ 10 °C supérieure pour un PLGA 75-25 de plus haute viscosité.

En ce qui concerne l'humidité résiduelle dans le mélange de sel de triptoréline et de polymère(s) et ou copolymère(s) incorporé dans ladite formulation retard, celle-ci sera  
25 de préférence inférieure ou égale à 4 ou 5% (plus préférentiellement inférieure ou égale à environ 2%) en poids d'eau par rapport au poids total. En particulier, elle sera comprise 1,5 et 2,5% en poids d'eau par rapport au poids total, et tout préférentiellement entre 1,8 et 2,2% en poids d'eau par rapport au poids total (par exemple environ 2% en poids d'eau par rapport au poids total).

30 La demanderesse a constaté que de telles proportions pour l'humidité résiduelle permettent d'obtenir des résultats avantageux, en particulier en ce qui concerne le mélange à l'état fondu et l'obtention d'un relargage sans pic initial et conforme aux doses thérapeutiques recherchées au cours du temps. Cette réduction du pic de relargage amène aussi une extension de la durée de libération par rapport à une quantité donnée  
35 de sel de triptoréline incorporée dans la formulation retard. De cette manière, il est

possible d'obtenir un relargage du sel de triptoréline sur une durée supérieure à 15, 30, 60, 90 voire même 120 ou 180 jours tout en utilisant de (relativement) faibles quantités de sel de triptoréline. Ainsi, les formulations retard selon l'invention auront comparativement un volume encore plus faible que ce qui se faisait auparavant, ce qui  
5 diminuera le désagrément éprouvé par le patient lors de leur injection.

Il sera ainsi possible, selon l'invention de réaliser des formulations d'acétate de triptoréline utilisées pour le cancer de la prostate n'ayant plus, en fonction de la durée d'action, une dose mensuelle moyenne de 3 mg mais par exemple une dose mensuelle moyenne de 2.5 mg voire 2 mg ou encore 1 mg. L'invention concerne donc également  
10 d'une façon plus générale des formulations d'acétate de triptoréline comprenant un excipient polymère (en particulier un PLGA) ou un mélange d'excipients polymères, lesdites formulations étant capables de libérer, à une dose efficace dans le traitement du cancer de la prostate et sur une période d'au moins un mois, de l'acétate de triptoréline dans l'organisme des patient auxquels elles sont administrées, lesdites formulations  
15 contenant de 1 à 2 mg (et en particulier environ 1,5 mg) d'acétate de triptoréline par mois de libération à une dose efficace de l'acétate de triptoréline.

Par exemple dans une formulation selon l'invention, des formulations mensuelles pourraient contenir de l'ordre de 1,5 mg de principe actif comme l'acétate de triptoréline, des compositions prévues pour 4 mois de relargage pourraient contenir de  
20 l'ordre de 1,5 mg/mois de principe actif (soit environ 60 mg) et des compositions prévues pour une durée de traitement de 6 mois pourraient contenir de l'ordre de 1,5 à 2 mg/mois (soit environ 9 à 12 mg).

Pour préserver ces conditions, il pourra être nécessaire de manipuler la poudre, soit dans une ambiance (enceinte) contrôlée (sous air sec ou flux d'azote), soit sous une source de  
25 chaleur maintenant ou réduisant l'humidité ambiante (lumière visible ou IR).

Dans le cas de l'extrusion, cet arrangement à chaud pourra donner la forme souhaitée directement grâce au mélange de la vis et au diamètre de la buse d'extrusion.

Il sera également possible d'effectuer un contrôle de la forme solide et notamment de son diamètre grâce à une étireuse régulant le diamètre de l'extrudât.

30 Dans ce cas et selon le diamètre souhaité, l'étireuse pourra agir à température ambiante à la sortie de l'extrudeuse. L'extrudât pourra également passer à travers une chambre thermostatée à température élevée, égale ou inférieure à la température d'extrusion pour permettre un étirage plus important et notamment l'obtention de très petits diamètres (par exemple inférieurs à 0,1 mm ou encore inférieur à 0,05 mm).

Cet extrudât continu pourra ensuite être coupé à la taille (surface d'échange) offrant le profil de relargage souhaité, par exemple par cryobroyage. La dose souhaitée pourra être obtenue et injectée sous forme d'un ou plusieurs pellets ou sous forme de poudre microgranulée et calibrée.

- 5 Selon la forme, la dose et le profil de relargage souhaité, ce procédé de fabrication pourra aussi s'appliquer à des formes de faibles charges en principe actif, inférieures à 20 % notamment comprises entre 0.5 et 10 % ou à de fortes charges, supérieures à 50 % et notamment comprises entre 60 et 80 %.

10 Les indications figurant ci-dessus en terme d'humidité résiduelle et de quantité de principe actif ainsi que de nature du polymère par exemple, peuvent s'appliquer aux compositions ayant des charges inférieures à 50% comme à celles ayant des charges supérieures à cette valeur. Les adaptations nécessaires sont à la portée de l'homme du métier considérant les indications figurant ci-dessus ainsi que dans les exemples de réalisation.

- 15 Il pourra ainsi s'agir d'une ou plusieurs formes solides de longueur pouvant être supérieure à 1 cm ou inférieur à 0,1 mm, selon les cas et injectées soit comme un implant, soit sous forme de suspension.

20 Pour obtenir des formes dispersées, extrudées à chaud de faible diamètre, il sera également possible d'utiliser une buse d'extrusion à plusieurs canaux permettant en parallèle la sortie de plusieurs extrudâts de la même vis. Ces fils d'extrusion de diamètre faible (inférieur à 0,1 mm) pourront être coupés mécaniquement à des longueurs régulières (par exemple 0,05 mm) ou encore cryo-broyés à froid (azote liquide) selon des points de fracture pour obtenir des formes dispersées.

25 En dehors de ces techniques jouant sur la température, il sera possible d'obtenir de telles formes dispersées à l'aide de solutions en tirant avantage de la solubilité importante du sel de triptoréline et de la faible quantité de polymère nécessitée par les formulations retard selon l'invention, ceci dans la mesure où la dose mensuelle est diminuée et/ou la charge en principe actif est élevée..

30 On pourra préparer ces solutions dans des solvants organiques miscibles avec l'eau (par exemple dans de l'acide acétique) ou encore dans des fluides supercritiques (par exemple dans du CO<sub>2</sub> à l'état supercritique). Ces mélanges en solution seront ensuite séchés ou lyophilisés puis traités en extrusion ou directement nébulisés, éventuellement sous pression.

Selon une variante préférée de l'invention, la formulation retard solide se présentera sous forme d'un microimplant, i.e. un cylindre de faible diamètre (inférieur à 1,5, 1, 0,8, 0,6, 0,5, 0,25 ou même 0,1 mm) et de longueur de quelques mm, ladite longueur étant de préférence comprise entre 5 et 50 mm (plus préférentiellement entre 10 et 30 ou 40 mm). De préférence, le cylindre aura un rapport longueur/diamètre au moins égal à 10, et plus préférentiellement au moins égal à 12, voire même au moins égal à 15 ou 20.

En particulier, lorsque l'excipient employé sera un PLGA environ 75-25 de masse moléculaire environ 100 000 g/mol, le microimplant selon l'invention pourra avoir, par exemple, un diamètre de 0,8 à 0,9 mm et comprendre 70% en poids de sel de triptoréline et 30% en poids de PLGA environ 75-25. Dans un tel cas, le microimplant selon l'invention aura un poids proportionnel à la durée de relargage recherchée, soit environ 4,6 à 5,6 mg pour une durée de relargage d'environ 1 mois ou environ 13,7 à 16,7 mg pour une durée de relargage d'environ 3 mois. On pourra aussi ici utiliser le profil de relargage selon l'invention pour réaliser des microimplants de seulement 15,2 à 18,5 mg pour une durée de relargage d'environ 4 mois ou encore de microimplants de 18,2 à 22,2 mg pour une durée de relargage d'environ 6 mois voire de microimplants encore plus petits correspondant à des doses moyennes mensuelles de triptoréline inférieures à 2 mg.

L'homme du métier pourra bien entendu choisir d'utiliser d'autres polymères ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou encore un mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique, ou bien d'avoir d'autres proportions de sel de triptoréline et de PLGA ; dans ce cas, il adaptera la masse moléculaire du PLGA et le poids des microimplants pour obtenir l'effet souhaité.

L'invention a donc aussi pour objet une méthode de traitement d'un patient ayant besoin de l'administration régulière d'un analogue de LHRH, ladite méthode consistant en l'injection et implantation chez ce patient d'une formulation retard solide selon l'invention, soit aux doses mensuelles habituellement utilisées pour ledit analogue de LHRH, soit à des doses inférieures rendues possibles par la formulation et son profil d'administration.

Selon la taille de la formulation obtenue, le médecin ou le vétérinaire traitant pourra utiliser des dispositifs d'injection tels que ceux décrits dans la demande PCT WO 98/24504 ou des seringues de taille standard pour effectuer l'administration.

Le terme "environ" fait référence à un intervalle autour de la valeur considérée. Tel qu'utilisé dans la présente demande, "environ X" signifie un intervalle de X moins 10% de X à X plus 10% de X, et de préférence un intervalle de X moins 5% de X à X plus

5% de X. Lorsqu'il s'agit plus spécifiquement d'intervalles de températures, « environ Y °C » fait alors référence à un intervalle de Y moins 10 °C à Y plus 10 °C, et de préférence un intervalle de Y moins 5 °C à Y plus 5 °C.

5 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

10 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

### **EXEMPLES**

#### **Procédure générale de préparation des formulations des exemples**

15 Le polymère ou copolymère d'une part et l'acétate de triptoréline d'autre part sont pesés puis leurs poudres soient mélangées à l'aide d'un appareil Turbula T2C INS4586 (vitesse de rotation 42 tours/min) et transformées (par compression ou compaction) en granulés dont la taille n'excède pas 1,4 ou 1,5 mm (contrôle assuré par tamisage). La teneur en eau présente dans les granulés est déterminée sur un échantillon puis ajustée au niveau désiré par séchage sous vide à température ambiante. Les granulés séchés sont ensuite soumis à un processus de fusion-extrusion à une vitesse de 10 tours/min  
20 (extrudeuse Scamex 8/12 mm (Scamia)) tandis que la température lors de ce processus est maintenue à la température désirée (pour le cas particulier des implants comprenant au moins 50% d'acétate de triptoréline). Deux appareils sont utilisés pour réaliser la fusion-extrusion ; leurs caractéristiques sont rassemblées dans le tableau ci-après.

25 Après analyse chimique, l'extrudat est coupé manuellement en implants qui sont ensuite  $\gamma$ -irradiés (25 kGy). Les implants sont alors prêts à être chargés dans des dispositifs d'injection.

#### **Exemple 1 :**

30 Un implant de 5,9 mg, mesurant 0,85 mm de diamètre et environ 28 mm de longueur et comprenant 36% en poids d'acétate de triptoréline (pureté  $\geq 98,5\%$ ) et 64% en poids de PLGA 85:15 (Boehringer Ingelheim ; indice de viscosité IV dans

l'hexafluoroisopropanol :  $1,2 \text{ dl/g} \leq IV \leq 1,6 \text{ dl/g}$ ), est réalisé selon la procédure générale décrite ci-dessus.

**Exemple 2 :**

5 Un implant de 6,01 mg, mesurant 0,85 mm de diamètre et environ 27 mm de longueur et comprenant 36% en poids d'acétate de triptoréline (pureté  $\geq 97,5\%$ ) et 64% en poids de PLGA 85:15 (Boehringer Ingelheim ; indice de viscosité IV dans l'hexafluoroisopropanol :  $1,2 \text{ dl/g} \leq IV \leq 1,6 \text{ dl/g}$ ), est réalisé selon la procédure générale décrite ci-dessus.

**Exemple 3 :**

10 Un implant de 7,5 mg, mesurant 0,85 mm de diamètre et environ 25 mm de longueur et comprenant 50% en poids d'acétate de triptoréline (pureté  $\geq 98,5\%$ ) et 50% en poids de PLGA 85:15 (Boehringer Ingelheim ; indice de viscosité IV dans l'hexafluoroisopropanol :  $1,2 \text{ dl/g} \leq IV \leq 1,6 \text{ dl/g}$ ), est réalisé selon la procédure générale décrite ci-dessus.

15 **Exemple 4 :**

Un implant de 16,2 mg, mesurant 0,85 mm de diamètre et environ 20 mm de longueur et comprenant 56% en poids d'acétate de triptoréline (pureté  $\geq 98,5\%$ ) et 50% en poids de PLGA 75:25 (indice de viscosité IV dans l'hexafluoroisopropanol :  $IV = 0,95 \text{ dl/g}$ ), est réalisé selon la procédure générale décrite ci-dessus. Lors de la fusion-extrusion, la  
20 température est maintenue à 144-147 °C.

**Exemple 5 :**

Un implant de 9,1 mg, mesurant 0,85 mm de diamètre et environ 22 mm de longueur et comprenant 65% en poids d'acétate de triptoréline (pureté  $\geq 97,5\%$ ) et 35% en poids de PLGA 75:25 (indice de viscosité IV dans l'hexafluoroisopropanol :  $IV = 0,95 \text{ dl/g}$ ), est  
25 réalisé selon la procédure générale décrite ci-dessus. Lors de la fusion-extrusion, la température est maintenue à 144-147 °C.

**PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES FORMULATIONS DE L'INVENTION :**

Des implants selon l'exemple 4 ont été administrés par la voie intra-musculaire d'une part à des chiens Beagles (poids d'environ 12 kg) dans un muscle de la patte arrière et d'autre part à l'homme. Chez le chien, un dosage plasmatique a révélé que le taux de triptoréline restait constamment supérieur à 0,1 ng/ml sur une période de plus de 5 80 jours tandis que le taux de testostérone mesuré était constamment inférieur au niveau de castration (0,24 ng/l) entre le 21<sup>e</sup> et le 113<sup>e</sup> jour après l'administration de l'implant ; chez l'homme, le taux de triptoréline restait constamment supérieur à 0,03 ng/ml sur une période de plus de 112 jours tandis que le taux de testostérone mesuré était constamment inférieur au niveau de castration (0,50 ng/l) entre le 15<sup>e</sup> et le 105<sup>e</sup> jour 10 après l'administration de l'implant.

## Revendications

1. Formulation retard solide pour administration parentérale comprenant :
  - a) de l'acétate de triptoréline, et
  - b) un ou des excipients comprenant un polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou un mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique,ladite formulation contenant de 10 à 99% d'acétate de triptoréline en poids par rapport au poids total de la formulation et étant obtenue par un procédé comportant la fusion du mélange de l'acétate de triptoréline et du ou des excipients lors de la fusion-extrusion de l'acétate de triptoréline avec le ou les excipients,  
ladite formulation étant telle qu'elle libère l'acétate de triptoréline sur une durée d'au moins une semaine une fois administrée par la voie parentérale à un patient.
2. Formulation retard selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle libère l'acétate de triptoréline à une dose efficace pendant une période d'au moins 14 jours.
3. Formulation retard selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle libère l'acétate de triptoréline à une dose efficace pendant une période d'au moins 28 jours.
4. Formulation retard selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle libère l'acétate de triptoréline à une dose efficace pendant une période d'au moins 90 jours.
5. Formulation retard selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 20 à 90% en poids d'acétate de triptoréline par rapport au poids total de la formulation.
6. Formulation retard selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de 30 à 70% en poids d'acétate de triptoréline par rapport au poids total de la formulation.
7. Formulation retard selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère ou copolymère d'acide lactique et/ou d'acide glycolique ou le mélange de polymères et/ou copolymères d'acide lactique et/ou d'acide glycolique est un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique ou un mélange de tels copolymères.

8. Formulation retard selon la revendication 7, caractérisée en ce que le ou les copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique sont des copolymères comprenant de 50% à 85% d'unités dérivées de l'acide lactique et de 15% à 50% d'unités dérivées de l'acide glycolique.
- 5 9. Formulation retard selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que qu'elle comprend plus de 35% d'acétate de triptoréline en poids par rapport au poids total de la formulation et en ce que le mélange d'acétate de triptoréline avec le ou les excipients polymères ou copolymères a été séché avant la fusion-extrusion pour que sa teneur en eau ne dépasse pas 8% en poids.
- 10 10. Formulation retard selon la revendication 9, caractérisée en ce que le mélange d'acétate de triptoréline avec le ou les excipients polymères ou copolymères a été séché avant la fusion-extrusion pour que sa teneur en eau ne dépasse pas 4% en poids.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 645269  
FR 0401109

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 2002/111603 A1 (CHEIKH ROLAND CHERIF) 15 août 2002 (2002-08-15) * alinéas [0259], [0267], [0279] - [0287]; exemple 4 *	1-10	A61K38/09 A61P35/00
X	WO 03/022297 A (KITPLEY RODNEY SIMON ; BOOTH JONATHAN (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB);) 20 mars 2003 (2003-03-20) * page 7, ligne 16 - page 8, ligne 25; revendications 1-4 *	1-6,8-10	
X	GB 2 246 514 A (SCRAS) 5 février 1992 (1992-02-05) * page 3, alinéa 3; exemples 2,4,7 *	1-4,7,8	
Y	WO 02/058672 A (ORSOLINI PIERO ; DEBIO RECH PHARMA SA (CH); VUARIDEL EVELYNE (CH)) 1 août 2002 (2002-08-01) * exemple 1 *	1-10	
Y	US 5 945 128 A (DEGHENGI ROMANO) 31 août 1999 (1999-08-31) * revendication 10; exemple 1 *	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Y	FR 2 747 919 A (HENKEL KGAA) 31 octobre 1997 (1997-10-31) * page 4, ligne 33-35 * * page 5, ligne 32-35 * * exemples 1,2 *	1-10	A61K
Y	US 5 569 467 A (RUIZ JEAN-MARC) 29 octobre 1996 (1996-10-29) * revendication 35; exemple 3 *	1-10	
Y,D	FR 2 650 182 A (DEBIOPHARM SA) 1 février 1991 (1991-02-01) * exemple 1 *	1-10	
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 septembre 2004		Deck, A	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 645269  
FR 0401109

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	US 6 620 422 B1 (MARION PIERRE ET AL) 16 septembre 2003 (2003-09-16) * colonne 4, ligne 34-40; exemples 1,5 * -----	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		8 septembre 2004	Deck, A
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul                      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie                      A : arrière-plan technologique                      O : divulgation non-écrite                      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention                      E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.                      D : cité dans la demande                      L : cité pour d'autres raisons                      .....                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0401109 FA 645269**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-09-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002111603 A1	15-08-2002	FR 2756493 A1	05-06-1998
		AU 742061 B2	13-12-2001
		AU 7623298 A	29-06-1998
		BR 9713675 A	28-03-2000
		CA 2273017 A1	11-06-1998
		CN 1244132 A	09-02-2000
		EP 1159957 A2	05-12-2001
		EP 0952867 A2	03-11-1999
		WO 9824504 A2	11-06-1998
		HU 9904601 A2	28-10-2000
		JP 2001506144 T	15-05-2001
		NO 992610 A	02-08-1999
		NZ 336074 A	26-10-2001
		NZ 510931 A	20-12-2002
		RU 2207845 C2	10-07-2003
WO 03022297 A	20-03-2003	EP 1427433 A1	16-06-2004
		WO 03022297 A1	20-03-2003
GB 2246514 A	05-02-1992	AT 396425 B	27-09-1993
		AT 152591 A	15-01-1993
		AU 666808 B2	22-02-1996
		AU 5939394 A	02-06-1994
		AU 649696 B2	02-06-1994
		AU 8146691 A	06-02-1992
		BE 1004772 A3	26-01-1993
		CA 2048270 A1	02-02-1992
		CH 682715 A5	15-11-1993
		DE 4125542 A1	06-02-1992
		DK 141891 A	02-02-1992
		ES 2046083 A1	16-01-1994
		FI 913646 A	02-02-1992
		FR 2665360 A1	07-02-1992
		GR 91100330 A ,B	31-08-1992
		HK 33294 A	22-04-1994
		IE 912700 A1	12-02-1992
		IN 178446 A1	03-05-1997
		IT 1251788 B	26-05-1995
		JP 2818704 B2	30-10-1998
		JP 5178740 A	20-07-1993
		LU 87982 A1	15-04-1992
		MA 22245 A1	01-04-1992
		NL 9101306 A ,B,	02-03-1992
		NO 912986 A	03-02-1992
		NZ 238981 A	25-11-1992
		OA 9387 A	15-09-1992

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0401109 FA 645269**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-09-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2246514	A		PT 98497 A ,B	30-06-1992
			SE 505734 C2	06-10-1997
			SE 9102249 A	02-02-1992
			SG 25394 G	10-06-1994
			US 5213812 A	25-05-1993
			ZA 9105565 A	29-04-1992
-----				
WO 02058672	A	01-08-2002	WO 02058671 A1	01-08-2002
			CA 2435415 A1	01-08-2002
			WO 02058672 A2	01-08-2002
			EP 1353648 A2	22-10-2003
			JP 2004517146 T	10-06-2004
			US 2004052855 A1	18-03-2004
-----				
US 5945128	A	31-08-1999	AT 262889 T	15-04-2004
			AU 713123 B2	25-11-1999
			AU 4012197 A	26-03-1998
			BR 9706741 A	20-07-1999
			CA 2236595 A1	12-03-1998
			CN 1200032 A	25-11-1998
			DE 69728371 D1	06-05-2004
			DK 858323 T3	28-06-2004
			WO 9809613 A1	12-03-1998
			EP 0858323 A1	19-08-1998
			JP 11514678 T	14-12-1999
			US 6077523 A	20-06-2000
			US 6159490 A	12-12-2000
			-----	
FR 2747919	A	31-10-1997	DE 19617137 C1	27-02-1997
			FR 2747919 A1	31-10-1997
-----				
US 5569467	A	29-10-1996	AT 406017 B	25-01-2000
			AT 98794 A	15-06-1999
			AU 685094 B2	15-01-1998
			AU 6308494 A	17-11-1994
			BE 1008323 A3	02-04-1996
			BR 9401968 A	13-12-1994
			CA 2123481 A1	16-11-1994
			CH 688572 A5	28-11-1997
			CN 1104557 A ,B	05-07-1995
			DE 4416812 A1	17-11-1994
			DK 54994 A	16-11-1994
			ES 2097083 A1	16-03-1997
			FI 942222 A	16-11-1994
			FR 2705232 A1	25-11-1994
			GB 2277915 A ,B	16-11-1994

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0401109 FA 645269**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-09-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication		
US 5569467	A	GR 1002034 B	31-10-1995		
		HK 1002831 A1	18-09-1998		
		HU 67599 A2	28-04-1995		
		IE 940392 A1	16-11-1994		
		IN 182330 A1	20-03-1999		
		IT 1269508 B	01-04-1997		
		JP 3139913 B2	05-03-2001		
		JP 7002652 A	06-01-1995		
		LU 88482 A1	01-12-1994		
		MA 23194 A1	31-12-1994		
		NL 9400795 A	01-12-1994		
		NO 941810 A	16-11-1994		
		NZ 260520 A	22-12-1994		
		OA 9939 A	15-11-1994		
		PL 175780 B1	26-02-1999		
		PT 101518 A ,B	01-03-1995		
		RU 2125869 C1	10-02-1999		
		SE 519004 C2	17-12-2002		
		SE 9401557 A	16-11-1994		
		SG 46631 A1	20-02-1998		
		ZA 9403316 A	16-01-1995		
		-----			
		FR 2650182	A	01-02-1991	CH 679207 A5
AT 397197 B	25-02-1994				
AT 154590 A	15-07-1993				
AU 619996 B2	06-02-1992				
AU 5910390 A	31-01-1991				
BE 1003093 A3	19-11-1991				
CA 2021767 A1	29-01-1991				
DE 4023134 A1	31-01-1991				
DK 180790 A	29-01-1991				
ES 2020890 A6	01-10-1991				
FI 97688 B	31-10-1996				
FR 2650182 A1	01-02-1991				
GB 2234169 A ,B	30-01-1991				
GR 90100568 A ,B	10-12-1991				
IE 902592 A1	27-02-1991				
IL 95120 A	07-10-1994				
IT 1243357 B	10-06-1994				
JP 1933192 C	26-05-1995				
JP 3066625 A	22-03-1991				
JP 6062427 B	17-08-1994				
LU 87772 A1	11-12-1990				
NL 9001646 A ,B,	18-02-1991				
NO 903264 A	29-01-1991				
PT 94842 A ,B	20-03-1991				

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0401109 FA 645269**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-09-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2650182      A		SE      504279 C2	23-12-1996
		SE      9002522 A	29-01-1991
		US      5134122 A	28-07-1992
		US      5439688 A	08-08-1995
		US      5225205 A	06-07-1993
		ZA      9005654 A	29-05-1991
	-----		
US 6620422      B1	16-09-2003	IT      MI982655 A1	12-06-2000
		AT      253893 T	15-11-2003
		AU      757898 B2	13-03-2003
		AU      1971100 A	26-06-2000
		BR      9916053 A	04-09-2001
		CA      2354034 A1	15-06-2000
		DE      69912836 D1	18-12-2003
		DK      1137400 T3	22-03-2004
		EP      1137400 A1	04-10-2001
		JP      2002531486 T	24-09-2002
		CN      1329485 T	02-01-2002
		WO      0033809 A1	15-06-2000
		ES      2211211 T3	01-07-2004
		PT      1137400 T	31-03-2004
		TW      561053 B	11-11-2003
-----			