

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRUMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlasky: **2003-1124**
(22) Přihlášeno: **21.09.2001**
(30) Právo přednosti: **21.09.2000 US 09/666174**
13.11.2000 US 09/711758
(40) Zveřejněno: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)
(47) Uděleno: **14.03.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **25.04.2012**
(Věstník č. 17/2012)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/029612**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/030393**

(11) Číslo dokumentu:

303 134

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 98/27962; US 5 736 152; WO 00/24374; US 5 888 533; EP 0 950 403 A2.
AAPS PharmSciTech, 2000 1 (1) s. 1-8 (celý článek).

(73) Majitel patentu:

ATRIX LABORATORIES, INC., Fort Collins, CO, US

(72) Puvodce:

Dunn Richard L., Fort Collins, CO, US
Garrett John S., Fort Collins, CO, US
Ravivarapu Harish, Union City, CA, US
Chandrashekar Bhagya L., Scarborough, ME, US

(74) Zástupce:

Mgr. Martina Dvořáková, Mendlovo nám. 1a, Brno,
60300

(54) Název vynálezu:

**Polymerní formulace leuprolidu pro podání se
zlepšenou účinností**

(57) Anotace:

Řešení poskytuje tekutou kompozici vhodnou pro použití jako implantát s kontrolovaným uvolňováním. Tekutá kompozice zahrnuje biodegradovatelný termoplastický polyester, který je alespoň v podstatě nerozpustný ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Tekutá kompozice také obsahuje biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo. Biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Tekutá kompozice také zahrnuje leuprolidacetát. Řešení se přímo zabývá také způsobem výroby tekuté kompozice. Řešení je také zaměřeno na biodegradovatelný implantát vytvořený in situ, v těle pacienta. Biodegradovatelný implantát je vytvořen injekcí aplikací tekuté kompozice do těla pacienta, kde je umožněno, aby se polární aprotické rozpouštědlo rozptýlilo a vznikl tak pevný biodegradovatelný implantát. Tento vynález se také zabývá způsobem výroby biodegradovatelného implantátu in situ, v těle žijícího pacienta. Způsob zahrnuje injekční aplikaci tekuté kompozice do těla pacienta a umožnění, aby se polární aprotické rozpouštědlo rozplynulo a vytvořil se tak pevný biodegradovatelný implantát. Dále se zabývá způsobem snižování hladiny LH/RLH u pacienta.

CZ 303134 B6

Polymerní formulace leuprolidu pro podání se zlepšenou účinnostíOblast techniky

5

Vynález se týká tekuté kompozice vhodné pro použití jako implantát s kontrolovaným uvolňováním. Tekutá kompozice zahrnuje biodegradovatelný termoplastický polyester, který je alespoň v podstatě nerozpustný ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Tekutá kompozice také obsahuje biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo. Biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Tekutá kompozice také zahrnuje leuprolidacetát. Vynález se přímo zabývá také způsobem výroby tekuté kompozice. Vynález je také zaměřen na biodegradovatelný implantát vytvořený *in situ*, v těle pacienta.

10

15

Dosavadní stav techniky

Leuprolidacetát je analogem LHRH antagonisty, který se uplatňuje při paliativní (mírnící) léčbě s hormony související rakoviny prostaty, rakoviny prsní žlázy, endometriózy a předčasné puberty. Při nepřetržitém podávání způsobuje acetát leuprolidinu snížení citlivosti hypofýzy a regulace ovlivňující gonádo-hypofyzární-osu, což vede ke snížení hladin cirkulujícího luteinizačního hormonu a sexuálních hormonů. U pacientů v pokročilém stádiu rakoviny prostaty je požadovaným farmakologickým ukazatelem terapeutického působení snížení hladiny cirkulujícího testosteronu na hodnotu menší nebo rovnou 0,5 ng/ml (hladina chemické kastrace).

20

25

Původně byl leuprolidacetát uveden ve Spojených státech jako denně podávaná podkožní (s.c.) injekce roztoku analoga. Potíže způsobené chronickým opakovaným injekčním podáním byly eliminovány vyvinutím produktu s uvolňováním po dobu jednoho měsíce, který byl založen na poly(DL-laktid-co-glykolidových)mikročástečích (Lupron[®] Depot). V současné době jsou obecně rozšířené přípravky s uvolňováním po dobu jednoho, tří a čtyř měsíců v podobě intramuskulárních (i.m.) injekcí mikročásteček.

30

I když se současné Lupron[®] Depot mikročástečky zdají být účinné, produkty s mikročástečkami se špatně vyrábí a všechny vyžadují hlubokou intramuskulární aplikaci s použitím velkých objemů tekutiny, aby bylo zabezpečeno, že jsou všechny mikročástečky řádně podány pacientovi. Tyto injekce jsou mnohdy bolestivé a vedou k poškození tkáně.

35

Biodegradovatelné polymery jiné než Lupron[®] Depot již byly použity v mnoha léčebných aplikacích zahrnujících zařízení pro podávání léků. Lék je obecně začleněn do polymerní kompozice a vně těla zformován do požadovaného tvaru. Pevný implantát je potom typicky pomocí řezu vnesen do lidského těla, těla ptáka, zvířete a podobně. Nebo lze do těla injekčně vpravit malé oddělené částice složené z těchto polymerů. Je nicméně výhodné některé z těchto polymerů podávat injekčně ve formě tekutých polymerních kompozic.

40

Tekuté polymerní kompozice vhodné pro biodegradovatelné systémy s kontrolovaným uvolňováním léků jsou popsány např. v patentech US 4 938 763; US 5 702 716; US 5 744 153; US 5 990 194; a US 5 324 519. Tyto kompozice jsou do těla podávány v tekuté podobě nebo alternativně jako roztoky, typicky pomocí injekční stříkačky. Jakmile se kompozice nachází v těle, vysráží se do pevného skupenství. Jeden typ polymerní kompozice zahrnuje nereaktivní termoplastický polymer nebo kopolymer rozpuštěný v rozpouštědle, které se rozptýlí v tělních tekutinách. Tento polymerní roztok je umístěn do těla, kde ztuhne nebo se zpevní srážením okamžitě po rozptýlení nebo proniknutí rozpouštědla do okolních tělních tkání. Očekává se, že tyto kompozice by mohly být stejně účinné jako Lupron[®] Depot, jelikož je použit stejný leuprolid jako v Lupron[®] Depot a polymery jsou podobné.

50

Nieméně, překvapivě bylo zjištěno, že tekuté polymerní kompozice podle vynálezu jsou mnohem účinnější při dodávání leuprolidacetátu než Lupron[®] Depot. Speciálně hladiny testosteronu, kterých bylo dosaženo použitím tekutých polymerních kompozic podle vynálezu obsahujících leuprolidacetát, jsou u psů v delším období nižší než u Lupron[®] Depotu, a také u lidí po šesti měsících užívání, při srovnání s hodnotami udávanými v literatuře pro Lupron[®] Depot (Sharifi, R., *J. Urology*, Vol. 143, Jan., 68 (1990)).

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje tekutou kompozici, která je vhodná jako implantát s kontrolovaným uvolňováním leuprolidacetátu. Tekutá kompozice zahrnuje biodegradovatelný termoplastický polyester, který je alespoň značně nerozpustný ve vodném médiu nebo v tělních tekutinách. Tekutá kompozice také zahrnuje biokompatibilní polární-aprotické rozpouštědlo. Biokompatibilním polárně aprotickým rozpouštědlem může být amid, ester, uhličitán/karbonát, keton, ether nebo sulfonyl. Biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je mísitelné až rozptýlitelné ve vodném médiu nebo v tělních tekutinách. Tekutá kompozice také obsahuje leuprolidacetát. Leuprolidacetát se zde nachází s výhodou v množství od 2 po 4 hmotn. %. Kompozice nebo v rozmezí od 4 po 8 hmotn. % kompozice. S výhodou je tekutá kompozice formulována jako systém podávaný injekcí podkožně. Injekčně podávaná kompozice má s výhodou objem od 0,20 do 0,40 ml nebo od 0,30 po 0,50 ml. Kompozice pro injekční podání je s výhodou formulovány pro podávání jednou měsíčně, jedno za tři měsíce, nebo jednou za čtyři měsíce až jednou za šest měsíců. S výhodou je tekutá kompozice kapalina nebo gelová kompozice vhodná pro injekční aplikaci pacientovi.

Biodegradovatelný termoplastický polyester je s výhodou polylaktid, polyglykolid, polykaprolakton, a jejich kopolymer, jejich terpolymer, nebo jakákoliv jejich kombinace. Výhodněji je biodegradovatelný termoplastický polyester polylaktid, polyglykolid, jejich kopolymer, jejich terpolymer, nebo jejich kombinace. Výhodněji je vhodný biodegradovatelný termoplastický polyester 50/50 poly(DL-laktid-co-glykolid) s karboxylovou koncovou skupinou nebo 75/75 poly(DL-laktid-co-glykolid) s chráněnou karboxylovou koncovou skupinou. Vhodný biodegradovatelný termoplastický polyester může být přítomen v jakémkoliv vhodném množství za podmínky, že biodegradovatelný termoplastický polyester je alespoň značně nerozpustný ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Vhodný biodegradovatelný termoplastický polyester je s výhodou obsažen v množství 30 až 40 hmotn. % tekuté kompozice nebo je přítomen v množství od 40 po 50 hmotn. % tekuté kompozice. S výhodou má biodegradovatelný termoplastický polyester průměrnou molekulární hmotnost kolem 23 000 až 45 000 nebo kolem 15 000 až 24 000.

Biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je s výhodou N-methyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, propylenkarbonát, kaprolaktam, triacetin nebo jakákoliv jejich kombinace. Ještě výhodněji je polární aprotické rozpouštědlo N-methyl-2-pyrrolidon. Polární aprotické rozpouštědlo je s výhodou obsaženo v množství od 60 po 70 hmotn. % kompozice nebo je obsaženo v množství od 45 po 55 hmotn. % kompozice.

Vynález také poskytuje způsob výroby tekuté kompozice. Tekutou kompozici lze použít jako implantát s kontrolovaným uvolňováním. Metoda zahrnuje smíchání, v jakémkoliv pořadí, biodegradovatelného termoplastického polyesteru, biokompatibilního polárního aprotického rozpouštědla a leuprolidacetátu. Tyto složky, jejich vlastnosti a výhodná množství zde byla uvedena. Míchání se provádí po dostatečně dlouhou dobu, která je dostačující pro tvorbu tekuté kompozice použitelné jako implantát s kontrolovaným uvolňováním. S výhodou jsou biokompatibilní termoplastický polyester a biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo smíchány dohromady, až vytvoří směs a tato směs je potom kombinována s leuprolidacetátem, až vznikne tekutá kompozice.

Vynález také poskytuje biodegradovatelný implantát, který se vytvoří *in situ*, v těle pacienta. Produkt biodegradovatelného implantátu je připraven následovně: tekutá kompozice je injektčně aplikována do těla pacienta, kde se nechá biokompatibilní polární rozpouštědlo rozptýlit a vytvoří se tak pevný biodegradovatelný implantát. Tyto složky, jejich vlastnosti a výhodná množství zde byly uvedeny. Pacient je s výhodou člověk. Pevný implantát s výhodou uvolňuje účinné množství leuprolidu během biodegradace implantátu v těle pacienta.

Vynález také poskytuje způsob přípravy biodegradovatelného implantátu *in situ*, v těle žijícího pacienta. Tento způsob zahrnuje injektční aplikaci tekuté kompozice podle vynálezu do těla pacienta, kde se nechá biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo rozptýlit, až dojde ke vzniku pevného biodegradovatelného implantátu. Tekutá kompozice obsahuje účinné množství biodegradovatelného termoplastického polyesteru, účinné množství biokompatibilního polárního aprotického rozpouštědla a účinné množství leuprolidacetát. Tyto složky, jejich vlastnosti a výhodná množství zde byly uvedeny. S výhodou pevný biodegradovatelný implantát uvolňuje účinné množství leuprolidacetátu difúzí, erozí nebo kombinací difúze a eroze při procesu biodegradace pevného implantátu v těle pacienta.

Vynález také poskytuje způsob léčby nebo prevence rakoviny u pacienta. Způsob zahrnuje podávání účinného množství tekuté kompozice vynálezu pacientovi, který potřebuje takovou léčbu nebo prevenci. Speciálně může jít o rakovinu prostaty. Navíc pacient může být člověk.

Vynález také poskytuje způsob redukování hladin LHRH u pacienta. Tento způsob zahrnuje podávání účinného množství tekuté kompozice vynálezu pacientovi, který potřebuje snížit hladinu LHRH. Speciálně může být snížení hladin LHRH užitečné při léčbě endometriózy. Navíc může být pacientem člověk.

Vynález také poskytuje kit. Tento kit obsahuje první a druhou nádobku. První nádobka zahrnuje kompozici, která obsahuje biodegradovatelný termoplastický polyester a biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo. Druhá nádobka obsahuje leuprolidacetát. Tyto složky, jejich vlastnosti a výhodná množství zde byly uvedeny. Výhodné je, pokud první kontejner je injektční stříkačka a druhý kontejner je také injektční stříkačka. Navíc je výhodné, aby byl leuprolidacetát lyofilizován. Kit může s výhodou obsahovat instrukce. S výhodou může být první kontejner spojen s druhým kontejnerem. Ještě výhodněji jsou oba kontejnery uzpůsobeny tak, aby mohly být navzájem spojeny.

Vynález také poskytuje pevný implantát. Pevný implantát obsahuje biokompatibilní termoplastický polyester a leuprolidacetát. Biokompatibilní termoplastický polyester je alespoň značně nerozpustný ve vodném médiu nebo v tělních tekutinách. Pevný implantát má pevnou nebo želatinovou matici, kde matrice tvoří jádro obklopené obalem. Pevný implantát může dále obsahovat biokompatibilní organické rozpouštědlo. Biokompatibilní organické rozpouštědlo je s výhodou mísitelné až dispergovatelné ve vodné nebo tělní tekutině. Navíc, biokompatibilní organické rozpouštědlo s výhodou rozpouští termoplastický polyester. Množství biokompatibilního organického rozpouštědla, pokud je přítomno, je s výhodou minimální, v rozmezí od 0 po 20 hmotn. % kompozice. Navíc je výhodné, pokud se množství biokompatibilního organického rozpouštědla s časem snižuje. Jádro s výhodou obsahuje póry o průměru od 1 do 1000 mikronů. Obal s výhodou obsahuje póry o menším průměru, než mají póry jádra. Navíc póry obalu jsou s výhodou takové velikosti, že je obal funkčně neporézní ve srovnání s jádrem.

Specifické a výhodné biodegradovatelné termoplastické polyesteru a polární aprotická rozpouštědla; rozmezí termoplastických polyesteru, polárních aprotických rozpouštědel, leuprolidacetátu, a tekutých kompozic, molekulární hmotnosti termoplastického polyesteru, a rozmezí pevného implantátu, která zde budou popsána, jsou uvedena pouze pro ilustraci, nevylučují použití jiných biodegradovatelných termoplastických polyesterů, polárních aprotických rozpouštědel, leuprolidacetátu, a tekutých kompozic, molekulární hmotnosti termoplastického polyesteru, a rozmezí pevného implantátu.

Vynález poskytuje tekutou kompozici vhodnou pro použití jako implantát s kontrolovaným uvolňováním, způsobu pro přípravu tekuté kompozice, způsob použití tekuté kompozice, biodegradovatelný implantát, který je formován *in situ* z tekuté kompozice, způsob výroby biodegradovatelného implantátu *in situ*, způsob použití biodegradovatelného implantátu vytvořeného *in situ*, kit obsahující tekutou kompozici, a pevný implantát. Tekutá kompozice může být použita k poskytnutí biodegradovatelného nebo bioerodovatelného *in situ* vytvořeného implantátu u zvířat. Tekutá kompozice se skládá z biodegradovatelného termoplastického polymeru nebo kopolymeru v kombinaci s vhodným polárním aprotickým rozpouštědlem. Biodegradovatelné termoplastické polyestery nebo kopolymery jsou značně nerozpustné ve vodě a tělních tekutinách, jsou biokompatibilní, a biodegradovatelné a/nebo bioerodovatelné uvnitř zvířecího organismu. Tekutá kompozice je podávána jako kapalina nebo gel do tkáně, kde je *in situ* vytvořen implantát. Kompozice je biokompatibilní a polymerní matrice nezpůsobuje podstatné podráždění nebo odumření tkáně v místě, kde je umístěn implantát. Implantát lze použít k dodávání leuprolidacetátu.

S výhodou může být tekutá kompozice kapalina nebo gel, které se hodí pro injekční podání pacientům (například člověku). Termín „tekutá“ zde použitý se týká vlastnosti kompozice být injikována do těla pacienta prostřednictvím média (například injekční stříkačka). Například lze kompozici vpíchnout pod kůži pacienta injekční stříkačkou. Vlastnost kompozice být injekčně podána pacientovi bude typicky záviset na viskozitě kompozice. Kompozice s vhodnou viskozitou, takovou, že půjde protlačit do těla pacienta přes médium (například injekční stříkačka). Termín „kapalina“ zde použitý je substance, která prodělává neustálou deformaci při (stříhovém) tlaku/napětí. *Concise Chemical and Technical Dictionary*, 4. rozšíření vydání., Chemical Publishing Co., Inc., str. 707, NY, NY, (1986). Termín „gel“ zde použitý je substance mající želatinové, rosolovité nebo koloidní vlastnosti. *Concise Chemical and Technical Dictionary*, 4. rozšířené vydání., Chemical Publishing Co., Inc., str. 567, NY, NY, (1986).

Biodegradovatelný termoplastický polyester

Je poskytnuta termoplastická kompozice, v níž jsou rozpuštěny v biokompatibilním aprotickém rozpouštědle pevný, biodegradovatelný polyester a leuprolidacetát, aby byla vytvořena tekutá kompozice, kterou lze potom aplikovat pomocí injekční stříkačky a jehly. Lze použít jakýkoliv biodegradovatelný termoplastický polyester, pokud je tento biodegradovatelný termoplastický polyester alespoň značně nerozpustný ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Vhodné biodegradovatelné termoplastické polyestery jsou uvedeny, např., v patentech US 5 324 519; US 4 938 763; US 5 702 716; US 5 744 153; a US 5 990 194, kde je vhodný biodegradovatelný termoplastický polyester uveden jako termoplastický polymer. Příklady vhodných biodegradovatelných termoplastických polyesterů zahrnují polylaktidy, polyglykolidy, polykaprolaktony, jejich kopolymery, jejich terpolymery a jakékoliv jejich kombinace. S výhodou je vhodným biodegradovatelným termoplastickým polyesterem polylaktid, polyglykolid, jejich kopolymer, jejich terpolymer, nebo jejich kombinace.

Typ, molekulární hmotnost a množství biodegradovatelného termoplastického polyesteru přítomného v kompozici bude typicky záviset na požadovaných vlastnostech implantátu s kontrolovaným uvolňováním. Například, typ, molekulární hmotnost a množství biodegradovatelného termoplastického polyesteru může ovlivnit dobu, po kterou je leuprolidacetát uvolňován z implantátu s kontrolovaným uvolňováním. Speciálně, v jednom provedení vynálezu může být kompozice použita k vytvoření systému s měsíčním dodáváním leuprolidacetátu. V takovém provedení podle vynálezu může být biodegradovatelný termoplastický polyester s výhodou 50/50 poly(DL-laktid-co-glykolid) obsahující karboxylovou konceovou skupinu; může být obsažen v rozmezí od 30 po 40 hmotn. % hmotn. kompozice; a může mít průměrnou molekulovou hmotnost přibližně od 23 000 do 45 000. Alternativně, v jiném provedení podle vynálezu může být kompozice použita k vytvoření systému s tříměsíčním dodáváním leuprolidacetátu. V takovém provedení může být biodegradovatelný termoplastický polyester s výhodou 75/25 poly (DL-laktid-co-glykolid)

bez karboxylové koncevé skupiny: může být obsažen v rozmezí od 40 do 50 hmotn. % kompozice; a může mít průměrnou molekulovou hmotnost přibližně od 15 000 do 24 000.

5 Karboxylová koncevá skupina 75/25 poly(DL-laktid-co-glykolidu) může být chráněna jakoukoliv vhodnou chráničicí skupinou. Vhodné skupiny pro chránění karboxylové skupiny jsou zjevně lidem pracujícím v oboru (Viz např. T. W. Greene, *Protecting Groups In Organic Synthesis*; Wiley; New York, 1981, a odkazy zde uvedené). Vhodné ukázkové chráničicí skupiny zahrnují (C₁-C₁₂)alkyl a (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₁₂)alkyl, kde jakýkoliv alkyl nebo aryl může být případně substituován jedním nebo více (například 1, 2 nebo 3) hydroxylovými skupinami. Výhodné chráničicí skupiny zahrnují například: methyl, dodecyl a 1-hexanol.

Molekulová hmotnost termoplastického polyesteru

15 Molekulová hmotnost polymeru použitého ve vynálezu může ovlivnit rychlost uvolňování leuprolidacetátu, pokud byla tekutá kompozice použita jako prostředník. Za těchto podmínek, se zvyšující se molekulovou hmotností polymeru se snižuje rychlost uvolňování leuprolidacetátu ze systému. Tento jev může být výhodně použit při formulování systémů pro kontrolované uvolňování leuprolidacetátu. Pro relativně rychlé uvolňování leuprolidacetátu lze volit polymery s nižší molekulovou hmotností, aby bylo dosaženo požadované rychlosti uvolňování. Pro uvolňování leuprolidacetátu po relativně dlouhou dobu lze zvolit polymer o vyšší molekulové hmotnosti. Podle toho lze polymerní systém vytvořit v optimálním rozmezí molekulové hmotnosti polymeru pro uvolňování leuprolidacetátu po zvolený časový úsek.

20 Molekulová hmotnost polymeru se může lišit použitím jakéhokoliv druhu metody. Volba metody je typicky určena typem polymerní kompozice. Například, pokud je použit termoplastický polyester, který je biodegradovatelný hydrolyzou, může se molekulová hmotnost měnit kontrolovanou hydrolyzou, jako např. v parním autoklávu. Typicky, stupeň polymerizace může být kontrolován, např., změnou počtu a typu reaktivních skupin a reakčních časů.

30 Polární aprotické rozpouštědlo

Lze použít jakékoliv vhodné polární aprotické rozpouštědlo, za podmínky, že vhodné polární aprotické rozpouštědlo je mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Vhodná polární aprotická rozpouštědla jsou uvedena, například v *Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment*, Milwaukee, WI (2000); patent US 5 324 519; US 4 938 763; US 5 702 716; US 5 744 153; a US 5 990 194. Vhodné polární aprotické rozpouštědlo by mělo být schopné difundovat do tělních tekutin, takže dojde ke koagulaci nebo ztuhnutí tekuté kompozice. Je také výhodné, aby polární aprotické rozpouštědlo pro biodegradovatelný polymer bylo netoxické a mimo jiné biokompatibilní. Polární aprotické rozpouštědlo je s výhodou biokompatibilní. Příklady vhodných polárních aprotických rozpouštědel zahrnují polární aprotická rozpouštědla s amidovou skupinou, esterovou skupinou, uhličitanovou sk., ketonem, etherem, sulfonylovou skupinou, nebo jejich kombinací. S výhodou může být polárním aprotickým rozpouštědlem N-methyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, propylenkarbonát, kaprolaktam, triacetin, nebo jakákoliv jejich kombinace. 45 Výhodněji může být polárním aprotickým rozpouštědlem N-methyl-2-pyrrolidon.

Polární aprotické rozpouštědlo může být přítomno v jakémkoliv vhodném množství za podmínky, že je polární aprotické rozpouštědlo mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo tělních tekutinách. Typ a množství biokompatibilního polárního aprotického rozpouštědla přítomného v kompozici bude typicky záviset na požadovaných vlastnostech implantátu s kontrolovaným uvolňováním. Například, typ a množství biokompatibilního polárního aprotického rozpouštědla může ovlivnit délku časového úseku, po němž je leuprolidacetát uvolňováním z implantátu s kontrolovaným uvolňováním. Speciálně v jednom provedení podle vynálezu může být kompozice použita k vytvoření systému s jednoměsíčním dodáváním leuprolidacetátu. V takovémto provedení může být polárním aprotickým rozpouštědlem s výhodou N-methyl-2-pyrrolidon a 55

s výhodou je obsažen v množství od 60 po 70 hmotn. %. Případně, v jiném provedení podle vynálezu, může být kompozice použita k vytvoření systému s tříměsíčním dodáváním leuprolidacetátu. V takovém provedení může být polární aprotické rozpouštědlo s výhodou N-methyl-2-pyrrolidon a s výhodou může být obsažen v množství od 50 po 60 hmotn. % kompozice.

Rozpustnost biodegradovatelných termoplastických polyesterů v různých polárních aprotických rozpouštědlech se bude lišit v závislosti na jejich krystalické struktuře, jejich hydrofilnosti, vázání vodíku, a molekulární hmotnosti. Takže ne všechny biodegradovatelné termoplastické polyesterů budou rozpustné ve stejném polárním aprotickém rozpouštědle, ale každý biodegradovatelný termoplastický polymer nebo kopolymer by měl mít vhodné polární aprotické rozpouštědlo. Polymery s nižší molekulovou hmotností se budou normálně rozpouštět v rozpouštědlech snadněji než polymery s vysokou molekulovou hmotností. Výsledkem je, že koncentrace polymeru rozpouštěného v různých rozpouštědlech se bude lišit podle typu polymeru a jeho molekulové hmotnosti. Naopak, polymery s vyšší molekulovou hmotností budou mít normálně větší tendenci ke koagulaci než polymery s velmi nízkou molekulovou hmotností. Navíc polymery s vyšší molekulovou hmotností budou poskytovat roztoky s vyšší viskozitou než materiály s nízkou molekulovou hmotností.

Například, polymléčná kyselina s nízkou molekulovou hmotností vytvořená kondensací kyseliny mléčné se bude rozpouštět v N-methyl-2-pyrrolidonu (NMP) a dá 73 % hmotn. % roztok, která si zachová vlastnost snadno pronikat injekční jehlou o šířce 23, zatímco poly(DL-laktid) (DL-PLA) vytvořený další polymerizací DL-laktidu poskytne roztok o stejné viskozitě při rozpuštění v NMP v množství pouhých 50 hmotn. %. Roztok polymeru s vyšší molekulovou hmotností při styku s vodou okamžitě koaguluje. Roztok polymeru o nižší molekulové hmotnosti, i když koncentrovanější, koaguluje po umístění do vody velmi pomalu. Bylo také zjištěno, že roztoky obsahující velmi vysoké koncentrace polymerů o vysoké molekulové hmotnosti někdy koagulují nebo tuhnou pomaleji než více zředěné roztoky. Existuje domněnka, že vysoká koncentrace překáží difúzi rozpouštědla z vnitřku polymerní matrice a následně tak zabraňuje průniku vody do matrice, kde může vysrážet polymerní řetězce. Existuje tedy optimální koncentrace, při níž může rozpouštědlo difundovat z polymerního roztoku a voda proniká dovnitř a sráží polymer.

Leuprolidacetát se s výhodou před použitím lyofilizuje. Typicky, leuprolidacetát může být rozpuštěn ve vodném roztoku, sterilně přefiltrován a lyofilizován v injekční stříkačce. Roztok polymer/rozpouštědlo může být naplněn do další injekční stříkačky. Tyto dvě injekční stříkačky mohou být potom vzájemně propojeny a jejich obsahy jsou proháněny tam a zpět, dokud nedojde k dokonalému promíchání roztoku polymer/rozpouštědlo s leuprolidacetátem až se vytvoří tekutá kompozice. Tekutou kompozici lze nabrat do jedné injekční stříkačky. Potom lze obě injekční stříkačky oddělit. Na injekční stříkačku s tekutou kompozicí lze nasadit jehlu. Tekutou kompozici lze potom injekčně aplikovat do těla. Tekutá kompozice může být vytvořena a podána pacientovi tak, jak je popsáno např. v Patentu US 5 324 519, US 4 938 763, US 5 702 716, US 5 744 153, US a 5 990 194, nebo jak zde bylo popsáno. Jakmile se nachází na místě, dojde k rozptýlení rozpouštědla a zbylý polymer ztuhne a vytvoří se tak pevná struktura. Rozpouštědlo se rozptýlí a polymer ztuhne a uzavře leuprolidacetát uvnitř pevné matrice.

Uvolňování leuprolidacetátu z těchto pevných implantátů bude probíhat podle stejných obecných pravidel jako uvolňování léků z monolitických polymerních zařízení. Uvolňování leuprolidacetátu může být ovlivněno velikostí a tvarem implantátu, množstvím leuprolidacetátu uvnitř implantátu, faktory propustnosti zahrnující leuprolidacetát a konkrétní polymer, a degrační polymeru. V závislosti na zvoleném množství leuprolidacetátu, který má být dodán, mohou být výše uvedené parametry upraveny pracovníkem zručným v dodávání léků tak, aby se dosáhlo požadované rychlosti a délky uvolňování.

Množství leuprolidacetátu inkorporované do tekutého, in-situ vytvořeného, pevného implantátu závisí na požadovaném profilu uvolňování, koncentraci leuprolidacetátu požadované pro biologický účinek, a délce doby, po kterou má být během léčby leuprolidacetát uvolňován. Není zde

kritická horní hranice množství leuprolidacetátu inkorporovaného do polymerního roztoku, kromě požadavku na přijatelnou viskozitu roztoku nebo disperze pro podání prostřednictvím injekční jehly. Dolní hranice pro obsah leuprolidacetátu inkorporovaného do zařízení pro dodávání závisí pouze na aktivitě leuprolidacetátu a potřebné délce léčby. Speciálně, v jednom provedení vynálezu může být kompozice použita k vytvoření systému s jednoměsíčním dodáváním leuprolidacetátu. V takovémto provedení může být leuprolidacetát s výhodou obsažen v množství od 2 po 4 hmotn. % kompozice. Případně, v jiném provedení podle vynálezu může být kompozice použita k vytvoření systému s tří měsíčním dodáváním leuprolidacetát. V takovémto provedení podle vynálezu může být leuprolidacetát s výhodou obsažen v množství od 4 po 8 hmotn. % kompozice. Pevný implantát vytvořený z tekutého systému bude uvolňovat leuprolidacetát obsažený uvnitř jeho matrice kontrolovanou rychlostí až bude leuprolidacetát účinně spotřebován.

Dávkování

Množství podané tekuté kompozice bude typicky záviset na požadovaných vlastnostech implantátu s kontrolovaným uvolňováním. Například množství tekuté kompozice může ovlivnit dobu, po kterou je leuprolidacetát uvolňován z implantátu s kontrolovaným uvolňováním. Speciálně, v jednom provedení vynálezu může být kompozice použita k vytvoření systému s jednoměsíčním dodáváním leuprolidacetátu. V takovémto provedení může být podáno 0,20 až 0,40 ml tekuté kompozice. Případně, v jiném provedení vynálezu může být kompozice použita k vytvoření systému s tříměsíčním dodáváním leuprolidacetátu. V takovémto provedení může být podáno kolem 0,30 až 0,50 ml tekuté kompozice.

Překvapivě bylo zjištěno, že kapalná polymerní kompozice podle vynálezu jsou mnohem účinnější při dodávání leuprolidacetátu než Lupron[®] Depot. Speciálně, jak je ukázáno v následujících příkladech, hladiny testosteronu získané u podávání kapalné polymerní kompozice podle vynálezu obsahující leuprolidacetát jsou v dlouhých časových úsecích u psů nižší ve srovnání s Lupron[®] Depotem, a také po šesti měsíční době podávání u člověka jsou nižší než hodnoty udávané v literatuře pro Lupron[®] Depot (Sharifi, R., *J. Urology*, sv. 143, Leden., 68 (1990)).

Všechny publikace, patenty a patentové dokumenty jsou zde zahrnuty odkazem, ačkoliv byly původně zahrnuty odkazem jednotlivě. Vynález bude nyní popsán pomocí následujících neomezených příkladů.

Přehled obrázků na výkresech

- Obr. 1 ukazuje sérové hladiny leuprolidacetátu u psů po podání formulí ATRIGEL[®] – 6 hmotn./hmotn. % léku a Lupron[®].
- Obr. 2 ukazuje snížení hladiny testosteronu u psů při podání 90 denních formulí ATRIGEL[®] a Lupron[®].
- Obr. 3 ukazuje hladiny leuprolidu v séru u psů (n=8), kterým byly podány 90 denní formule ATRIGEL[®] a Lupron[®] v dávce 22,5 mg LA.
- Obr. 4 ukazuje hladinu testosteronu v séru u psů (n=8), kterým byly podány 90 denní formule ATRIGEL[®] a Lupron[®] v dávce 22,5 mg I.A.
- Obr. 5 ukazuje sérové hladiny testosteronu u krys – 4 měsíční formule, 14 850 daltonu versus 26 234 daltonů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5 Poly(DL-laktid-co-glykolid) s poměrem 50/50 laktid ku glykolidu a konečnou karboxylovou skupinou (RG 504H od Boehringer Ingelheim) byl rozpuštěn v N-methyl-2-pyrrolidonu (NMP) což dalo 34 hmotn. % polymerní roztok. Tento polymerní roztok ATRIGEL[®] byl naplněn do 1.25ml polypropylenových injekčních stříkaček s kompatibilním spojovacím uzávěrem (f) na objem 330 ml a finálně sterilizován vystavením gama záření o 20 kilogray. Molekulární hmotnost polymeru po gama ozáření byla 32 000 daltonů. Leuprolidacetát byl rozpuštěn ve vodě, sterilně 10 filtrován přes filtr 0,2 mm, a plněn do polypropylenových injekčních stříkaček o objemu 1 ml s kompatibilním spojovacím uzávěrem (m). Vodný roztok byl zmražen a voda byla odstraněna ve vakuu, což dalo 10,2 mg lyofilizovaného koláče peptidu. Tyto dvě stříkačky byly spojeny těsně před použitím a obsahy byly promíchány 30krát tam a zpět mezi oběma stříkačkami. Formulace byla naplněna zpět do stříkačky s kompatibilním uzávěrem (m) byly odděleny a byla nasazena 15 jehla o velikosti 1,27cm a šířce 20. Obsah injekčních stříkaček byl potom aplikován podkožně 7 samcům psa rasy Bígl v celkové dávce 250 mg polymerní formulace obsahující 7,5 mg leuprolidacetátu. Mikročástice Lupron[®] Depot obsahující 7,5 mg leuprolidacetátu byly injekčně podány do svalů další skupině 7 psů rasy Bígl. Sérové vzorky byly odebírány od všech psů na začátku a ve dnech 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 55, 63, 77 a 91.

20 Ve vzorcích séra byl analyzován testosteron s použitím RIA metod. Výsledky uvedené v tabulce 1 ukazují, že oba produkty účinně snižují koncentrace testosteronu pod hladinu odpovídající kastraci u člověka – 0,5 ng/ml po přibližně 14 dnech a udržují tento účinek po dobu 24 hodin. Celkově se ukázalo, že hodnoty testosteronu získané s použitím Lupron[®] Depot byly mírně nižší 25 než hodnoty pozorované u ATRIGEL[®] polymerního systému.

Tabulka 1. Hodnota testosteronu v séru u psů

Hodnoty testosteronu, ng/ml		
Čas, dny	ATRIGEL [®]	Lupron [®]
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

Příklad 2

Stejný polymerní roztok jako v příkladu 1 byl sterilně přefiltrován přes 0,2mm filtr, což dalo polymerní formulaci o molekulové hmotnosti 48 000 daltonů. Sterilní polymerní roztok byl
 5 potom naplněn sterilně do (f) polypropylenových stříkaček. Také stejný objem polymerního roztoku byl před sterilní filtrací rozdělen na čtyři různé vzorky, naplněn do polypropylenových stříkaček a vystaven gama záření při čtyřech úrovních ozáření, aby byl polymer rozložen na různé molekulové hmotnosti. Polymer po ozáření při různých úrovních dávek měl následující molekulové hmotnosti: 33 500, 26 500, 23 000 a 20 000 daltonů. Všechny pět formulací bylo kombinováno
 10 s leuprolidacetátem podle zde uvedeného popisu a injekčně vpraveno pod kůži samecům psa Bígl. Určení sérového testosteronu po 45 dnech ukázalo, že všechny formulace účinně snižovaly koncentraci testosteronu pod kastráční hladiny, kromě formulace s nejnižší molekulovou hmotností 20 000 daltonů. ATRIGEL[®] polymerní formulace obsahující leuprolidacetát je tedy účinná při snižování testosteronu po dobu jednoho měsíce v širokém rozmezí molekulových hmotností
 15 polymeru od 23 000 po 45 000 daltonů.

Příklad 3

20 Polymerní formulace popsaná v příkladu 1 po gama ozáření o velikosti 20 kilogray byla kombinována s leuprolidacetátem a podkožně injekčně aplikována 8 samecům psa Bígl. Lupron[®] Depot obsahující 7,5 mg leuprolidacetátu byl podán injekcí intramuskulárně 8 samecům psa Bígl. Vzorky séra byly odebrány na začátku a pak ve dnech: 1, 2, 3, 7, 14, 22, 28, 30, 32, 34, a 36. Vzorky séra byly analyzovány na testosteron a leuprolid pomocí RIA. Hodnoty koncentrací testosteronu
 25 v séru uvedené v Tabulce 2 ukazují, že oba produkty byly u psů účinné při snižování testosteronu pod úroveň odpovídající lidské kastraci s tím, že produkt Lupron[®] Depot byl mírně účinnější v delších časových úsecích. Uvažovalo se, že důvodem těchto rozdílů byly vyšší hladiny leuprolidu v séru pro produkt Lupron[®] Depot ve středních časových úsecích, což ukazuje tabulka 3. Na základě těchto dat se očekávalo, že produkt ATRIGEL[®] s leuprolidem bude účinný, ale nejspíš ne tak efektivní jako produkt Lupron[®] Depot.
 30

Tabulka 2. Hladiny testosteronu v séru psů

Čas, dny	Hodnoty testosteronu , ng/ml	
	ATRIGEL [®]	Lupron [®]
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

35

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

Tabulka 3. Hladiny leuprolidu v séru psů

5

Hodnoty leuprolidu v séru, ng/ml		
Čas, dny	ATRIGEL [®]	Lupron [®]
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

Příklad 4

10

Polymerní formulace popsaná v příkladě 1 byla připravena za podmínek GMP, naplněna do injekčních stříkaček, ozářena při 20 kilogray. Sterilní polymerní roztok byl potom kombinován s leuprolidacetátem, který byl sterilně přefiltrován do další stříkačky. Tyto dvě stříkačky byly spojeny, jejich obsahy byly 30krát navzájem promíchány a obsahy byly vpraveny injekčně pod kůži pacientům s rakovinou prostaty, kterým byla vyňata varlata. Vzorky byly odebírány po dobu 28 dní a byly analyzovány koncentrace leuprolidu s použitím legalizovaných/potvrzených RIA metod. Údaje uvedené v tabulce 4 ukazují počáteční dávku léku, po které následují celkem konstantní hladiny po dobu 28 dní. Při srovnání těchto údajů s údaji pro Lupron[®] Depot publikovanými v literatuře, jsou hodnoty velmi podobné, očekává se tedy, že oba produkty budou mít u pacientu s rakovinou prostaty stejnou účinnost.

20

Tabulka 4. Hladiny leuprolidu v séru pacientů

Hodnoty leuprolidu v séru, ng/ml		
Čas, dny	ATRIGEL ^{®1}	Lupron ^{®1}
0,167	25,26	20
14	0,28	-
17	-	0,8
21	0,37	-
28	0,42	0,36

5 ¹Sharifi

Příklad 5

10 Produkt ATRIGEL[®] leuprolidu popsáný v příkladu 4 byl podán injekčně podkožně (s.c.) pacientům s rakovinou prostaty v hlavních klinických zkouškách. Každých 28 dní byla pacientům aplikována další injekce produktu až obdrželi celkem 6 injekcí. Vzorky séra byly odebírány v různých časech a byly zjištěny koncentrace testosteronu pomocí potvrzených RIA metod. Hodnoty uvedené v tabulce 5 ukazují, že koncentrace testosteronu v séru dosáhly hodnoty kastrace – 50 ng/dl (0,5ng/ml) po 21 dnech. Koncentrace testosteronu se potom zmenšovaly na hodnotu 7,77 ng/dl, která byla dosažena 56. den, po zbytek studie pak setrvaly na této hodnotě. Srovnání koncentrací testosteronu s publikovanými hodnotami, kterých bylo dosaženo s produktem Lupron[®] Depot uvedenými v Tabulce 5 ukazují, že produkt ATRIGEL[®] leuprolidu je účinnější a dosahuje u člověka nižších hladin testosteronu.

20

Tabulka 5. Hladiny testosteronu v séru lidských pacientů

Hodnoty testosteronu v séru, ng/dl		
Čas, dny	ATRIGEL ^{®1}	Lupron ^{®2}
0	397,8	370,6
4	523,0	552,7

x

25 ¹ – 36 pacientů² = 56 pacientů (Sharifi)

Příklad 6

Poly(DL-laktid-co-glykolid) s molekulárním poměrem laktidu ku glykolidu (75/25) Birmingham Polymer, Inc.) byl rozpuštěn v NMP, což dalo roztok s 45 hmotn. % polymeru. Tento roztok byl naplněn do 3.0 ml polypropylenových stříkaček s kompatibilním spojovacím uzávěrem (f) a finálně sterilizován vystavením gama záření o 23,2 až 24,6 kilogray. Molekulová hmotnost polymeru po ozáření byla 15 094 daltonů. Leuprolidacetát byl rozpuštěn ve vodě, sterilně přefiltrován přes 0,2mm filtr a naplněn do polypropylenové stříkačky s kompatibilním spojovacím uzávěrem (m). Vodný roztok byl zmrazen a ve vakuu byla odstraněna voda, což dalo lyofilizovaný koláč leuprolidu. Obě stříkačky byly spojeny pomocí spojky těsně před použitím a obsahy obou stříkaček byly promíchány proháněním materiálů 40krát tam a zpět mezi stříkačkami, což poskytlo formulaci s 6 hmotn. % leuprolidacetátu. Produkt byl potom naplněn do stříkačky s kompatibilním spojovacím uzávěrem (m) a byla nasazena jehla o velikosti 1,27 cm šířky 20.

Formulace obsahující leuprolidacetát byla potom aplikována podkožně 5 samecům psa rasy Bígl v celkové dávce 25,6mg/kg/den. Komerčně dostupné mikročástice Lupron[®] Depot s tříměsíčním uvolňováním byly podány injekcí do svalu 5 samecům psa rasy Bígl ve stejné celkové dávce. Skutečné dávky byly 31,4 mg/kg/den pro formulaci ATRIGEL[®] s leuprolidem a 25,3mg/kg/den pro produkt Lupron[®] Depot. Na začátku a ve dnech: 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 71, 81, 91, 105, 120, 134, a 150 bylo odebráno sérum od každého psa a stanoveny koncentrace testosteronu pomocí RIA a koncentrace leuprolidu pomocí LC/MS/MS.

Údaje ukázaly, že uvedené hodnoty leuprolidu v séru byly opravdu vyšší pro formulaci ATRIGEL[®] ve srovnání s produktem Lupron[®] Depot během prvních 30 dnů, potom se během dalších 120 dnů snižovaly na stejné hodnoty jako u Lupron[®] Depot produktu (obrázek 1). Nicméně, hladiny testosteronu byly srovnatelné pro oba produkty během 70 dnů, ale potom produkt Lupron[®] Depot nedokázal udržet hodnoty testosteronu odpovídající lidské kastraci. Tento výsledek byl překvapující, protože hodnoty leuprolidu u obou produktů byly v delších časových úsecích srovnatelné.

Příklad 7

Byla připravena stejná polymerní formulace, která byla popsána v příkladu 6 a naplněna do polypropylenových stříkaček o objemu 1,25 ml s kompatibilním spojovacím uzávěrem (f) na objem 400 ml. Produkt byl finálně sterilizován vystavením gama záření o hodnotě 23 až 25 kilogray. Molekulová hmotnost polymeru po ozáření byla 14 800 daltonů. Leuprolidacetát byl rozpuštěn ve vodě a sterilně přefiltrován s použitím 0,2mm filtru a naplněn do 1,0ml polypropylenových stříkaček s kompatibilním spojovacím uzávěrem (m). Vodný roztok byl zmrazen a voda byla odstraněna ve vakuu, což dalo 28,2 mg lyofilizovaného koláče leuprolidacetátu. Okamžitě před použitím byly obě stříkačky spojeny a jejich obsahy byly promíchány proháněním materiálů tam a zpět mezi stříkačkami celkem 40krát, což poskytlo homogenní směs s obsahem leuprolidacetátu 6 hmotn. %. Formulace byla potom naplněna do stříkačky s kompatibilním spojovacím uzávěrem (m), stříkačky byly odděleny a byla nasazena jehla 1,27 cm šířky 20.

Formulace byla injekčně podána pod kůži 8 samecům psa rasy Bígl v celkové podané dávce 22,5 mg leuprolidacetátu. Komerčně dostupné mikročástice Lupron[®] Depot s tříměsíčním uvolňováním byly injekčně podány do svalu 8 samecům psa rasy Bígl. Po 6 a 12 hodinách a ve dnech: 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 64, 77, a 91 byly odebrány vzorky séra a analyzovány koncentrace testosteronu a leuprolidacetátu. V den 91 byly zvířatům znovu injekčně podány formulace a sérum bylo odebráno v den 91 po 6 a 12 hodinách a znovu ve dnech: 92, 93, 94, 99, a 105. Průměrné koncentrace leuprolidacetátu v séru po delších časových obdobích byly u produktu Lupron[®] Depot o hodně vyšší než u formule ATRIGEL[®], což je patrné z Tabulky 6 a Obr. 3. Nicméně koncentrace testosteronu byly ve skutečnosti nižší pro formuli ATRIGEL[®], jak je ukázáno v Tabulce 7 a Obr. 4.

Tabulka 6. Průměrné (SD) hodnoty leuprolidu (ng/ml) v séru psů (n = 8) po podání tříměsíční dávky produktů ATRIGEL[®] a LUPRON[®]

Čas, dny	Průměr, LA(ATRIGEL)	Průměr, LA (Lupron)
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

Tabulka 7. Průměrné (SD) hodnoty testosteronu (ng/ml) v séru psů (n = 8) po podání tříměsíční dávky produktů ATRIGEL[®] a LUPRON[®]

Čas, dny	Počátek, T	Průměr, T(ATRIGEL)	Průměr, T (Lupron)
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

5

Příklad 8

- 10 Byly připraveny tři polymerní formulace o různých molekulových hmotnostech obsahující 45 % hmotn. 75/25 poly(DL-laktid-co-glykolidu) a naplněny do 1,25ml polypropylenových stříkaček s kompatibilním spojovacím uzávěrem (f) na objem 440ml. Stříkačky byly finálně sterilizovány vystavením gama ozáření o 23 až 25 kilogray. Molekulové hmotnosti těchto tří polymerů po ozáření byly : 11 901, 13 308 a 21 268. Tyto polymerní roztoky byly kombinovány
- 15 s lyofilizovaným leuprolidacetátem do další stříkačky a potom byly injekčně aplikovány psům pod kuži v dávce 22,5 mg, jak bylo popsáno v příkladu 7. Vzorky séra byly odebírány na počátku

a potom ve dnech: 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 56, 70, 84, 98, 112, a 126. V séru byla stanovena pomocí RIA koncentrace testosteronu. Výsledky ukázaly, že dvě polymerní formulace o nižší molekulové hmotnosti nedokázaly snížit koncentrace testosteronu pod hladinu odpovídající lidské kastraci po celých 90 dní, zatímco polymer s molekulovou hmotností 21 268 byl účinný déle než 3 vyhodnocované měsíce.

Příklad 9

Byly připraveny dvě polymerní formulace o různých molekulových hmotnostech obsahující 45 % hmotn. 75/25 poly(DL-laktid-co-glykolidu) a naplněny do 1,25ml polypropylenových stříkaček. Stříkačky byly finálně sterilizovány vystavením gama záření o 24 až 27 kilogray. Molekulové hmotnosti těchto dvou polymerů po ozáření byly : 14 864 a 26 234 daltonů. Tyto polymerní roztoky byly kombinovány s lyofilizovaným leuprolidacetátem v další 1,25ml polypropylenové stříkačce a promíchány 40krát tam a zpět, což dalo homogenní směs o obsahu 6 % hmotn. leuprolidacetátu. Obsahy byly potom naplněny do jedné stříkačky, stříkačky byly odpojeny a byla nasazena jehla 1,27 cm šířky 20. Formulace s leuprolidacetátem byla potom injektována aplikována pod kůži skupině 5 krys v dávce 100mg/kg/den (12 mg/kg). Vzorky séra byly odebrány od všech zvířat na počátku a potom ve dnech: 3, 7, 14, 21, 35, 49, 63, 70, 80, 91, 105 a 132 a byla v nich pomocí metody RIA stanovena koncentrace testosteronu. Údaje uvedené v obrázku 5 naznačují, že obě polymerní formulace o různých molekulových hmotnostech byly účinné při snižování hladiny testosteronu pod kastrační úroveň po dobu 132 dní.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tekutá kompozice vhodná pro použití jako implantát s kontrolovaným uvolňováním, **vyznačující se tím, že obsahuje**
 - (a) biodegradovatelný termoplastický polyester, který je alespoň v podstatě nerozpustný ve vodném médiu nebo tělní tekutině;
 - (b) biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo vybrané ze skupiny sestávající z amidu, esteru, uhličitánu, ketonu a etheru; kde biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo v tělní tekutině; a
 - (c) leuprolidacetát;

kde biodegradovatelný termoplastický polyester je zastoupen od 30 do 40 hmotn. % kompozice nebo od 40 do 50 hmotn. % kompozice; a

kde biodegradovatelný termoplastický polyester má průměrnou molekulovou hmotnost od 23 000 do 45 000 nebo od 15 000 do 24 000.
2. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** biodegradovatelný termoplastický polyester je polylaktid, polyglykolid, polykaprolakton, jejich kopolymer, jejich terpolymer nebo jakákoliv jejich kombinace.
3. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** biodegradovatelný termoplastický polyester je polylaktid, polyglykolid, jejich kopolymer, jejich terpolymer nebo jakákoliv jejich kombinace.
4. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** biodegradovatelný termoplastický polyester je 50/50 poly(DL-laktid-co-glykolid) obsahující karboxylovou konceovou skupinu.

5. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že biodegradovatelný termoplastický polyester je 75/25 poly(DL-laktid-co-glykolid) bez karboxylové koncové skupiny.
- 5 6. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je N-methyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, N,N-dimethylformamid, propylenkarbonát, kaprolaktam, triacetin nebo jakákoliv jejich kombinace.
7. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je N-methyl-2-pyrrolidon.
- 10 8. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je přítomno od 60 do 70 hmotn. % kompozice.
- 15 9. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je přítomno od 50 do 60 hmotn. % kompozice.
10. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je leuprolidacetát přítomen od 2 do 4 hmotn. % kompozice.
- 20 11. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je leuprolidacetát přítomen od 4 do 8 hmotn. % kompozice.
12. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je formulována jako systém pro injekční podkožní podávání.
- 25 13. Kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že má objem 0,20 až 0,40 ml.
14. Kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že má objem 0,30 až 0,50 ml.
- 30 15. Kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že je formulována pro podání jednou měsíčně.
16. Kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že je formulována pro podání jednou za tři měsíce.
- 35 17. Kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že je formulována pro podání jednou za čtyři měsíce až jednou za šest měsíců.
- 40 18. Způsob přípravy tekuté kompozice pro použití jako implantát s kontrolovaným uvolňováním, **vyznačující se tím**, že obsahuje krok smíchání v jakémkoliv pořadí:
- (a) biodegradovatelného termoplastického polyesteru, který je alespoň v podstatě nerozpustný ve vodném médiu nebo tělní tekutině;
- (b) biokompatibilního polárního aprotického rozpouštědla vybraného ze skupiny sestávající z 45 amidu, esteru, uhličitanu, ketonu a etheru; kde biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo v tělní tekutině; a
- (c) leuprolidacetát;
- přičemž míchání se uskutečňuje po dostatečně dlouhou dobu účinnou pro vytvoření tekuté kompozice pro použití jako implantát s kontrolovaným uvolňováním.
- 50 19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že biokompatibilní termoplastický polyester a biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo jsou spolu smíchány, aby vytvořily směs a tato směs je potom smíchána s leuprolidacetátem, což vytvoří tekutou kompozici.

20. Použití kompozice obsahující biodegradovatelný termoplastický polyester, biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo a leuprolidacetát pro výrobu léčiva pro použití v léčbě rakoviny, kde kompozicí je *in situ* biodegradovatelný implantát s kontrolovaným uvolňováním, jenž se stává pevnou, jakmile je injekčně aplikována pacientovi za vzniku biodegradovatelného implantátu, přičemž kompozice obsahuje účinné množství biodegradovatelného termoplastického polyesteru, který je alespoň v podstatě nerozpustný ve vodném médiu nebo tělní tekutině; účinné množství biokompatibilního polárního aprotického rozpouštědla vybraného ze skupiny sestávající z amidu, esteru, uhličitanu, ketonu a etheru, a toto biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo v tělních tekutinách; a účinné množství leuprolidacetátu.

21. Použití podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pacientem je člověk.

22. Použití podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pevný implantát uvolňuje účinné množství leuprolidu při biodegradaci pevného implantátu v těle pacienta.

23. Použití podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pevný biodegradovatelný implantát přilne ke tkáni v těle pacienta.

24. Použití podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pevný biodegradovatelný implantát uvolňuje účinné množství leuprolidacetátu difúzí nebo erozí nebo kombinací difúze a eroze během procesu biodegradace implantátu v těle pacienta.

25. Použití podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že pacient má rakovinu a kompozice je užitečná při léčbě rakoviny.

26. Použití podle nároku 20, kde rakovinou je rakovina prostaty.

27. Použití podle nároku 26, kde pacientem je člověk.

28. Použití podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že implantát je schopný snížit hladiny LHRH u pacienta přítomností účinného množství kompozice.

29. Použití podle nároku 28, kde snížení hladin LHRH je užitečné při léčbě endometriózy.

30. Kit, **vyznačující se tím**, že obsahuje:

(a) první nádobku obsahující kompozici, která obsahuje biodegradovatelný termoplastický polyester, který je alespoň v podstatě nerozpustný ve vodném médiu nebo v tělní tekutině a biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo vybrané ze skupiny sestávající z amidu, esteru, uhličitanu, ketonu a etheru; kde biokompatibilní polární aprotické rozpouštědlo je mísitelné až dispergovatelné ve vodném médiu nebo v tělních tekutinách; a

(b) druhou nádobku obsahující leuprolidacetát.

31. Kit podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že první nádobka je injekční stříkačka.

32. Kit podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že druhá nádobka je injekční stříkačka.

33. Kit podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že leuprolidacetát je lyofilizován.

34. Kit podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje instrukce.

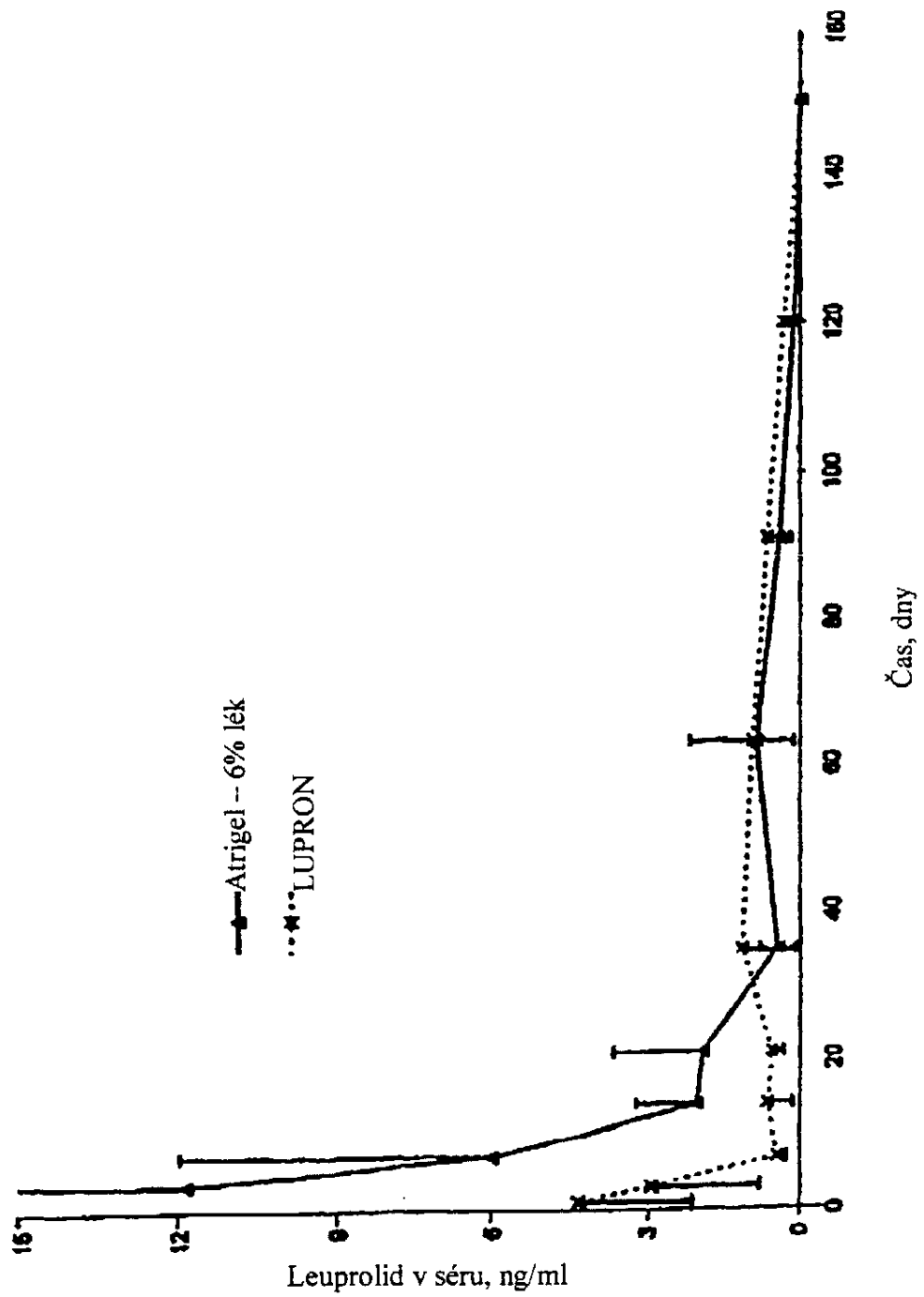
35. Kit podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že první nádoba může být spojena s druhou nádobou.

36. Kit podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že první a druhá nádoba jsou upraveny tak, aby je šlo přímo spojit.
37. Pevný implantát, **vyznačující se tím**, že obsahuje
- 5 (a) biokompatibilní termoplastický polyester, který je alespoň v podstatě nerozpustný ve vodném médiu nebo v tělní tekutině; a
- (b) leuprolidacetát; kde pevný implantát má pevnou nebo želatinovou mikroporézní matici, přičemž matrice tvoří jádro kryté obalem.
- 10 38. Pevný implantát podle nároku 37, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje biokompatibilní organické rozpouštědlo, které je mísitelné až dispergovatelné ve vodné nebo tělní tekutině a rozpouští termoplastický polyester.
- 15 39. Pevný implantát podle nároku 38, **vyznačující se tím**, že množství biokompatibilního organického rozpouštědla je minimální.
40. Pevný implantát podle nároku 38, **vyznačující se tím**, že množství biokompatibilního organického rozpouštědla se s časem zmenšuje.
- 20 41. Pevný implantát podle nároku 37, **vyznačující se tím**, že jádro obsahuje póry o průměru od 1 do 1000 mikronů.
42. Pevný implantát podle nároku 37, **vyznačující se tím**, že obal obsahuje póry menšího průměru, než jsou póry jádra.
- 25 43. Pevný implantát podle nároku 37, **vyznačující se tím**, že póry obalu mají takovou velikost, že lze obal ve srovnání s jádrem považovat za funkčně neporézní.

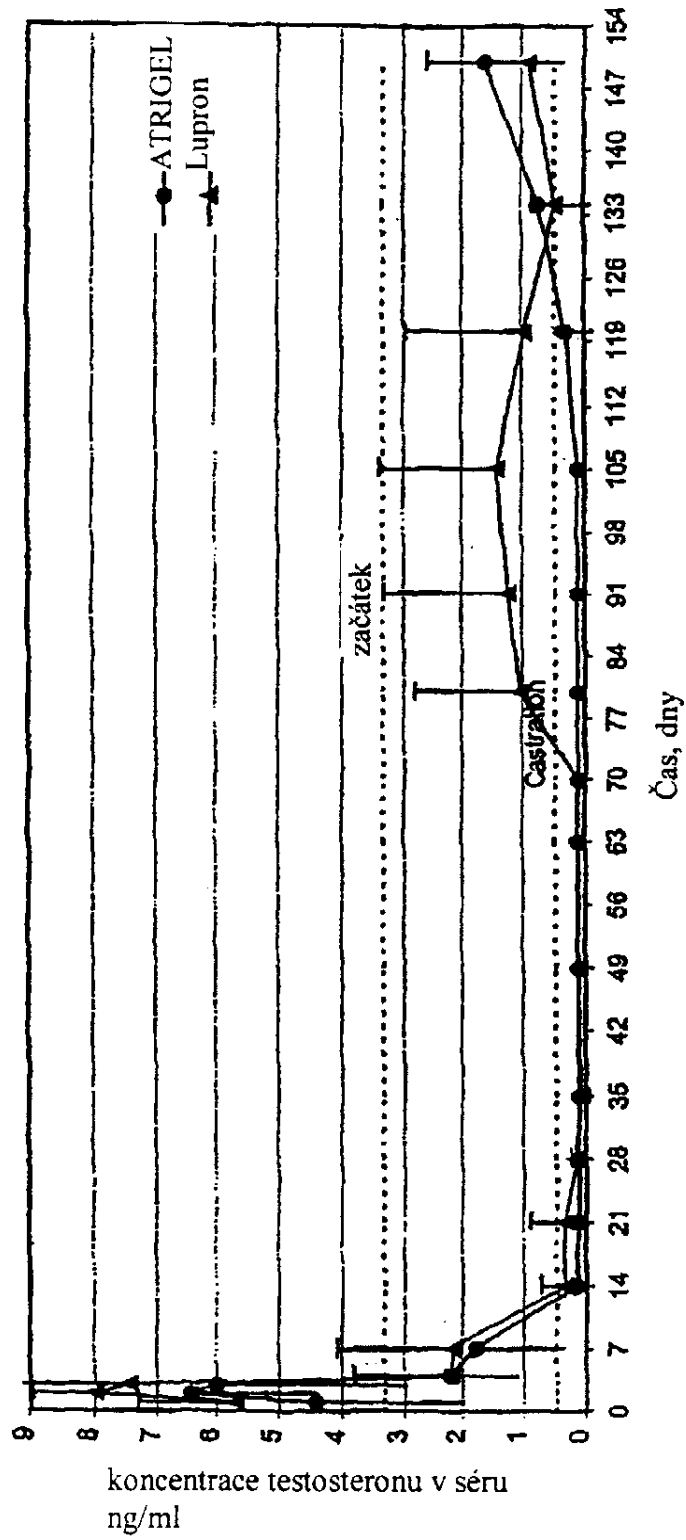
30

5 výkresů

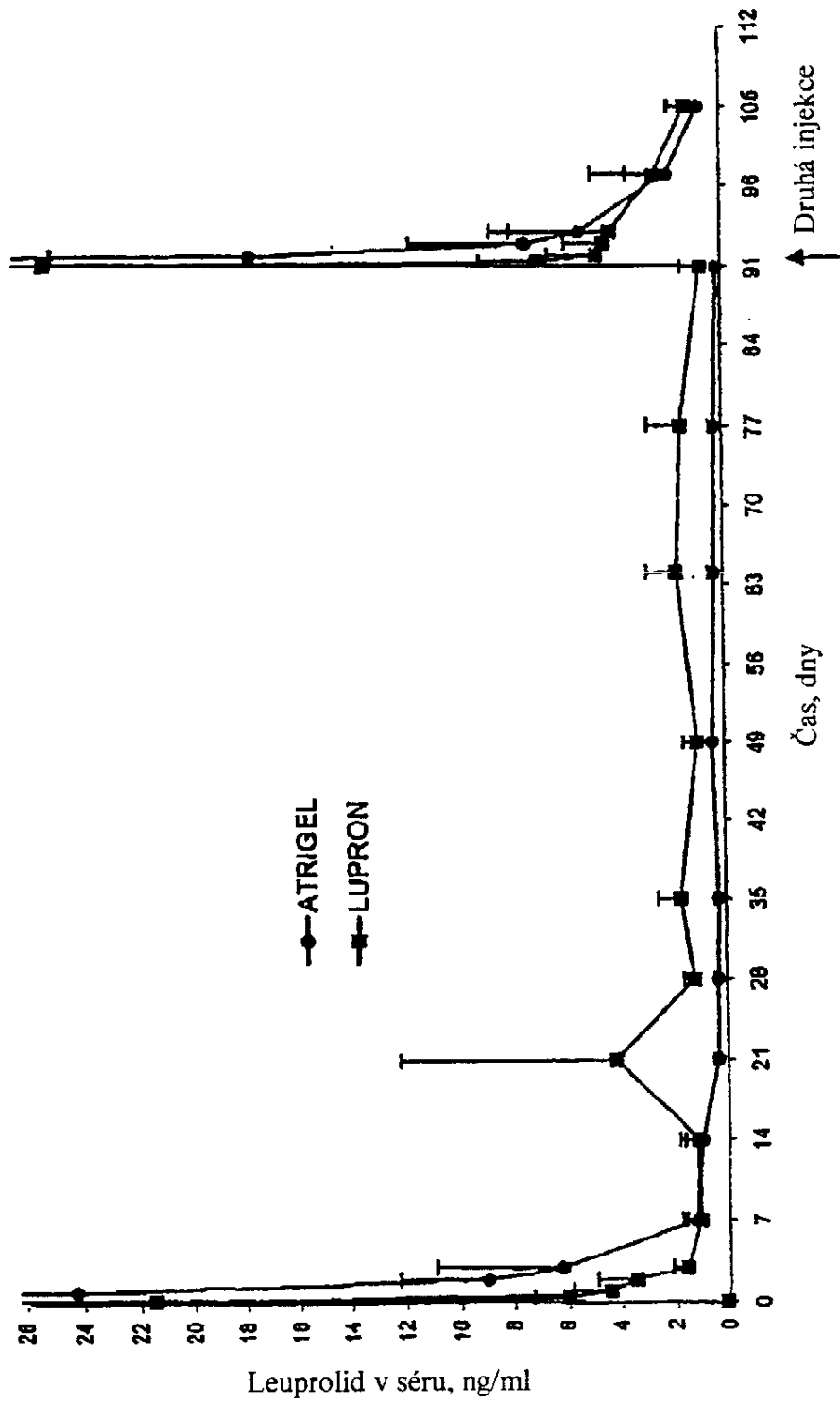
Obr. 1. Hladiny leuprolidu v séru psů po podání ATRIGEL[®] - 6% hm/hm léku a LUPRON[®] formulací



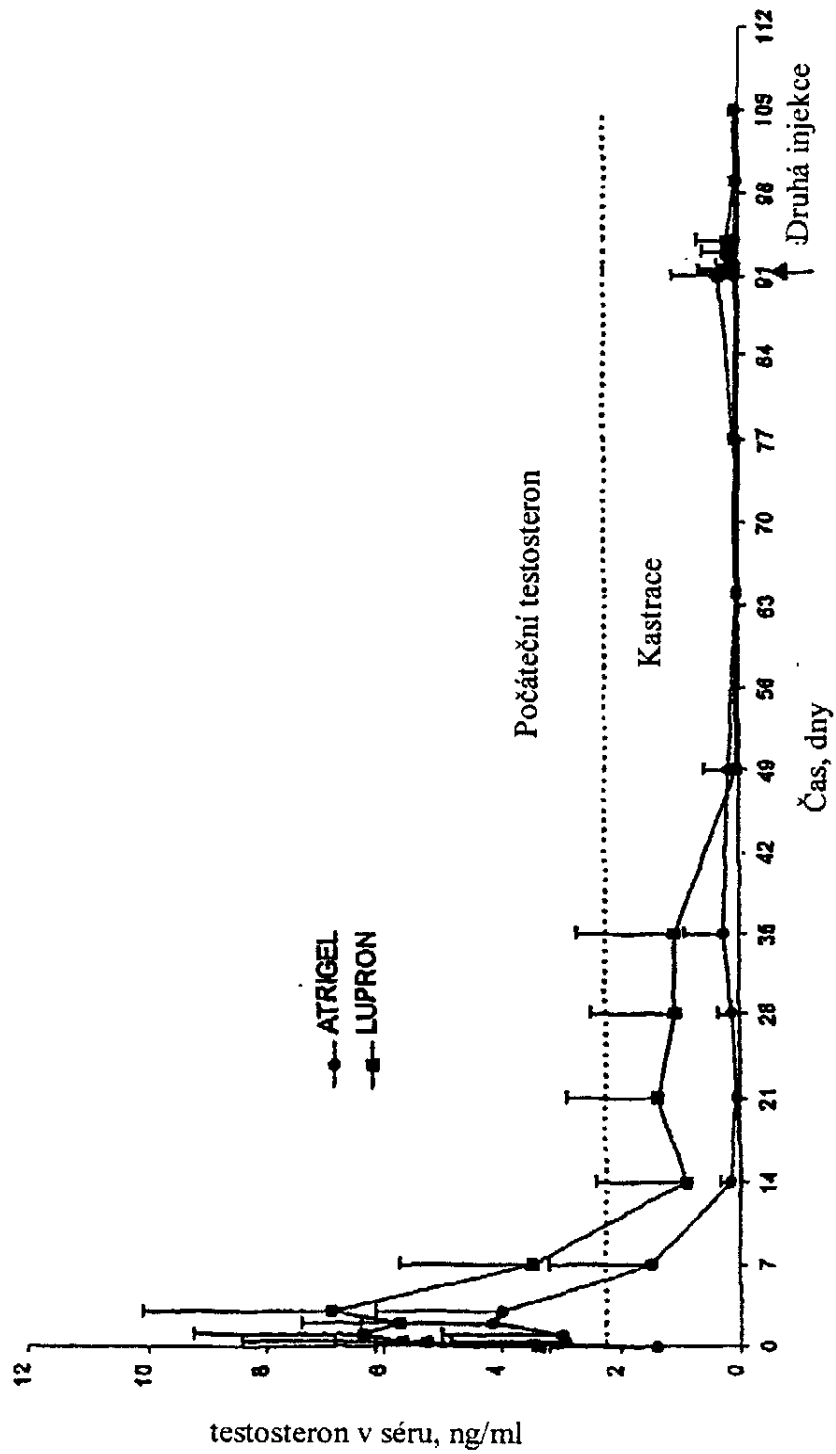
Obr. 2: Snižení testosteronu u psů po podání 90 denních formulací ATRIGEL a Lupron



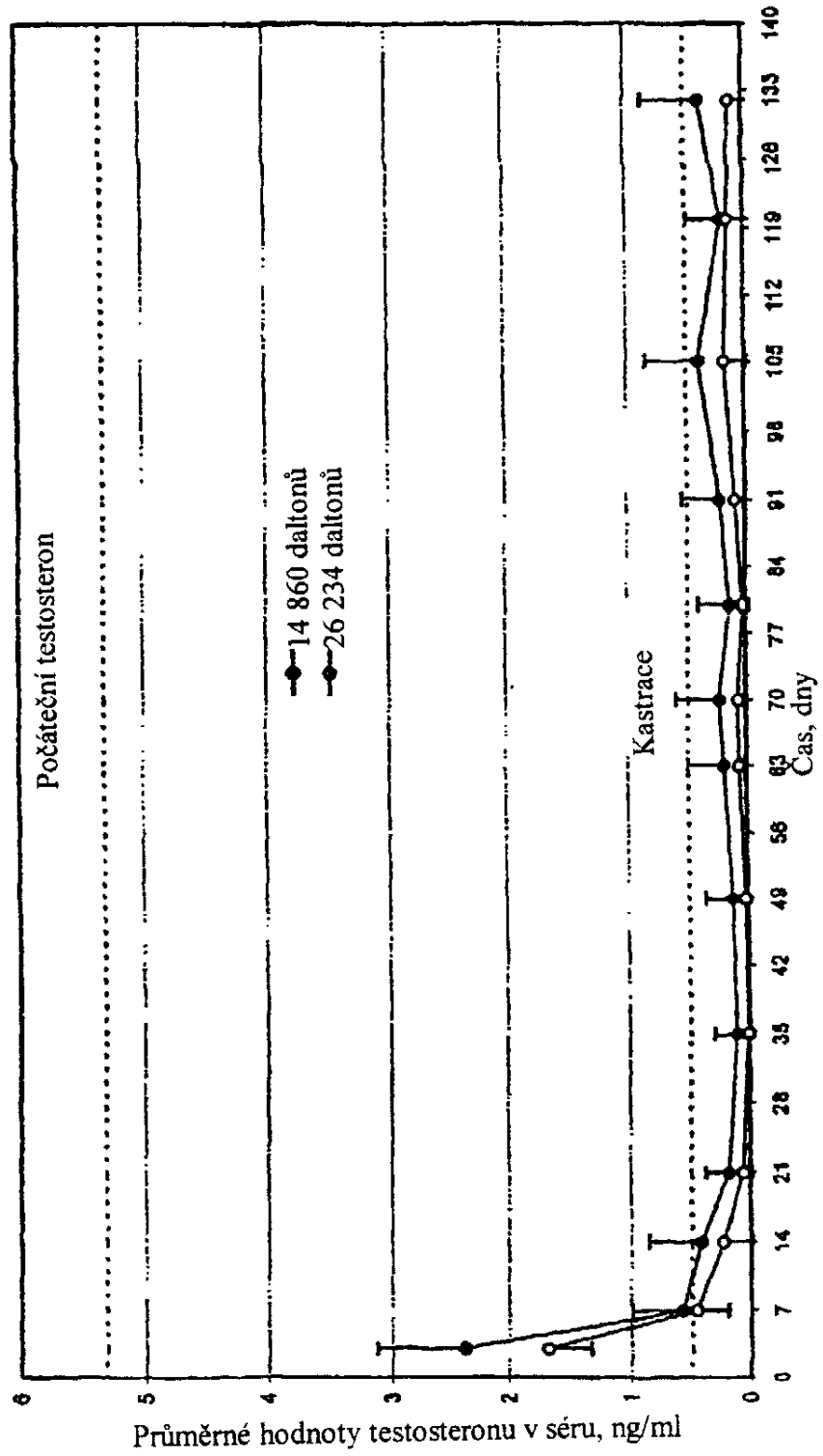
Obrázek 3: Hladiny leuprolidu v séru psů (n = 8) po podání 90 denních formulací Atrigelu a Lupronu, Dávky 22,5 mg LA



Obr. 4: Hladiny testosteronu v séru u psů (n = 8) po podání 90 denních formulací ATRIGEL a LUPRON, Dávky 22,5 mg I.A.



Obr. 5: Hladiny testosteronu v krysím séru – 4 měsíční formulace
14 860 daltonů oproti 26 234 daltonům



Konec dokumentu