

(12) **Übersetzung der europäischen
Patentschrift**

(97) Veröffentlichungsnummer: EP 1322286

(96) Anmeldenummer: 2001973341
(96) Anmeldetag: 21.09.2001
(45) Ausgabetag: 02.06.2023

(51) Int. Cl.: **A61K 9/00** (.)
A61K 38/09 (.)
A61K 47/34 (.)

(30) Priorität:
21.09.2000 US 666174 beansprucht.
13.11.2000 US 711758 beansprucht.

(97) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.07.2003 Patentblatt 03/27

(97) Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
25.05.2005 Patentblatt 05/21

(97) Hinweis auf die Beschränkung:
16.08.2017 Patentblatt 17/33

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI
LU MC NL PT SE TR

(56) Entgegenhaltungen:
Die Entgegenhaltungen entnehmen Sie bitte der
entsprechenden europäischen Druckschrift.

(73) Patentinhaber:
Tolmar International Limited
Dublin 2, D02 T380 (IE)

(72) Erfinder:
DUNN, RICHARD, L.
FORT COLLINS, CO 80524 (US)
GARRETT, JOHN, S.
FORT COLLINS, CO 80525-4417 (US)
RAVIVARAPU, HARISH
UNION CITY, CA 94587 (US)
CHANDRASHEKAR, BHAGYA, L.
FORT COLLINS, CO 80525 (US)

(54) **POLYMERE VERABREICHUNGSFORM VON LEUPROLID MIT VERBESSERTER WIRKSAMKEIT**

Hintergrund der Erfindung

Leuprolidacetat ist ein LHRH-Antagonist-Analogon, welches nützlich bei der palliativen Behandlung von hormonbezogenem Prostatakrebs, Brustkrebs, 5 Endometriose und Frühpubertät ist. Bei fortdauernder Anwendung bewirkt Leuprolidacetat eine Desensibilisierung und ein Herabregeln der Hypophyse, was die Hypophyse-Gonaden-Achse beeinflusst und zu verringerten Spiegeln zirkulierender luteinisierender Hormone und Sexualhormone führt. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs ist des Erreichen von Spiegeln des 10 zirkulierenden Testosterons von weniger als oder genau 0,5 ng/ml (Niveau der chemischen Kastration) ein erwünschter pharmakologischer Indikator der Behandlungswirkung.

Ursprünglich wurde Leuprolidacetat in den vereinigten Staaten als tägliche subkutane (s.c.) Injektion der Analogon-Lösung eingeführt. Die Unbequemlichkeit 15 ständig wiederholter Injektionen wurde später durch die Entwicklung eines auf Poly(DL-lactid-co-glycolid)-Mikrokügelchen basierenden Depot-Produktes mit verzögerter Freisetzung über einen Monat eliminiert (Lupron® Depot). Im Moment sind Formulierungen für einen, zwei, drei und vier Monate als intramuskuläre (i.m.) Injektionen von Mikrokügelchen breit verfügbar.

20 Obwohl die aktuellen Lupron® Depot Mikrokügelchen wirksam zu sein scheinen, sind die Mikrokügelchen-Produkte schwierig herzustellen und sie benötigen alle eine tiefe intramuskuläre (i.m.) Injektion unter Verwendung eines großen Flüssigkeitsvolumens, um sicherzustellen, dass die Mikrokügelchen dem Patienten richtig verabreicht werden. Diese Injektionen sind oft schmerhaft und 25 verursachen Gewebedefekte.

Andere biologisch abbaubare Polymere als Lupron® Depot wurden in vielen 30 medizinischen Anwendungen, einschließlich Vorrichtungen zur Zuführung von Arzneimitteln, verwendet. Das Arzneimittel wird im allgemeinen in die polymere Zusammensetzung eingebracht und außerhalb des Körpers in die gewünschte Form gebracht. Dieses feste Implantat wird dann typischerweise über einen Einschnitt in den Körper eines Menschen, Tieres, Vogels und derartiges eingeführt. Alternativ können kleine definierte Partikel, welche aus diesen

Polymeren bestehen, unter Verwendung einer Spritze in den Körper injiziert werden. Vorzugsweise können bestimmte dieser Polymere jedoch unter Verwendung einer Spritze als flüssige polymere Zusammensetzung injiziert werden.

5 Flüssige polymere Zusammensetzungen, welche nützlich für biologisch abbaubare Zuführungssysteme mit regulierter Freisetzung von Arzneimitteln sind, sind z.B. unter den U.S. Pat. Nummern 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; 10 5,990,194; und 5,324,519 beschrieben. Diese Zusammensetzungen werden in flüssigem Zustand oder alternativ als Lösung in den Körper eingebracht – typischerweise mit einer Spritze. Sobald sie sich innerhalb des Körpers befindet, 15 koaguliert die Zusammensetzung zu einem Festkörper. Eine Art der polymeren Zusammensetzung schließt ein nichtreaktives thermoplastisches Polymer oder Copolymer ein, welches in einem in Körperflüssigkeiten dispergierbaren Lösungsmittel gelöst ist. Diese polymere Lösung wird in den Körper eingebracht, 20 wo das Polymer bei Dissipieren oder Diffundieren des Lösungsmittels in die umgebenden Körpergewebe erstarrt oder durch Präzipitieren fest wird. Es wird erwartet, dass diese Zusammensetzungen ebenso wirksam wie Lupron® Depot sein würden, da das Leuprolid dieser Zusammensetzungen dasselbe ist, wie in Lupron® Depot, und die Polymere gleichartig sind. WO 98/27962 offenbart injizierbare Depot-Gelzusammensetzungen, welche Leuprolid umfassen können.

Überraschenderweise wurde jedoch entdeckt, dass die erfindungsgemäß eingesetzten flüssigen polymeren Zusammensetzungen wirksamer bei der Zuführung von Leuprolidacetat sind, als Lupron® Depot. Insbesondere sind die Testosteron-Spiegel, welche mit den erfindungsgemäß eingesetzten, das 25 Leuprolidacetat enthaltenden, flüssigen polymeren Zusammensetzungen erhalten werden, bei Hunden über ausgedehnte Zeitspannen im Vergleich zu Lupron® Depot niedriger, ebenso wie zum Zeitpunkt von sechs Monaten bei Menschen, im Vergleich zu dem Wert, welcher in der Literatur für Lupron® Depot berichtet wird (Sharifi, R., *J. Urology*, Vol. 143, Jan., 68 (1990)).

Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung liefert eine fließfähige Zusammensetzung, welche geeignet zur Verwendung als Implantat mit regulierter Freisetzung von Leuprolidacetat zur Verwendung gemäß Anspruch 1 ist. Die fließfähige Zusammensetzung schließt einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester ein, der mindestens im Wesentlichen in einem wässrigen Medium oder Körperflüssigkeit unlöslich ist. Die fließfähige Zusammensetzung schließt weiterhin ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel ein. Das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel kann ein Amid, ein Ester, ein Carbonat, ein Keton, ein Ether oder ein Sulfonyl sein. Das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel ist mischbar bis dispergierbar in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit. Die fließfähige Zusammensetzung schließt weiterhin Leuprolidacetat ein. Das Leuprolidacetat ist vorzugsweise in einer Menge von etwa 2 Gew.-% bis etwa 4 Gew.-% der Zusammensetzung oder etwa 4 Gew.-% bis etwa 8 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden. Vorzugsweise wird die fließfähige Zusammensetzung als ein injizierbares subkutanes Zuführungssystem formuliert. Die injizierbare Zusammensetzung besitzt vorzugsweise ein Volumen von etwa 0,20 ml bis etwa 0,40 ml oder etwa 0,30 ml bis etwa 0,50 ml. Die injizierbare Zusammensetzung wird vorzugsweise zur Verabreichung etwa einmal pro Monat, etwa einmal alle drei Monate oder etwa einmal alle vier Monate bis etwa einmal alle sechs Monate formuliert. Vorzugsweise ist die fließfähige Zusammensetzung eine Flüssigkeit oder eine Gelzusammensetzung, welche zu Injektion in einen Patienten geeignet ist.

Vorzugsweise ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein Polylactid, ein Polyglycolid, ein Polycaprolacton, ein Copolymer davon, ein Terpolymer davon oder jedwede Kombination davon. Bevorzugter ist der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein Polylactid, ein Polyglycolid, ein Copolymer davon, ein Terpolymer davon oder jedwede Kombination davon. Bevorzugter ist der geeignete biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein 50/50-Poly(DL-lactid-co-glycolid) mit einer Carboxy-Endgruppe, oder ein 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolid) mit einer geschützten Carboxy-Endgruppe. Der geeignete biologisch abbaubare thermoplastische Polyester kann in jedweder

- geeigneten Menge vorliegen, soweit der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester mindestens im Wesentlichen unlöslich in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit ist. Der geeignete biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ist vorzugsweise in einer Menge von etwa 30 Gew.-% bis etwa 5 40 Gew.-% der fließfähigen Zusammensetzung, oder etwa 40 Gew.-% bis etwa 50 Gew.-% der fließfähigen Zusammensetzung vorhanden. Vorzugsweise besitzt der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 23.000 bis etwa 45.000 oder etwa 15.000 bis etwa 24.000.
- 10 Vorzugsweise ist das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Propylenkarbonat, Caprolactam, Triacetin oder jedwede Kombination davon. Bevorzugter ist das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon. Vorzugsweise ist das polare aprotische Lösungsmittel zu etwa 60 15 Gew.-% bis etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung oder etwa 45 Gew.-% bis etwa 55 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden.
- Die vorliegende Offenbarung liefert weiterhin ein Verfahren zur Bildung einer fließfähigen Zusammensetzung. Die fließfähige Zusammensetzung ist nützlich als Implantat mit regulierter Freisetzung. Das Verfahren schließt das 20 Mischen in beliebiger Reihenfolge eines biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyesters eines biokompatiblen polaren aprotischen Lösungsmittels, und Leuprolidacetat ein. Diese Bestandteile, ihre Eigenschaften und die bevorzugten Mengen sind wie oben offenbart. Das Mischen wird für eine ausreichende Zeitdauer durchgeführt, wirksam zur Bildung der fließfähige Zusammensetzung 25 zur Verwendung als Implantat mit regulierter Freisetzung. Vorzugsweise werden der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester und das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel miteinander unter Bildung einer Mischung vermischt, und die Mischung wird dann mit dem Leuprolidacetat unter Bildung der fließfähigen Zusammensetzung kombiniert.
- 30 Die vorliegende Offenbarung liefert weiterhin ein biologisch abbaubares Implantat, welches *in situ* in einem Patienten gebildet wird. Das biologisch abbaubare Implantat-Produkt wird durch den Prozess hergestellt, eine fließfähige

Zusammensetzung in den Körper des Patienten zu injizieren und das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel dissipieren zu lassen, so dass ein festes biologisch abbaubares Implantat gebildet wird. Diese Bestandteile, ihre Eigenschaften und die bevorzugten Mengen sind wie oben offenbart.

- 5 Vorzugsweise ist der Patient ein Mensch. Das feste Implantat setzt vorzugsweise die wirksame Menge Leuprolid frei, während das feste Implantat im Patienten biologisch abgebaut wird.

Die vorliegende Offenbarung liefert weiterhin ein Verfahren zu Bildung eines biologisch abbaubaren Implantats *in situ* in einem lebenden Patienten. Das

- 10 Verfahren schließt das Injizieren der erfindungsgemäßen fließfähigen Zusammensetzung in den Körper eines Patienten und das Dissipierenlassen des biokompatiblen polaren aprotischen Lösungsmittels, so dass ein festes biologisch abbaubares Implantat gebildet wird, ein. Die fließfähige Zusammensetzung schließt eine wirksame Menge eines biologisch abbaubaren thermoplastischen
15 Polyesters, eine wirksame Menge eines biokompatiblen polaren aprotischen Lösungsmittels, und eine wirksame Menge Leuprolidacetat ein. Diese Bestandteile, ihre Eigenschaften und die bevorzugten Mengen sind wie oben offenbart. Vorzugsweise setzt das feste biologisch abbaubare Implantat die
20 wirksame Menge Leuprolidacetat durch Diffusion, Erosion oder eine Kombination von Diffusion und Erosion frei, während das feste Implantat im Patienten biologisch abgebaut wird.

Die vorliegende Offenbarung liefert weiterhin ein Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Krebs bei einem Patienten. Das Verfahren schließt die Verabreichung einer wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen fließfähigen
25 Zusammensetzung an den Patienten, der eine derartige Behandlung oder Vorbeugung benötigt, ein. Insbesondere kann der Krebs Prostatakrebs sein. Zusätzlich kann der Patient ein Mensch sein.

- Die vorliegende Offenbarung liefert weiterhin ein Verfahren zu Reduktion von LHRH-Spiegeln bei einem Patienten. Das Verfahren schließt die
30 Verabreichung einer wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen fließfähigen Zusammensetzung an den Patienten, der eine derartige LHRH-Reduktion

benötigt, ein. Insbesondere kann die Reduktion von LHRH-Spiegeln nützlich zur Behandlung von Endometriose sein. Zusätzlich kann der Patient ein Mensch sein.

Die vorliegende Erfindung liefert weiterhin ein Kit zur Verwendung gemäß Anspruch 24. Das Kit schließt einen ersten Behälter und einen zweiten Behälter 5 ein. Der erste Behälter schließt eine Zusammensetzung ein, welche den biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester und das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel einschließt. Der zweite Behälter schließt Leuprolidacetat ein. Diese Bestandteile, ihre Eigenschaften und die bevorzugten Mengen sind wie oben offenbart. Vorzugsweise ist der erste Behälter eine Spritze und der zweite 10 Behälter ist eine Spritze. Zusätzlich ist das Leuprolidacetat vorzugsweise gefriergetrocknet. Das Kit kann vorzugsweise Instruktionen enthalten. Vorzugsweise kann der erste Behälter mit dem zweiten Behälter verbunden werden. Bevorzugter sind der erste Behälter und der zweite Behälter jeweils so ausgebildet, dass sie direkt miteinander verbunden werden können.

15 Die vorliegende Offenbarung liefert weiterhin ein festes Implantat. Das feste Implantat schließt einen biokompatiblen thermoplastischen Polyester und Leuprolidacetat ein. Der biokompatible thermoplastische Polyester ist mindestens im Wesentlichen in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit unlöslich. Das feste Implantat weist eine feste oder gelatinöse mikroporöse Matrix auf, wobei die 20 Matrix ein von einer Haut umgebener Kern ist. Das feste Implantat kann weiter ein biokompatibles organisches Lösungsmittel einschließen. Das biokompatible organische Lösungsmittel ist vorzugsweise mischbar bis dispergierbar in wässrigem oder Körper-Fluid. Zusätzlich löst das biokompatible organische Lösungsmittel vorzugsweise den thermoplastischen Polyester. Die Menge des 25 biokompatiblen organischen Lösungsmittels - soweit vorhanden - ist vorzugsweise gering; so wie von 0 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung. Zusätzlich nimmt die Menge des biokompatiblen organischen Lösungsmittels vorzugsweise mit der Zeit ab. Der Kern enthält vorzugsweise Poren mit Durchmessern von etwa 1 bis etwa 1000 Mikrometern. Die Haut enthält 30 vorzugsweise Poren mit kleineren Durchmessern als jene der Kernporen. Zusätzlich sind die Hautporen vorzugsweise von einer solchen Größe, dass die Haut im Vergleich mit dem Kern funktionell nicht-porös ist.

Kurze Beschreibung der Abbildungen

- 5 Abbildung 1 veranschaulicht Serum-Leuprolid-Spiegel bei Hunden nach der Verabreichung von ATRIGEL® - 6% w/w Arzneimittel und Lupron®-Formulierungen
- 10 Abbildung 2 veranschaulicht die Testosteron-Suppression bei Hunden mit ATRIGEL® und Lupron® 90 Tages-Formulierungen.
- 15 Abbildung 3 veranschaulicht Serum-Leuprolid-Spiegel nach der Verabreichung von ATRIGEL® und LUPRON® 90 Tages-Formulierungen bei Hunden (n=8), bei einer Dosierung von 22,5 ml LA.
- Abbildung 4 veranschaulicht Serum-Testosteron-Spiegel nach der Verabreichung von ATRIGEL® und LUPRON® 90 Tages-Formulierungen bei Hunden (n=8), bei einer Dosierung von 22,5 ml LA.
- 20 Abbildung 5 veranschaulicht Serum-Testosteron-Spiegel bei Ratten – 4 Monats-Formulierungen, 14.8600 Dalton gg. 26.234 Dalton.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

25 Spezifische und bevorzugte biologisch abbaubare thermoplastische Polyester und polare aprotische Lösungsmittel; Bereiche thermoplastischer Polyester, polare aprotische Lösungsmittel, Leuprolidacetat, und fließfähige Zusammensetzungen; Molekulargewichte der thermoplastischen Polyester; und Bereiche des festen Implantats, welche hierin unten beschrieben sind dienen lediglich zu Illustration; sie schließen andere biologisch abbaubare thermoplastische Polyester und polare aprotische Lösungsmittel; Bereiche thermoplastischer Polyester, polare aprotische Lösungsmittel, Leuprolidacetat, und fließfähige Zusammensetzungen; Molekulargewichte der thermoplastischen Polyester; und Bereiche des festen Implantats nicht aus.

30 Die vorliegende Erfindung liefert eine fließfähige Zusammensetzung, geeignet zur Verwendung als Implantat mit regulierter Freisetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1 und ein Kit, welches die fließfähige Zusammensetzung einschließt, zur Verwendung gemäß Anspruch 24. Die

vorliegende Offenbarung liefert ferner ein Verfahren zur Bildung der fließfähigen Zusammensetzung, ein Verfahren zur Verwendung der fließfähigen Zusammensetzung, das biologisch abbaubare Implantat, welches *in situ* aus der fließfähigen Zusammensetzung gebildet wird, ein Verfahren zur Bildung des 5 biologisch abbaubaren Implantats *in situ*, ein Verfahren zur Verwendung des biologisch abbaubaren Implantats, welches *in situ* gebildet ist, und das feste Implantat. Die fließfähige Zusammensetzung kann verwendet werden, um ein biologisch abbaubares oder bioerodierbares, mikroporöses, *in situ* gebildetes Implantat in tierischen Lebewesen zu liefern. Die fließfähige Zusammensetzung 10 besteht aus einem biologisch abbaubaren thermoplastischen Polymer oder Copolymer in Kombination mit einem geeigneten polaren aprotischen Lösungsmittel. Die biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester oder Copolymere sind im wesentlichen unlöslich in Wasser und Körperflüssigkeit, biokompatibel, und biologisch abbaubar und/oder bioerodierbar im Körper des 15 tierischen Lebewesens. Die fließfähige Zusammensetzung wird als Flüssigkeit oder Gel auf Gewebe aufgebracht, worin das Implantat *in situ* gebildet wird. Die Zusammensetzung ist biokompatibel und die Polymermatrix verursacht keine wesentlichen Gewebeirritationen oder Nekrosen an der Implantationsstelle. Das Implantat kann verwendet werden, um Leuprolidacetat zuzuführen. Vorzugsweise 20 kann die fließfähige Zusammensetzung eine Flüssigkeit oder ein Gel sein, welche geeignet zur Injektion in einen Patienten (z.B. einen Menschen) sind. Wie hierin verwendet bezeichnet „fließfähig“ die Fähigkeit der Zusammensetzung, durch ein Medium (z.B. eine Spritze) in den Körper eines Patienten injiziert zu werden. Zum Beispiel kann die Zusammensetzung unter Verwendung einer Spritze unter die 25 Haut eines Patienten injiziert werden. Die Fähigkeit der Zusammensetzung, in einen Patienten injiziert zu werden wird typischerweise von der Viskosität der Zusammensetzung abhängen. Die Zusammensetzung wird daher eine geeignete Viskosität aufweisen, so dass die Zusammensetzung durch das Medium (z.B. eine Spritze) in den Körper des Patienten gedrückt werden kann. Wie hierin verwendet 30 ist eine „Flüssigkeit“ eine Substanz, welche unter Schubspannung eine kontinuierliche Verformung durchmacht. Concise Chemical and Technical Dictionary, 4th Enlarged Ed., Chemical Publishing Co., Inc., p. 707, NY, NY (1986).

Wie hierin verwendet ist ein „Gel“ eine Substanz, welche gelatinöse, gallertartige oder kolloidale Eigenschaften besitzt. Concise Chemical and Technical Dictionary, 4th Enlarged Ed., Chemical Publishing Co., Inc., p. 567, NY, NY (1986).

Biologisch abbaubarer thermoplastischer Polyester

5 Eine thermoplastische Zusammensetzung wird zu Verfügung gestellt, in der ein fester, biologisch abbaubarer Polyester und Leuprolidacetat in einem biokompatiblen polaren aprotischen Lösungsmittel gelöst sind, so dass eine fließfähige Zusammensetzung gebildet wird, welche dann über eine Spritze und Nadel verabreicht werden kann. Jedweder geeignete biologisch abbaubare
 10 thermoplastische Polyester kann verwendet werden, soweit der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester mindestens im wesentlichen unlöslich in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit ist. Geeignete biologisch abbaubare thermoplastische Polyester sind offenbart; z.B. unter den U.S. Pat. Nummern 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; und 5,990,194; worin der geeignete
 15 biologisch abbaubare thermoplastische Polyester als thermoplastisches Polymer offenbart ist. Beispiele geeigneter biologisch abbaubarer thermoplastischer Polyester schließen Polylactide, Polyglycolide, Polycaprolactone, Copolymeren davon, Terpolymere davon und jedwede Kombination davon ein. Vorzugsweise ist der geeignete biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein Polylactid, ein
 20 Polyglycolid, ein Copolymer davon, ein Terpolymer davon oder eine Kombination davon.

Die Art, das Molekulargewicht und die Menge des biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyesters, welcher in der Zusammensetzung vorhanden ist, wird typischerweise von den gewünschten Eigenschaften des Implantats mit
 25 regulierter Freisetzung abhängen. Zum Beispiel können die Art, das Molekulargewicht und die Menge des biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyesters die Zeitdauer, in der das Leuprolidacetat aus dem Implantat mit regulierter Freisetzung freigesetzt wird, beeinflussen. Insbesondere kann die Zusammensetzung in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zur
 30 Formulierung eines Systems zur Zuführung von Leuprolidacetat über einen Monat verwendet werden. In einer derartigen Ausführungsform kann der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester vorzugsweise 50/50-Poly(DL-lactid-co-

glycolid) mit einer Carboxy-Endgruppe sein, zu etwa 30 Gew.-% bis etwa 40 Gew.-% der Zusammensetzung vorliegen, und ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 23.000 bis etwa 45.000 besitzen. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung 5 zur Formulierung eines Systems zur Zuführung von Leuprolidacetat über drei Monate verwendet werden. In einer derartigen Ausführungsform kann der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester vorzugsweise 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolid) ohne eine Carboxy-Endgruppe sein, zu etwa 40 Gew.-% bis etwa 50 Gew.-% der Zusammensetzung vorliegen, und ein durchschnittliches 10 Molekulargewicht von etwa 15.000 bis etwa 24.000 besitzen.

Die Carboxy-Endgruppe des 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolids) kann mit jedweder geeigneten Schutzgruppe geschützt sein. Geeignete Carboxy-Schutzgruppen sind den mit dem Handwerk Vertrauten bekannt (siehe z.B. T.W. Greene, Protecting Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981, und 15 darin zitierte Verweise). Geeignete beispielhafte Carboxy-Schutzgruppen schließen (C₁-C₁₂)Alkyl und (C₆-C₁₀)Aryl(C₁-C₁₂)Alkyl ein, worin jedes Alkyl oder Aryl optional mit einer oder mehreren (z.B. 1, 2 oder 3) Hydroxygruppen substituiert sein kann. Bevorzugte Schutzgruppen schließen z.B. Methyl, Dodecyl und 1-Hexanol ein.

20

Molekulargewicht des thermoplastischen Polyesters

Das Molekulargewicht des in der vorliegenden Erfindung verwendeten Polymers kann die Freisetzungsrates von Leuprolidacetat beeinflussen, soweit die fließfähige Zusammensetzung als Zwischenprodukt verwendet wurde. Unter 25 diesen Bedingungen sinkt die Freisetzungsrates des Leuprolidacetats aus dem System mit zunehmendem Molekulargewicht des Polymers. Dieses Phänomen kann vorteilhaft bei der Formulierung von Systemen zur regulierten Freisetzung von Leuprolidacetat verwendet werden. Für relativ schnelle Freisetzung von Leuprolidacetat können Polymere mit niedrigem Molekulargewicht gewählt 30 werden, um die gewünschte Freisetzungsrates zu liefern. Zur Freisetzung eines Leuprolidacetats über eine relativ lange Zeitdauer kann ein höheres Polymer-Molekulargewicht gewählt werden. Entsprechend kann ein Polymersystem mit

einem optimalen Bereich des Polymer-Molekulargewichts zur Freisetzung von Leuprolidacetat über eine ausgewählte Zeitdauer hergestellt werden.

Das Molekulargewicht eines Polymers kann durch jegliches einer Vielfalt von Verfahren variiert werden. Die Auswahl des Verfahrens wird typischerweise 5 durch die Art der Polymerzusammensetzung bestimmt. Zum Beispiel kann das Molekulargewicht durch kontrollierte Hydrolyse, wie in einem Dampfautoklaven, variiert werden, wenn ein thermoplastischer Polyester verwendet wird, der durch Hydrolyse biologisch abbaubar ist. Typischerweise kann der Polymerisierungsgrad zum Beispiel durch Variation der Anzahl und Art der reaktiven Gruppen und der 10 Reaktionszeiten kontrolliert werden.

Polares aprotisches Lösungsmittel

Jedwedes geeignete polare aprotische Lösungsmittel kann verwendet werden, soweit das geeignete polare aprotische Lösungsmittel mischbar bis 15 dispergierbar in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit ist. Geeignete polare aprotische Lösungsmittel sind z.B. in Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, Milwaukee, WI (2000); und unter den U.S. Pat. Nummern 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; und 5,990,194 offenbart. Das geeignete polare aprotische Lösungsmittel sollte in der Lage sein, in 20 Körperflüssigkeit hinein zu diffundieren, so dass die fließfähige Zusammensetzung koaguliert oder fest wird. Es ist weiterhin bevorzugt, dass das polare aprotische Lösungsmittel für das biologisch abbaubare Polymer nicht-toxisch und im übrigen biokompatibel ist. Das polare aprotische Lösungsmittel ist vorzugsweise biokompatibel. Beispiele geeigneter polarer aprotischer Lösungsmittel schließen 25 polare aprotische Lösungsmittel mit einer Amidgruppe, einer Estergruppe, einer Carbonatgruppe, einem Keton, einem Ether, einer Sulfonylgruppe oder einer Kombination daraus ein. Vorzugsweise kann das polare aprotische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Propylencarbonat, Caprolactam, Triacetin oder jedwede Kombination daraus sein. 30 Bevorzugter kann das polare aprotische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon sein.

Das polare aprotische Lösungsmittel kann in jeder geeigneten Menge vorhanden sein, soweit das polare aprotische Lösungsmittel mischbar bis

dispergierbar in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit ist. Die Art und Menge des biokompatiblen polaren aprotischen Lösungsmittel, welches in der Zusammensetzung vorhanden ist, wird typischerweise von den gewünschten Eigenschaften des Implantats zur geregelten Freisetzung abhängen. Zum Beispiel

5 können die Art und Menge des biokompatiblen polaren aprotischen Lösungsmittels die Zeitdauer, in der das Leuprolidacetat aus dem Implantat zur geregelten Freisetzung freigesetzt wird, beeinflussen. Insbesondere kann die Zusammensetzung in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zur Formulierung eines Systems zur Zuführung von Leuprolidacetat über einen Monat

10 verwendet werden. In einer derartigen Ausführungsform kann das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon sein, und vorzugsweise zu etwa 60 Gew.-% bis etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden sein. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zur Formulierung eines Systems zur

15 Zuführung von Leuprolidacetat über drei Monate verwendet werden. In einer derartigen Ausführungsform kann das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel vorzugsweise N-Methyl-2-pyrrolidon sein und zu etwa 50 Gew.-% bis etwa 60 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden sein.

Die Löslichkeit der biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester in

20 den verschiedenen polaren aprotischen Lösungsmitteln wird sich in Abhängigkeit von ihrer Kristallinität, ihrer Hydrophilie, Wasserstoffbrückenbildung und dem Molekulargewicht unterscheiden. Daher werden nicht alle biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester in demselben polaren aprotischen Lösungsmittel löslich sein, aber jeder biologisch abbaubare thermoplastische Polyester oder

25 jedes Copolymer sollte sein passendes polares aprotisches Lösungsmittel besitzen. Polymere mit niedrigerem Molekulargewicht werden sich normalerweise leichter in den Lösungsmitteln lösen als Polymere mit höheren Molekulargewichten. Als Resultat wird sich die Konzentration eines in den verschiedenen Lösungsmitteln gelösten Polymers in Abhängigkeit von der Art des

30 Polymers und seinem Molekulargewicht unterscheiden. Umgekehrt werden die Polymere mit höherem Molekulargewicht normalerweise dazu tendieren, schneller zu koagulieren oder fest zu werden als die Polymere mit sehr niedrigem

Molekulargewicht. Ferner werden die Polymere mit höherem Molekulargewicht dazu tendieren, höhere Lösungs-Viskositäten zu ergeben als die Materialien mit niedrigem Molekulargewicht.

- Zum Beispiel wird sich Polymilchsäure mit niedrigem Molekulargewicht,
- 5 welche durch die Kondensation von Milchsäure gebildet wurde, sich in N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) lösen, so dass eine Lösung mit 73 Gew.-% erhalten wird, welche noch leicht durch eine Spritzennadel der Stärke 23 fließt, während ein Poly(DL-lactid) (DL-PLA) mit höherem Molekulargewicht, welches durch die Additionspolymerisation von DL-Lactid gebildet wurde, dieselbe Lösungsviskosität
- 10 ergibt, wenn es in NMP zu nur 50 Gew.-% gelöst wird. Die Polymerlösung mit höherem Molekulargewicht koaguliert sofort, wenn sie in Wasser gebracht wird. Die Lösung mit niedrigem Molekulargewicht, tendiert dazu, sehr langsam zu koagulieren, wenn sie in Wasser gebracht wird, obwohl sie konzentrierter ist.

- Es wurde weiterhin gefunden, dass Lösungen, die sehr hohe
- 15 Konzentrationen von Polymeren mit hohem Molekulargewicht enthalten, manchmal langsamer koagulieren oder fest werden als verdünntere Lösungen. Es wird angenommen, dass die hohe Konzentration des Polymers die Diffusion des Lösungsmittels aus der Polymermatrix behindert und folglich die Permeation von Wasser in die Matrix verhindert, wo es die Polymerketten präzipitieren kann.
- 20 Daher gibt es eine optimale Konzentration bei welcher das Lösungsmittel aus der Polymerlösung heraus diffundieren kann und Wasser das Innere penetriert, so dass das Polymer koaguliert.

- Das Leuprolidacetat wird vorzugsweise vor der Verwendung gefriergetrocknet. Typischerweise kann das Leuprolidacetat in einer wässrigen
- 25 Lösung gelöst, sterilfiltriert und in einer Spritze gefriergetrocknet werden. Die Polymer/Lösungsmittel-Lösung kann in eine andere Spritze gefüllt werden. Die zwei Spritzen können dann miteinander verbunden werden und die Füllungen können zwischen den beiden Spritzen hin- und hergezogen werden, bis die
- 30 Polymer/Lösungsmittel-Lösung und das Leuprolidacetat wirksam miteinander gemischt sind, so dass eine fließfähige Zusammensetzung gebildet wird. Die fließfähige Zusammensetzung kann in eine der Spritzen aufgezogen werden. Die beiden Spritzen können dann voneinander getrennt werden. Eine Nadel kann auf

- die Spritze, welche die fließfähige Zusammensetzung enthält, aufgesetzt werden. Die fließfähige Zusammensetzung kann dann durch die Nadel in den Körper injiziert werden. Die fließfähige Zusammensetzung kann formuliert und einem Patienten verabreicht werden wie z.B. unter den U.S. Pat. Nummern 5,324,519; 5 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; und 5,990,194 beschrieben oder hierin beschrieben. Nach der Platzierung dissipiert das Lösungsmittel, das verbleibende Polymer verfestigt sich und eine feste Struktur wird gebildet. Das Lösungsmittel wird dissipieren und das Polymer wird fest werden und das Leuprolidacetat innerhalb der festen Matrix einschließen oder umschließen.
- 10 Die Freisetzung von Leuprolidacetat aus diesen festen Implantaten wird denselben generellen Regeln für die Freisetzung eines Arzneimittels aus einer monolithischen polymeren Vorrichtung folgen. Die Freisetzung von Leuprolidacetat kann durch die Größe und Form des Implantats, die Beladung mit Leuprolidacetat innerhalb des Implantats, die das Leuprolidacetat und das spezielle Polymer 15 betreffenden Permeabilitätsfaktoren, und den Abbau des Polymers beeinflusst werden. In Abhängigkeit von der Menge an Leuprolidacetat, welche für die Zuführung gewählt wurde, können die obengenannten Parameter von einem mit dem Handwerk der Arzneimittelzuführung Vertrauten reguliert werden, so dass die gewünschte Freisetzungsr率e und -dauer erlangt werden.
- 20 Die Menge an Leuprolidacetat, welche in das fließfähige, *in situ* einen Festkörper bildende Implantat eingebracht wird, hängt von dem gewünschten Freisetzungsprofil, der für eine biologische Wirkung benötigten Konzentration an Leuprolidacetat, und der Zeitdauer über die das Leuprolidacetat für die Behandlung freigesetzt werden muss, ab. Es gibt keine kritische obere Grenze für 25 die Menge an Leuprolidacetat, welche in die Polymerlösung eingebracht wird, abgesehen von jener einer akzeptablen Lösungs- oder Dispersionsviskosität zur Injektion über eine Spritzenadel. Die untere Grenze des Leuprolidacetats, welches in das Zuführungssystem eingebracht wird, hängt einfach von der Aktivität des Leuprolidacetats und der Zeitdauer, welche für die Behandlung benötigt wird, ab. Insbesondere kann die Zusammensetzung in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zur Formulierung eines Systems zur 30 Zuführung von Leuprolidacetat über einen Monat verwendet werden. In einer

derartigen Ausführungsform kann das Leuprolidacetat vorzugsweise zu etwa 2 Gew.-% bis etwa 4 Gew.-% der Zusammensetzung vorliegen. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zur Formulierung eines Systems zur Zuführung von Leuprolidacetat 5 über drei Monate verwendet werden. In einer derartigen Ausführungsform kann das Leuprolidacetat vorzugsweise zu etwa 4 Gew.-% bis etwa 8 Gew.-% der Zusammensetzung vorliegen. Das aus dem fließfähigen System gebildete feste Implantat wird das in seiner Matrix enthaltene Leuprolidacetat mit einer regulierten Rate freisetzen bis das Leuprolidacetat effektiv erschöpft ist.

10

Dosierungen

Die Menge der verabreichten fließfähigen Zusammensetzung wird typischerweise von den gewünschten Eigenschaften des Implantats zur regulierten Freisetzung abhängen. Zum Beispiel kann die Menge der fließfähigen 15 Zusammensetzung die Zeitdauer beeinflussen, während der das Leuprolidacetat aus dem Implantat zur regulierten Freisetzung freigesetzt wird. Insbesondere kann die Zusammensetzung in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zur Formulierung eines Systems zur Zuführung von Leuprolidacetat über einen Monat verwendet werden. In einer derartigen Ausführungsform können etwa 0,20 ml bis 20 etwa 0,40 ml der fließfähigen Zusammensetzung verabreicht werden. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zur Formulierung eines Systems zur Zuführung von Leuprolidacetat über drei Monate verwendet werden. In einer derartigen Ausführungsform können etwa 0,30 ml bis etwa 0,50 ml der fließfähigen Zusammensetzung verabreicht 25 werden.

Überaschenderweise wurde entdeckt, dass die erfindungsgemäßen flüssigen polymeren Zusammensetzungen wirksamer bei der Zuführung von Leuprolidacetat sind als Lupron® Depot. Insbesondere sind, wie unten in den Beispielen gezeigt, die Testosteron-Spiegel, welche mit den erfindungsgemäßen, 30 das Leuprolidacetat enthaltenden, flüssigen polymeren Zusammensetzungen erhalten werden, bei Hunden über ausgedehnte Zeitspannen im Vergleich zu Lupron® Depot niedriger, ebenso wie zum Zeitpunkt von sechs Monaten bei

Menschen, im Vergleich zu dem Wert, welcher in der Literatur für Lupron® Depot berichtet wird (Sharifi, R., *J. Urology*, Vol. 143, Jan., 68 (1990)). Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

5

Beispiele

Beispiel 1

Poly(DL-lactid-co-glycolid) mit einem 50/50 Verhältnis von Lactid zu Glycolid und einer Carboxy-Endgruppe (RG 504H von Boehringer Ingelheim) wurde in N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) gelöst, so dass eine Polymerlösung mit 10 34 Gew.-% erhalten wurde. Diese ATRIGEL® Polymerlösung wurde in einem Volumen von 330 ml in 1,25 cc Polypropylenspritzen mit einem weiblichen Luer-Lock-Verbindungsstück gefüllt und durch Gammabestrahlung mit 20 kilogray endsterilisiert. Das Molekulargewicht des Polymers nach der Gammabestrahlung betrug 32.000 Dalton. Leuprolidacetat wurde in Wasser gelöst, durch einen 0,2 15 mm Filter sterilfiltriert, und in eine 1,00 cc Polypropylenspritze mit einem männlichen Luer-Lock-Verbindungsstück gefüllt. Die wässrige Lösung wurde gefroren und das Wasser wurde unter Vakuum entfernt, so dass ein gefriergetrockneter Rückstand des Peptids von 10,2 mg erhalten wurde. Die zwei Spritzen wurden kurz vor der Verwendung verbunden und die Füllungen wurden 20 für 30 Zyklen zwischen den beiden Spritzen hin- und hergemischt. Die Formulierung wurde zurück in die Spritze mit der männlichen Kupplung gezogen, die zwei Spritzen wurden getrennt und eine $\frac{1}{2}$ Inch-Nadel der Stärke 20 wurde befestigt. Der Inhalt der Spritze wurde dann subkutan in 7 männliche Beagle-Hunde injiziert, so dass eine Gesamtmenge von 250 mg der Polymerformulierung, 25 enthaltend 7,5 mg Leuprolidacetat erhalten wurde. Lupron® Depot Mikrokügelchen mit 7,5 mg Leuprolidacetat wurden intramuskulär in eine zweite Gruppe von 7 Beagle-Hunden injiziert. Serumproben wurden von allen Hunden als Basislinie und an den Tagen 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 55, 63, 77 und 91 gesammelt.

30 Die Serumproben wurden unter Verwendung eines RIA-Verfahrens auf Testosteron hin analysiert. Die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass beide Produkte wirksam bei der Senkung der Testosteron-Konzentrationen unter

das menschliche Kastrationsniveau von 0,5 ng/ml nach 14 Tagen und der Aufrechterhaltung dieses Effekts bis zum Tag 42 waren. Insgesamt erschien es so, dass die mit Lupron® Depot erhaltenen Testosteron-Spiegel etwas niedriger waren als jene, die bei dem ATRIGEL® Polymersystem beobachtet wurden.

5

Tabelle 1. Serum-Testosteron-Daten bei Hunden

<u>Zeit, Tage</u>	<u>Testosteron-Spiegel, ng/ml</u>	
	<u>ATRIGEL®</u>	<u>Lupron®</u>
1	2,23	3,52
3	5,50	4,85
7	0,47	1,05
14	0,60	0,39
21	0,36	0,07
28	0,24	0,08
35	0,15	0,07
42	0,51	0,31
49	2,09	0,30
55	2,85	1,08
63	4,95	0,77
77	4,82	1,22
91	2,23	2,84

Beispiel 2

10 Dieselbe Polymerlösung wie in Beispiel 1 beschrieben wurde durch einen 0,2 mm Filter sterilfiltriert, um eine Polymerlösung mit einem Molekulargewicht von 48.000 Dalton zu erhalten. Die sterile Polymerlösung wurde dann aseptisch in die weiblichen Polypropylenspritzen gefüllt. Weiterhin wurde Polymerlösung aus derselben Hauptmasse vor der Sterilfiltration in vier unterschiedliche Proben 15 aufgeteilt, in Polypropylenspritzen gefüllt und Gammastrahlung bei vier verschiedenen Bestrahlungsniveaus ausgesetzt, um das Polymer auf verschiedene Molekulargewichte zu zersetzen. Das Polymer hatte nach Bestrahlung bei den verschiedenen Dosierungsniveaus Molekulargewichte von

33.500, 26.500, 23.000 und 20.000 Dalton. Alle fünf Formulierungen wurden wie beschrieben mit Leuprolidacetat kombiniert und subkutan in männliche Beagle-Hunde injiziert. Die Bestimmung des Serum-Testosterons über eine Zeitdauer von 45 Tagen zeigte, dass die Formulierungen bis auf die Formulierung mit dem 5 niedrigsten Molekulargewicht von 20.000 Dalton alle wirksam bei der Reduktion der Testosteron-Konzentrationen unter das Kastrationsniveau waren. Daher ist die leuprolidacetathaltige ATRIGEL® Polymerformulierung über einen breiten Bereich von Polymer-Molekulargewichten, der von 23.000 bis 45.000 Dalton reicht, wirksam bei der Reduktion von Testosteron für einen Monat.

10

Beispiel 3

Die in Beispiel 1 beschriebene Polymerformulierung nach Gammabestrahlung bei 20 kilogray wurde mit Leuprolidacetat kombiniert und subkutan in 8 männliche Beagle-Hunde injiziert. Lupron® Depot, enthaltend 15 7,5 mg Leuprolidacetat, wurde intramuskulär in 8 männliche Beagle-Hunde injiziert. Serumproben wurden als Basislinie und an den Tagen 1, 2, 3, 7, 14, 22, 28, 30, 32, 34 und 36 gesammelt. Die Serumproben wurden mittels RIA auf Serum-Testosteron und Serum-Leuprolid analysiert. Die in Tabelle 2 dargestellten Werte für die Serum-Testosteron-Konzentrationen zeigen, dass beide Produkte 20 wirksam dabei waren, bei Hunden das Testosteron unter das menschliche Kastrations-Niveau zu verringern, wobei das Lupron® Depot Produkt leicht wirksamer zu den späteren Zeitpunkten zu sein schien. Es wurde überlegt, dass der Grund für diesen Unterschied die höheren Serum-Leuprolid-Spiegel zu den mittleren Zeitpunkten beim Lupron® Depot Produkt waren, wie in Tabelle 3 25 gezeigt. Basierend auf diesen Daten wurde angenommen, dass das ATRIGEL® Produkt mit Leuprolid wirksam, aber möglicherweise nicht ebenso wirksam wie das Lupron® Depot Produkt sein würde.

Tabelle 2. Serum-Testosteron-Daten bei Hunden

Testosteron-Spiegel, ng/ml

<u>Zeit, Tage</u>	<u>ATRIGEL®</u>	<u>Lupron®</u>
1	4,56	5,09
2	5,81	6,19
3	6,69	4,99
7	0,55	1,90
14	0,66	0,24
22	0,96	0,15
28	0,49	0,11
30	1,01	0,17
32	0,90	0,25
34	1,53	0,35
36	0,98	0,27

Tabelle 3. Serum-Leuproloid-Daten bei Hunden

Serum-Leuproloid-Spiegel, ng/ml

<u>Zeit, Tage</u>	<u>ATRIGEL®</u>	<u>Lupron®</u>
1	3,98	1,94
2	2,34	1,41
3	0,81	0,93
7	1,01	1,55
14	0,29	1,99
22	0,58	2,11
28	0,47	0,70
30	0,68	0,49
32	0,51	0,31
34	0,41	0,53
36	0,25	0,18

Beispiel 4

Die in Beispiel 1 beschriebene Polymerformulierung wurde unter GMP-Bedingungen hergestellt, in Spritzen gefüllt und bei 20 kilogray bestrahlt. Die sterile Polymerlösung wurde dann mit Leuprolidacetat kombiniert, welches in eine 5 andere Spritze hinein sterilfiltriert wurde. Die beiden Spritzen wurden verbunden, die Füllungen für 30 Zyklen miteinander vermischt und die Füllungen wurden subkutan in Patienten mit Prostatakrebs injiziert, die einer Orchietomie unterzogen worden waren. Serumproben wurden über 28 Tage gesammelt und unter Verwendung eines validierten RIA-Verfahrens auf die Leuprolid-10 Konzentration hin analysiert. Die in Tabelle 4 gezeigten Daten zeigen einen Initialfreisetzungsstoß des Arzneimittels, gefolgt von ziemlich konstanten Spiegeln über 28 Tagen. Wenn diese Daten mit jenen verglichen werden, die für Lupron® Depot in der Literatur veröffentlicht sind, sind die Werte recht ähnlich und es wird erwartet, dass beide Produkte dieselbe Wirksamkeit bei Patienten mit 15 Prostatakrebs liefern werden.

Tabelle 4. Serum-Leuprolid-Daten bei Menschen

<u>Zeit, Tage</u>	<u>Serum-Leuprolid-Spiegel, ng/ml</u>	
	<u>ATRIGEL®</u>	<u>Lupron®¹</u>
0,167	25,26	20
14	0,28	-
17	-	0,8
21	0,37	-
28	0,42	0,36

¹ Sharifi20 **Beispiel 5**

Das in Beispiel 4 beschriebene ATRIGEL® Leuprolid Produkt wurde in einer klinischen Pivotalstudie subkutan (s.c.) in Patienten mit Prostatakrebs injiziert. Alle 28 Tage wurde den Patienten eine weitere Injektion des Produkts verabreicht, bis 6 Injektionen erhalten wurden. Serumproben wurden zu 25 verschiedenen Zeitpunkten gesammelt und mittels eines validierten RIA-Verfahrens auf die Testosteron-Konzentration hin analysiert. Die in Tabelle 5

gezeigten Werte zeigen, dass die Serum-Testosteron-Konzentrationen Kastrationswerte von 50 ng/dl (0,5 ng/ml) bei 21 Tagen erreichten. Die Testosteron-Konzentrationen nahmen dann bis auf 7,77 ng/dl am Tag 56 ab, und verblieben während des Rests der Studie auf diesem Niveau. Ein Vergleich der 5 Testosteron-Konzentrationen mit den veröffentlichten Werten, die wie in Tabelle 5 gezeigt mit Lupron® Depot erhalten wurden, zeigt, dass das ATRIGEL® Leuprolid Produkt wirksamer ist, da es einen niedrigeren Testosteron-Spiegel bei Menschen erzeugt.

10

Tabelle 5. Serum-Testosteron-Daten bei Menschen

<u>Zeit, Tage</u>	<u>Serum-Testosteron-Spiegel, ng/dl</u>	
	<u>ATRIGEL®¹</u>	<u>Lupron®²</u>
0	397,8	370,6
4	523,0	552,7
21	49,37	33,8
28	23,02	17,0
56	7,77	≤ 15,0
84	7,77	≤ 15,0
112	6,93	≤ 15,0
140	7,41	≤ 15,0
168	7,58	≤ 15,0

¹ = 36 Patienten² = 56 Patienten (Sharifi)Beispiel 6

15 Poly(DL-lactid-co-glycolid) mit einem Molverhältnis von Lactid zu Glycolid von 75/25 (Birmingham Polymer, Inc.) wurde in NMP aufgelöst, so dass eine Lösung mit 45 Gew.-% Polymer erhalten wurde. Diese Lösung wurde in 3,0 cc Polypropylenspritzen mit einem männlichen Luer-Lock-Verbindungsstück gefüllt, und durch Gammabestrahlung mit 23,2 - 24,6 kilogray endsterilisiert. Das 20 Molekulargewicht des Polymers nach der Bestrahlung betrug 15.094 Dalton. Leuprolidacetat wurde in Wasser gelöst, durch einen 0,2 mm Filter sterilfiltriert, und in eine Polypropylenspritze mit einem männlichen Luer-Lock-

Verbindungsstück gefüllt. Die wässrige Lösung wurde gefroren und das Wasser wurde unter Vakuum entfernt, so dass ein gefriergetrockneter Leuprolid-Rückstand erhalten wurde. Die zwei Spritzen wurden direkt vor der Verwendung miteinander verbunden und die Füllungen der beiden Spritzen wurden durch hin- und herbewegen des Materials zwischen den beiden Spritzen für 40 Zyklen gemischt, so dass eine Formulierung mit 6 Gew.-% Leuprolidacetat erhalten wurde. Das Produkt wurde dann in die Spritze mit dem männlichen Verbindungsstück gezogen und eine $\frac{1}{2}$ Inch-Nadel der Stärke 20 wurde befestigt.

Die Formulierung, welche das Leuprolidacetat enthielt, wurde dann in einer biologisch wirksamen Dosis von 25,6 mg/kg/Tag subkutan in 5 männliche Beagle-Hunde injiziert. Die käuflich erhältlichen 3-Monats Lupron® Depot Mikrokügelchen wurden in derselben biologisch wirksamen Dosis intramuskulär in 5 männliche Beagle-Hunde injiziert. Die tatsächlichen Dosen betrugen 31,4 mg/kg/Tag für die ATRIGEL® Formulierung mit Leuprolid und 25,3 mg/kg/Tag für das Lupron® Depot Produkt. Als Basislinie und an den Tagen 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 71, 81, 91, 105, 120, 134 und 150 wurde Serum von jedem der Hunde gesammelt und mittels RIA auf Testosteron und mittels LC/MS/MS auf die Leuprolid-Konzentration hin analysiert.

Die Daten zeigten, dass die Serum-Leuprolid-Spiegel während der ersten 30 Tage bei der ATRIGEL® Formulierung im Vergleich zum Lupron® Depot Produkt tatsächlich höher lagen, aber dann im Verlauf der nächsten 120 Tage auf dieselben Spiegel absanken wie das Lupron® Produkt (Abbildung 1). Die Testosteron-Spiegel waren jedoch bei den beiden Produkten während der 70 Tage vergleichbar, aber dann war das Lupron® Produkt nicht in der Lage, das menschliche Kastrations-Niveau von Testosteron aufrechtzuerhalten. Basierend auf den vergleichbaren Leuprolid-Spiegeln der beiden Produkte während der späteren Zeitpunkte war dieses Ergebnis überraschend.

Beispiel 7

30 Dieselbe Polymerformulierung wie in Beispiel 6 beschrieben wurde hergestellt und in einem Volumen von 440 ml in 1,25 cc Polypropylenspritzen mit einem weiblichen Luer-Lock-Verbindungsstück gefüllt. Das Produkt wurde durch

Gammabestrahlung bei 23-25 kilogray endsterilisiert. Das Molekulargewicht des Polymers nach Bestrahlung betrug 14,800 Dalton. Leuprolidacetat wurde in Wasser gelöst, unter Verwendung eines 0,2 mm Filters sterilfiltriert, und in eine 1,00 cc Polypropylenspritze mit einem männlichen Luer-Lock-Verbindungsstück gefüllt. Die wässrige Lösung wurde gefroren und das Wasser wurde unter Vakuum entfernt, so dass ein gefriergetrockneter Leuprolidacetat-Rückstand von 28,2 mg erhalten wurde. Die zwei Spritzen wurden direkt vor der Verwendung miteinander verbunden und die Füllungen wurden durch hin- und herbewegen der Materialien zwischen den beiden Spritzen für 40 Zyklen gemischt, so dass eine homogene Mischung mit 6 Gew.-% Leuprolidacetat erhalten wurde. Die Formulierung wurde dann in die Spritze mit dem männlichen Luer-Lock-Verbindungsstück gezogen, die Spritzen wurden getrennt und eine $\frac{1}{2}$ Inch-Nadel der Stärke 20 wurde befestigt.

Die Formulierung wurde in einer biologisch wirksamen Dosis von 22,5 mg Leuprolidacetat subkutan in 8 männliche Beagle-Hunde injiziert. Die käuflich erhältlichen 3-Monats Lupron® Depot Mikrokügelchen wurden intramuskulär in 8 männliche Beagle-Hunde injiziert. Nach 6 und 12 Stunden sowie an den Tagen 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 64, 77 und 91 wurden Serumproben zur Analyse von Testosteron- und Leuprolid-Konzentrationen gesammelt. Am Tag 91 wurden die Formulierungen den Tieren erneut injiziert und Serum wurde nach 6 und 12 Stunden am Tag 91 sowie erneut an den Tagen 92, 93, 94, 99 und 105 gesammelt. Die mittleren Serum-Leuprolid-Konzentrationen waren beim Lupron® Depot Produkt zu den späten Zeitpunkten deutlich höher als bei der ATRIGEL® Formulierung, wie in Tabelle 6 und Abbildung 3 gezeigt ist. Die Testosteron-Konzentrationen jedoch waren tatsächlich bei der ATRIGEL® Formulierung niedriger, wie in Tabelle 7 und Abbildung 4 gezeigt ist.

Tabelle 6. Mittelwert (SD) der Serum-Leuprolid-Spiegel (ng/ml) bei Hunden (n=8) nach der Verabreichung von ATRIGEL® und LUPRON® 3-Monate

<u>Zeit, Tage</u>	<u>Mittel, LA (ATRIGEL)</u>	<u>Mittel, LA (Lupron)</u>
0	0,1	0,1
0,25	221,38	21,5
0,5	54,13	5,99
1	24,29	4,43
2	9,01	3,43
3	6,23	1,61
7	1,25	1,08
14	0,99	1,16
21	0,35	4,16
28	0,31	1,24
35	0,27	1,73
49	0,45	1,04
64	0,34	1,78
77	0,29	1,59
91	0,17	0,78
91,25	254,88	25,15
91,5	84,74	6,85
92	17,61	4,63
93	7,32	4,36
94	5,27	4,11
99	2,04	2,48
105	0,85	1,35

Tabelle 7. Mittelwert (SD) der Serum-Testosteron-Spiegel (ng/ml) bei Hunden (n=8) nach der Verabreichung von ATRIGEL® und LUPRON® 3-Monate

<u>Zeit, Tage</u>	<u>Basislinie, T</u>	<u>Mittelwert, T (ATRIGEL)</u>	<u>Mittelwert, T (Lupron)</u>
0	2,29	1,42	3,38
0,25	2,29	3,45	5,25
0,5	2,29	2,92	5,67
1	2,29	2,99	6,35
2	2,29	4,14	5,74
3	2,29	3,98	6,92
7	2,29	1,51	3,46
14	2,29	0,17	0,95
21	2,29	0,06	1,38
28	2,29	0,14	1,13
35	2,29	0,29	1,11
49	2,29	0,2	0,07
64	2,29	0,05	0,07
77	2,29	0,05	0,08
91	2,29	0,06	0,34
91,25	2,29	0,06	0,22
91,5	2,29	0,05	0,22
92	2,29	0,05	0,14
93	2,29	0,09	0,22
94	2,29	0,07	0,22
99	2,29	0,06	0,08
105	2,29	0,05	0,08

Beispiel 8

- 5 Drei Polymerformulierungen enthaltend 45 Gew.-% 75/25 Poly(DL-lactid-co-glycolid) mit verschiedenen Molekulargewichten wurden hergestellt und in einem Volumen von 440 ml in 1,25 cc Polypropylenspritzen mit einem weiblichen Luer-Lock-Verbindungsstück gefüllt. Die Spritzen wurden durch Gammabestrahlung bei 23-25 kilogray endsterilisiert. Die Molekulargewichte der drei Polymere nach
10 Bestrahlung betrugen 11,901, 13,308 und 21,268 Dalton. Diese Polymerlösungen wurden mit gefriergetrocknetem Leuprolidacetat in einer weiteren Spritze kombiniert und subkutan bei einer Dosierung von 22,5 mg wie in Beispiel 7

beschrieben in Hunde injiziert. Serumproben wurden als Basislinie und an den Tagen 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 56, 70, 84, 98, 112 und 126 gesammelt. Das Serum wurde mittels RIA auf die Testosteron-Konzentration hin analysiert. Die Daten zeigten, dass die beiden Polymerformulierungen mit niedrigerem 5 Molekulargewicht nicht in der Lage waren, die Testosteron-Konzentrationen für die gesamten 90 Tage unter das Kastrations-Niveau zu senken, wohingegen das Polymer mit dem Molekulargewicht von 21,268 während der 3 bewerteten Monate wirksam war.

10 Beispiel 9

Zwei Polymerformulierungen enthaltend 45 Gew.-% 75/25 Poly(DL-lactid-co-glycold) mit verschiedenen Molekulargewichten wurden hergestellt und in 1,25 cc Polypropylenspritzen gefüllt. Die Spritzen wurden durch Gammabestrahlung bei 24-27 kilogray endsterilisiert. Die Molekulargewichte der 15 zwei Polymere nach Bestrahlung betrugen 14,864 und 26,234 Dalton. Diese Polymerlösungen wurden mit gefriergetrocknetem Leuprolidacetat in einer weiteren 1,25 cc Polypropylenspritze kombiniert und für 40 Zyklen hin- und hergemischt, so dass eine homogene Mischung mit 6 Gew.-% Leuprolidacetat entstand. Die Füllungen wurden dann in eine der Spritze gezogen, die Spritzen 20 wurden getrennt und eine ½ Inch-Nadel der Stärke 20 wurde angebracht. Die Formulierung mit Leuprolidacetat wurde dann subkutan mit einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (12 mg/kg) in 5 Ratten pro Gruppe injiziert. Als Basislinie und an den Tagen 3, 7, 14, 21, 35, 49, 63, 70, 80, 91, 105, 120 und 132 wurden Serumproben von allen Tieren gesammelt und mittels eines RIA-Verfahrens auf 25 die Testosteron-Konzentration hin analysiert. Die in Abbildung 5 gezeigten Daten deuten darauf hin, dass die Formulierungen mit beiden Molekulargewichten wirksam bei der Senkung des Testosterons unter das menschliche Kastrations-Niveau für 132 Tage waren.

PATENTANSPRÜCHE (BESCHRÄNKT)

1. Fließfähige Zusammensetzung, geeignet zur Verwendung als Implantat mit regulierter Freisetzung, zur Verwendung zur Behandlung von Prostatakrebs in einem Menschen, wobei die Zusammensetzung folgendes umfasst:
 - 5 (a) einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester, der mindestens im Wesentlichen in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit unlöslich ist;
 - 10 (b) ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl; wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist; und
 - 15 (c) Leuprolidacetat.
2. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein Polylactid, ein Polyglycolid, ein Polycaprolacton, ein Copolymer davon, ein Terpolymer davon oder jedwede Kombination davon ist.
- 20 3. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein Polylactid, ein Polyglycolid, ein Copolymer davon, ein Terpolymer davon oder jedwede Kombination davon ist.
- 25 4. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester 50/50-Poly(DL-lactid-co-glycolid) mit einer Carboxy-Endgruppe ist.
- 30 5. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester 75/25-Poly(DL-lactid-co-glycolid) ohne eine Carboxy-Endgruppe ist.
- 35 6. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester in einer Menge von 30 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 40 bis 50 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden ist.

7. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare thermoplastische Polyester ein durchschnittliches Molekulargewicht von 15 000 bis 45 000, vorzugsweise 32 000 bis 45 000, aufweist.
8. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Propylencarbonat, Caprolactam, Triacetin oder jedwede Kombination davon ist.
9. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon ist.
10. 10. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel zu etwa 60 Gew.-% bis etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden ist.
11. 20. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel zu etwa 50 Gew.-% bis etwa 60 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden ist.
12. 25. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Leuprolidacetat zu etwa 2 Gew.-% bis etwa 4 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden ist.
13. 30. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Leuprolidacetat zu etwa 4 Gew.-% bis etwa 8 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden ist
14. 35. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, welche als ein injizierbares subkutanes Zuführungssystem formuliert ist.
15. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 14, aufweisend ein Volumen von etwa 0,20 ml bis etwa 0,40 ml.
16. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 14, aufweisend ein Volumen von etwa 0,30 ml bis etwa 0,50 ml.

17. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 14, welche zur Verabreichung etwa einmal im Monat formuliert ist.
- 5 18. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 14, welche zur Verabreichung etwa einmal in drei Monaten formuliert ist.
- 10 19. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 14, welche zur Verabreichung etwa einmal in vier Monaten bis etwa einmal in sechs Monaten formuliert ist.
- 15 20. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das feste Implantat eine therapeutisch wirksame Menge an Leuprolid freisetzt, während das Implantat im Patienten biologisch abgebaut wird.
- 20 21. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das feste biologisch abbaubare Implantat an Gewebe innerhalb des Körpers des Patienten haftet.
- 25 22. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das feste biologisch abbaubare Implantat eine therapeutisch wirksame Menge an Leuprolid durch Diffusion, Erosion oder eine Kombination davon freisetzt.
23. Zusammensetzung zur Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Implantat in der Lage zum Reduzieren von LHRH-Spiegeln in einem Patienten ist.
- 25 24. Kit zur Verwendung zur Behandlung von Prostatakrebs in einem Menschen, das folgendes umfasst:
 - 30 (a) einen ersten Behälter, umfassend eine Zusammensetzung, umfassend einen biologisch abbaubaren thermoplastischen Polyester, der mindestens im Wesentlichen unlöslich in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit ist, und ein biokompatibles polares aprotisches Lösungsmittel, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Amid, einem Ester, einem Carbonat, einem Keton, einem Ether und einem Sulfonyl; wobei das biokompatible polare aprotische Lösungsmittel in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit mischbar bis dispergierbar ist; und

(b) einen zweiten Behälter, umfassend Leuprolidacetat.

25. Kit zur Verwendung gemäß Anspruch 24, wobei der erste Behälter eine
5 Spritze ist.

26. Kit zur Verwendung gemäß Anspruch 24, wobei der zweite Behälter eine
Spritze ist.

10 27. Kit zur Verwendung gemäß Anspruch 24, wobei das Leuprolidacetat
lyophilisiert ist.

28. Kit zur Verwendung gemäß Anspruch 24, das ferner Anweisungen umfasst.

15 29. Kit zur Verwendung gemäß Anspruch 24, wobei der erste Behälter mit dem
zweiten Behälter verbunden werden kann.

20 30. Kit zur Verwendung gemäß Anspruch 24, wobei der erste Behälter und der
zweite Behälter jeweils konfiguriert sind, um direkt miteinander verbunden zu
werden.

31. Festes Implantat zur Verwendung zur Behandlung von Prostatakrebs in einem
Menschen, das folgendes umfasst:

25 (a) einen biokompatiblen thermoplastischen Polyester, der mindestens im
Wesentlichen unlöslich in wässrigem Medium oder Körperflüssigkeit ist;
und

(b) Leuprolidacetat;

30 wobei das feste Implantat eine feste oder gelatineartige mikroporöse Matrix
aufweist, wobei die Matrix ein von einer Haut umgebener Kern ist.

35 32. Festes Implantat zur Verwendung gemäß Anspruch 31, ferner umfassend ein
biokompatibles organisches Lösungsmittel, das in wässrigem oder Körper-
Fluid mischbar bis dispergierbar ist und den thermoplastischen Polyester
auflöst.

33. Festes Implantat zur Verwendung gemäß Anspruch 32, wobei die Menge an biokompatiblem organischen Lösungsmittel minimal ist.
- 5 34. Festes Implantat zur Verwendung gemäß Anspruch 32, wobei die Menge an biokompatiblem organischen Lösungsmittel mit der Zeit abnimmt.
35. Festes Implantat zur Verwendung gemäß Anspruch 31, wobei der Kern Poren mit Durchmessern von etwa 1 bis etwa 1000 Mikrometer enthält.
- 10 36. Festes Implantat zur Verwendung gemäß Anspruch 31, wobei die Haut Poren mit kleineren Durchmessern als jene der Kernporen enthält.
- 15 37. Festes Implantat zur Verwendung gemäß Anspruch 31, wobei die Hautporen von einer solchen Größe sind, dass die Haut im Vergleich mit dem Kern funktionell nicht-porös ist.

Abbildung 1. Serum-Leuprolid-Spiegel bei Hunden nach der Verabreichung von ATRIGEL® - 6% w/w Arzneimittel und LUPRON® Formulierungen

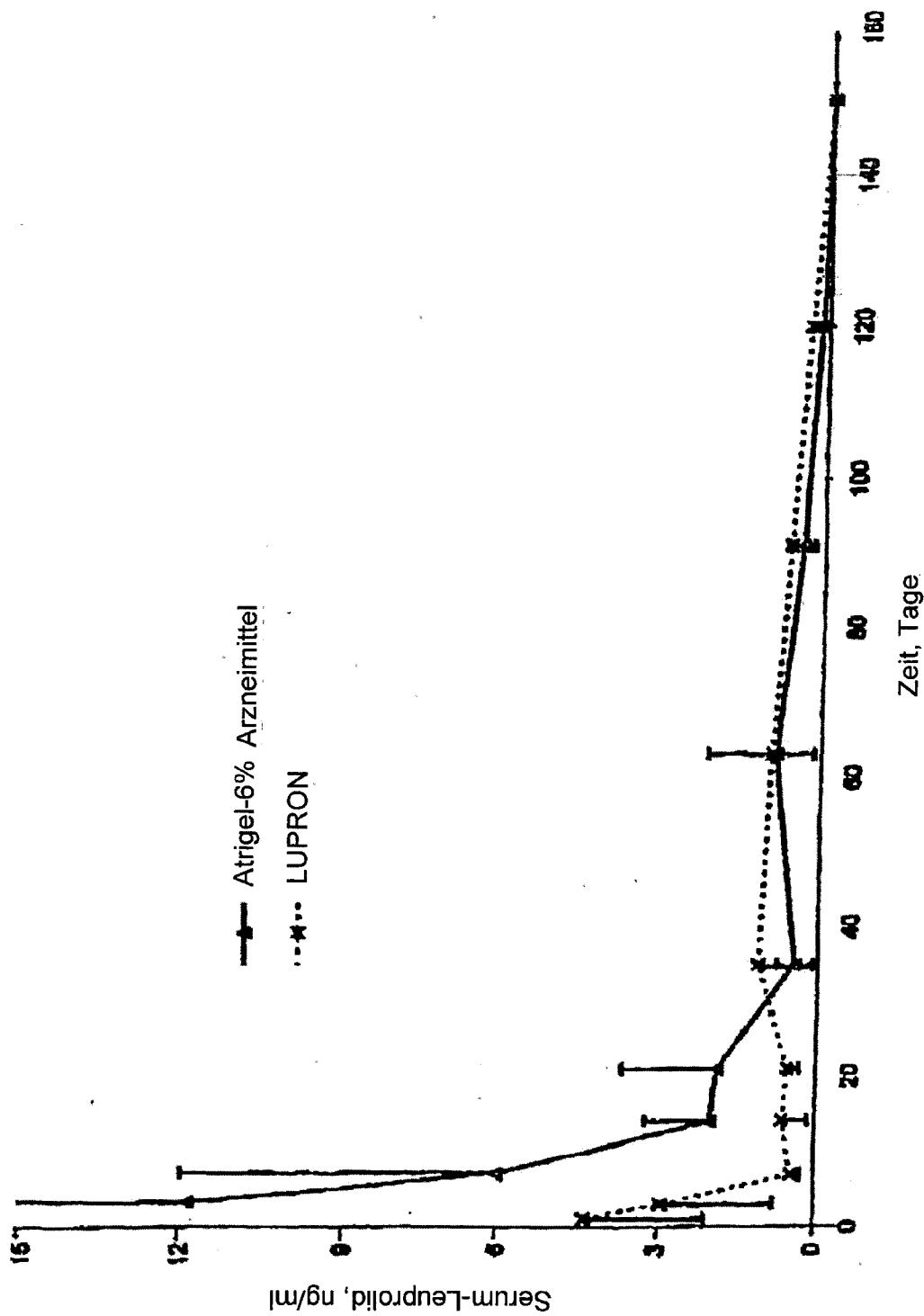


Abbildung 2. Testosteron-Suppression bei Hunden mit ATRIGEL und Lupron 90-Tages-Formulierungen

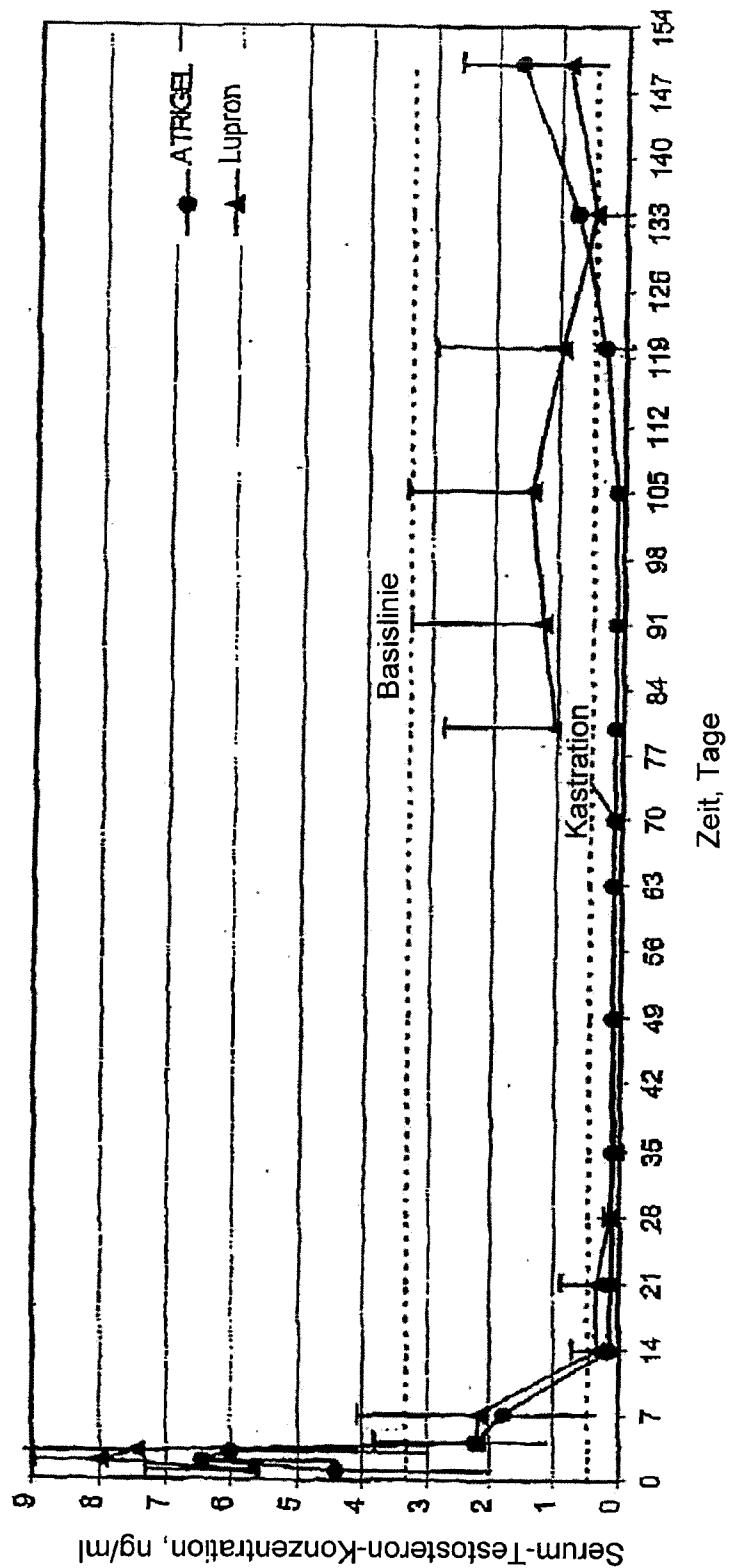


Abbildung 3.

Serum-Leuprolid-Spiegel nach Verabreichung von ATRIGEL und LUPRON 90-Tages-Formulierungen bei Hunden (n=8), Dosierung 22,5 mg LA

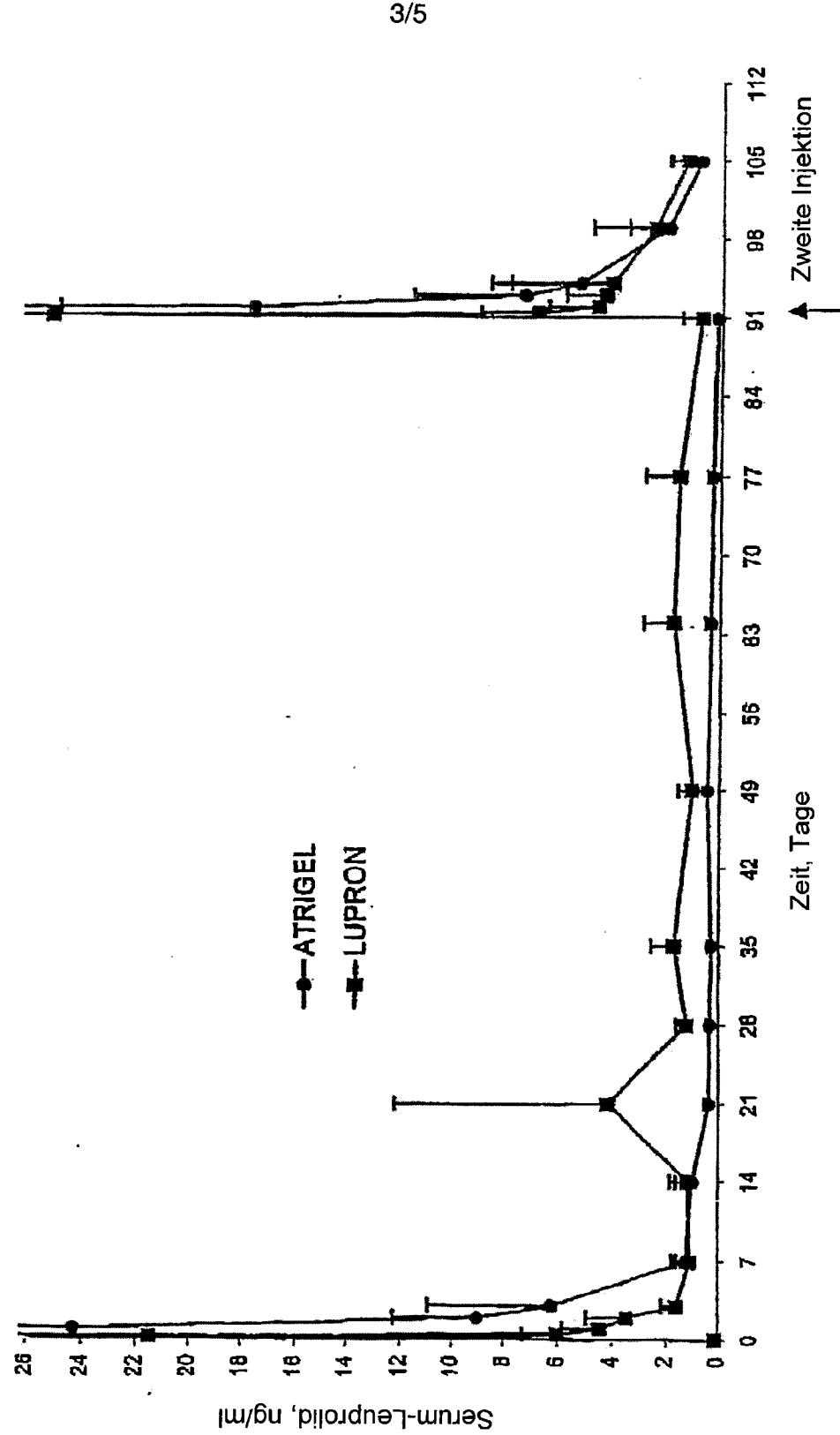


Abbildung 4.

Serum-Testosteron-Spiegel nach Verabreichung von ATRIGEL und
LUPRON 90-Tages-Formulierungen bei Hunden (n=8), Dosierung 22,5 mg LA

4/5

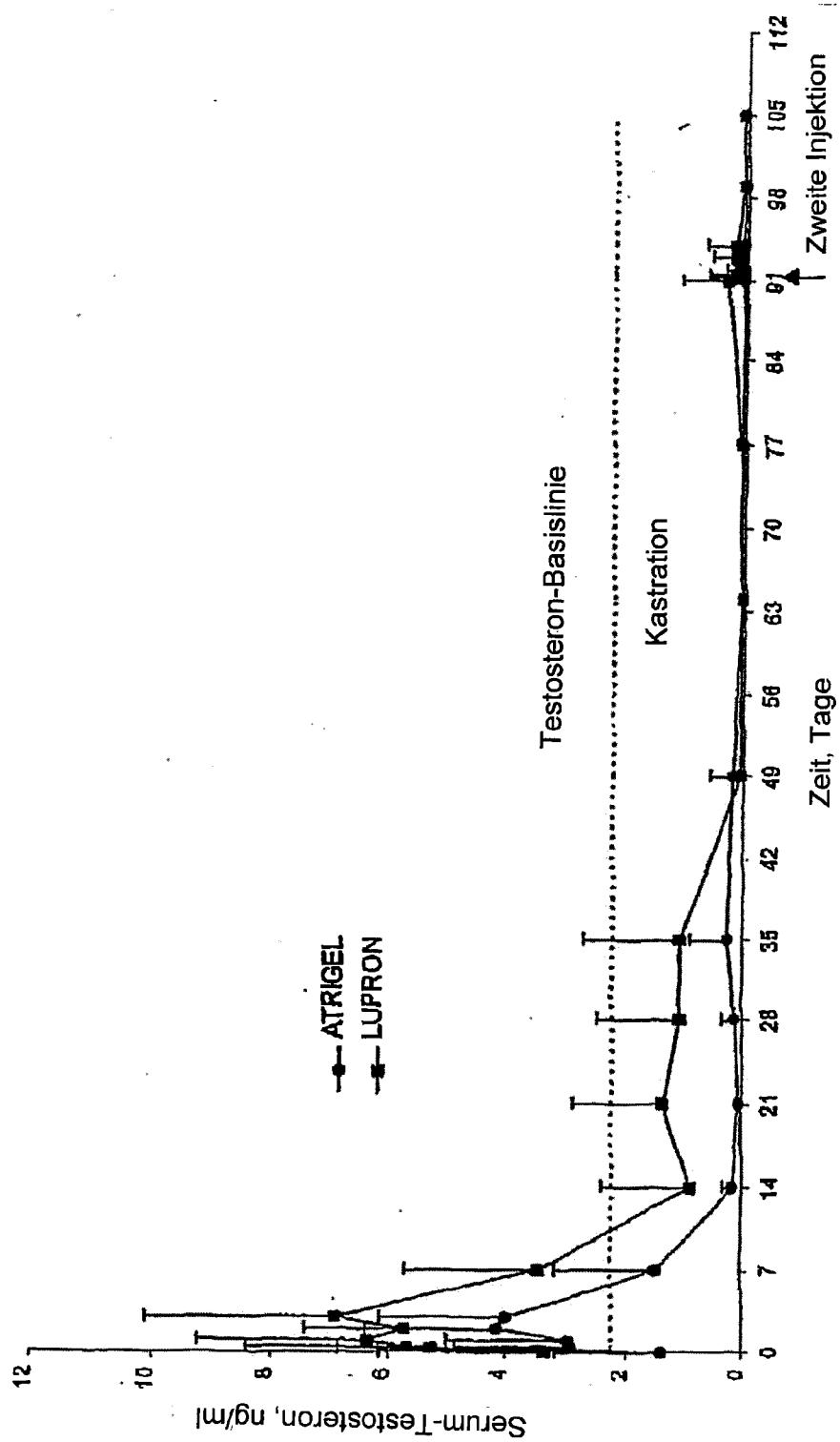


Abbildung 5.
Serum-Testosteron-Spiegel bei Ratten – 4 Monats-Formulierungen
14.860 Dalton gg. 26.234 Dalton

