



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83996 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/10

A61K 38/04

A61K 47/02

A61P 5/24 (2008.01)

A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ГЕЛЕВА КОМПОЗИЦІЯ ПЕПТИДІВ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, НАБІР ДЛЯ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200502654

(22) 26.09.2003

(24) 10.09.2008

(86) РСТ/ЕР2003/010732, 26.09.2003

(31) 102 45 525.2

(32) 27.09.2002

(33) DE

(31) 103 20 051.7

(32) 26.04.2003

(33) DE

(31) 60/4 14,225

(32) 27.09.2002

(33) US

(46) 10.09.2008, Бюл.№ 17, 2008 р.

(72) БАУЕР ХОРСТ, DE/DE, РАЙССМАНН ТОМАС, DE/DE, РОМЕІЗ ПЕТЕР, DE/DE, РОЕССЛЕР БЕРТОЛЬД, DE/DE

(73) ЦЕНТАРІС ГМБХ

(56) WO 99 48517 A, 30.09.1999

US 5 595 762 A, 21.01.1997

US 5 916 582 A, 29.06.1999

US 5 411 951 A, 02.05.1995

JIANG G ET AL: "BETIDAMINO ACID-SCAN OF THE GNRH ANTAGONIST ACYLIN" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 40, 1997, Seiten 3739-3748

(57) 1. Фармацевтична гелева композиція, що включає суміш з:

щонайменше однієї фармацевтично активної іонної пептидної сполуки, яка має довжину від 8 до 12 амінокислот, у ліофілізованій формі з концентрацією пептиду від 5 до 50 мг на мл композиції, та водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти з концентрацією від 0,01 до 0,9 % (мас./об. %), причому композиція придатна для введення або відразу після змішування вищевказаних компонентів, або після витримувannya протягом до 120 хвилин після змішування вищевказаних компонентів.

2. Композиція за п. 1, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука є катіонною.

3. Композиція за п. 1, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука є аніонною.

4. Композиція за п. 1, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука є одно-, дво- або полівалентним катіонним або аніонним пептидом.

5. Композиція за п. 1, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука є одно-, дво- або полівалентним амфолітним пептидом.

6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка придатна для введення після витримувannya протягом від 10 до 120 хвилин після змішування зазначених компонентів.

7. Композиція за п. 6, яка придатна для введення після витримувannya протягом від 15 до 60 хвилин після змішування зазначених компонентів.

8. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою аналог GnRH.

9. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою антагоніст GnRH.

10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука вибрана з групи, що включає цетрорелікс, теверелікс, абарелікс, ганірелікс, азалін В, антид, детирелікс, раморелікс, дегарелікс, D-63153 або їх фармацевтично активні солі або суміші.

11. Композиція за будь-яким з пп. 1-10, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою антагоніст GnRH D-63153.

12. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій сіль неорганічної кислоти або сіль оцтової кислоти є фізіологічно прийнятною сіллю.

13. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій водний розчин солі неорганічної кислоти або солі оцтової кислоти вибраний із групи, що включає: водний розчин хлориду натрію, хлориду кальцію, хлориду магнію, ацетату натрію, ацетату кальцію та ацетату магнію.

14. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій суміш фармацевтично активної іонної

(13) C2

(11) 83996

(19) UA

пептидної сполуки і водного розчину солі неорганічної кислоти або солі оцтової кислоти є рідкою суспензією або напівтвердою дисперсією.

15. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій суміш фармацевтично активної іонної пептидної сполуки і водного розчину солі неорганічної кислоти або солі оцтової кислоти є молекулярно дисперсійною або колоїдною сумішшю, що може мати рідку або напівтверду консистенцію.

16. Композиція за п. 15, у якій колоїдна дисперсія утворена шляхом відновлення.

17. Композиція за п. 16, у якій колоїдна дисперсія утворена в процесі зберігання або витримування після відновлення, при яких відбувається зміна її в'язкості як функції часу, і поліпшується відтворюваність затриманого вивільнення активного інгредієнта.

18. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій інтервал вмісту фармацевтично активної іонної пептидної сполуки становить від 10 до 50 мг на мл загальної кількості фармацевтичної композиції.

19. Композиція за п. 18, у якій інтервал вмісту фармацевтично активної іонної пептидної сполуки становить від 20 до 30 мг на мл загальної кількості фармацевтичної композиції.

20. Композиція за п. 19, у якій вміст фармацевтично активної іонної пептидної сполуки становить приблизно 25 мг на мл загальної кількості фармацевтичної композиції.

21. Композиція за будь-яким з пп. 1-17, у якій фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою D-63153, вміст якої знаходиться в інтервалі від 5 до 50 мг на мл загальної кількості фармацевтичної композиції.

22. Композиція за п. 21, у якій вміст D-63153 знаходиться в інтервалі від 10 до 50 мг на мл загальної кількості фармацевтичної композиції.

23. Композиція за п. 22, у якій вміст D-63153 знаходиться в інтервалі від 20 до 30 мг на мл загальної кількості фармацевтичної композиції.

24. Композиція за п. 23, у якій вміст D-63153 становить 25 мг на мл загальної кількості фармацевтичної композиції.

25. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій концентрація водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти знаходиться в інтервалі від 0,05 % до 0,5 % (мас./об.).

26. Композиція за п. 25, у якій концентрація водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти дорівнює приблизно 0,1 % (мас./об.).

27. Композиція за будь-яким з пп. 1-24, у якій сіль неорганічної кислоти являє собою хлорид натрію, що має концентрацію в інтервалі від 0,01 % до 0,9 % (мас./об.).

28. Композиція за п. 27, у якій концентрація хлориду натрію знаходиться в інтервалі від 0,05 % до 0,5 % (мас./об.).

29. Композиція за п. 28, у якій концентрація хлориду натрію дорівнює приблизно 0,1 % (мас./об.).

30. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій щонайменше одна фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою

D-63153, а сіль неорганічної кислоти являє собою хлорид натрію.

31. Композиція за п. 30, у якій вміст зазначеної пептидної сполуки становить 25 мг на мл композиції, а концентрація солі неорганічної кислоти становить приблизно 0,1 % (мас./об.).

32. Спосіб одержання фармацевтичної гелевої композиції, у якому здійснюють об'єднання щонайменше однієї фармацевтично активної іонної пептидної сполуки, яка має довжину від 8 до 12 амінокислот, у ліофілізованій формі з концентрацією від 5 до 50 мг на мл у кінцевій композиції та водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти з концентрацією від 0,01 до 0,9 % (мас./об.), а потім перемішують вищевказані компоненти.

33. Спосіб за п. 32, у якому фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою D-63153, а сіль неорганічної кислоти являє собою хлорид натрію.

34. Спосіб за п. 32, у якому фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою D-63153, вміст якої становить приблизно 25 мг/мл, а сіль неорганічної кислоти являє собою хлорид натрію з концентрацією приблизно 0,1 % (мас./об.).

35. Спосіб за будь-яким з пп. 32-34, у якому додатково здійснюють стерилізацію пептидної композиції опроміненням у-променями або пучком електронів.

36. Спосіб за будь-яким з пп. 32-35, у якому одержання пептидної композиції здійснюють із використанням асептичних процедур.

37. Набір для одержання фармацевтичної гелевої композиції для лікування гормонозалежного порушення, раку простати, раку молочної залози, міом матки, ендометріозу, передчасної статевих зрілості, або для модифікації репродуктивної функції в пацієнта, що включає фармацевтично активну іонну пептидну сполуку, яка має довжину від 8 до 12 амінокислот, у ліофілізованій формі з концентрацією від 5 до 50 мг на мл кінцевої композиції та водний розчин солі неорганічної або оцтової кислоти з концентрацією від 0,01 до 0,9 % (мас./об.).

38. Набір за п. 37, у якому фармацевтично активна пептидна сполука являє собою D-63153 у ліофілізованій формі.

39. Набір за п. 38, у якому ліофілізат D-63153 додатково містить манітол.

40. Набір за будь-яким з пп. 37-39, у якому сіль неорганічної кислоти являє собою хлорид натрію.

41. Набір за будь-яким з пп. 37-40, у якому вміст D-63153 становить приблизно 25 мг на мл кінцевої композиції та концентрація водного розчину хлориду натрію становить приблизно 0,1 % (мас./об.).

42. Застосування фармацевтичної гелевої композиції за будь-яким з пп. 1-31 як лікарського засобу.

43. Застосування фармацевтичної гелевої композиції за будь-яким з пп. 1-31 для приготування лікарського засобу для лікування гормонозалежного порушення, раку простати, раку молочної залози, міом матки, ендометріозу, передчасної статевих зрілості, або для модифікації репродуктивної функції в пацієнта.

Винахід стосується фармацевтичних форм для введення з уповільненим вивільненням активного інгредієнта, які містять принаймні один фармакологічно активний пептид, способу їх одержання, набору, що включає ліофілізований пептид і водний розчин неорганічної солі або солі оцтової кислоти, і застосування водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти для одержання форми для фармацевтичного введення, яка характеризується уповільненим вивільненням пептидів протягом тривалого періоду часу.

В галузі техніки відомі такі фармацевтичні форми для введення з уповільненим вивільненням фармацевтично активного пептиду:

1. Фармацевтичні форми для введення з мікроінкапсульованими і/або інкорпорованими і/або кон'югованими фармацевтично активними пептидами в біологічно руйнованій полімерній матриці (наприклад, як описано в статтях Maulding H.V., J. Controlled Release, 6, 167-76, (1987), Siegel R.A., Langer R., Pharm. Res., 1, 2-Ю, (1984), Патент WO 9832423, Патент WO 2001078687).

2. Фармацевтичні форми для введення, що включають важкорозчинні у воді комплекси фармацевтично активного пептиду й органічної молекули носія, такі як, наприклад, полісахариди (як, наприклад, описано в Патенті WO 20000473234).

В обох випадках ферментне розкладання матриці або комплексу призводить до уповільненого вивільнення пептиду.

Виготовлення відомих мікрокапсул або частинок і нерозчинних комплексів пептидних сполук вимагає дуже складних процедур, спрямованих на одержання форм для введення з уповільненим вивільненням активного інгредієнта. Звичайно нерозчинні та важкорозчинні сполуки одержують шляхом осадження пептидної сполуки за допомогою протиіону. Осад збирають фільтрацією і центрифугуванням, промивають водою і висушують. У більшості випадків твердий матеріал потім перетворюють на порошок. Всі окремі стадії способу одержання повинні здійснюватися в умовах GMP в асептичному робочому приміщенні, щоб було можливо таким чином забезпечити стерильність кінцевого продукту.

У способах одержання мікрокапсул використовують більш-менш токсичні органічні розчинники з метою розчинення руйнованої полімерної матриці. Потім розчинену активну субстанцію і полімери матриці емульгують. Після випарювання органічного розчинника частинки або мікрокапсули відокремлюють, промивають і висушують.

Несподівано було виявлено, що форми для введення з уповільненим вивільненням активного інгредієнта для фармацевтично активних пептидів одержуються при відновленні ліофілізованої пептидної сполуки за допомогою низькоконцентрованого розчину неорганічної солі перед введенням, причому кількість ліофілізованої пептидної сполуки вибирається таким чином, щоб розчин або су-

спензія пептиду після відновлення були висококонцентрованими.

Як можливе пояснення припускають, що в даних умовах відбувається контрольоване утворення агрегатів пептидних сполук, який або які демонструють затримане розчинення. Результатом цього є виявлене уповільнене вивільнення даного активного інгредієнта в систему кровообігу. У цьому випадку утворення агрегатів призводить до формування колоїдної дисперсії, на в'язкість якої впливає концентрація пептидної сполуки, концентрація солі та час витримання після відновлення.

Згідно з даним винаходом фармацевтичні гелеві препарати, що включають принаймні одну фармацевтично активну іонну пептидну сполуку, змішують у заданій кількості величини X_{optimum} (у мг пептиду/мл препарату) з водним розчином солі неорганічної або оцтової кислоти в заданій концентрації величини Y_{optimum} (у мас/об. %), причому показано, що введення можливе відразу після змішування або після періоду витримання до приблизно 120 хвилин, і величина X_{optimum} може бути вибрана тест-способом А, який включає стадії застосування різних кількостей X_n (число різних кількостей n , де $n \geq 1$) (у мг) пептиду у вигляді суміші з ізотонічним водним розчином маніту на або в тест-системі та вибору кількості X_{optimum} (у мг пептиду/мл суміші), яка забезпечує в експерименті найбільш сприятливі рівні пептиду в плазмі крові в тест-системі відносно C_{max} (максимальна концентрація в плазмі крові) і t_{max} (час до досягнення C_{max}), і концентрація Y_{optimum} може бути вибрана тест-способом В, який включає стадії застосування кількості X_{optimum} (у мг пептиду/мл суміші) пептиду у вигляді суміші з водними розчинами, які відрізняються за концентрацією Y_n (число різних концентрацій n , де $n \geq 1$) (у мас/об. %) на або в тест-системі, і вибір концентрації Y_{optimum} (у мас/об. %) визначений як концентрація, при якій експеримент призводить у результаті до найвищого значення для концентрації в плазмі C_{active} , де $C_{\text{min}} < C_{\text{active}} < C_{\text{max}}$ (C_{min} = найнижча концентрація пептиду в плазмі, при якій пептид ще має адекватний фармацевтичний ефект в експерименті). У той самий час це впливає на час t_{active} доти, доки не буде досягнута найвища концентрація в плазмі, при якій одержують $t_{\text{active}} > t_{\text{max}}$.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука є катіонною.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука є аніонною.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука є одно-, дво-або полівалентним катіонним або аніонним пептидом.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука є одно-, дво-або полівалентним амфолітичним пептидом.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука має довжину від 5 до 20 амінокислот.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука має довжину від 8 до 12 амінокислот.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою аналог GnRH (рилізінг-гормон гонадотропіну).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою антагоніст GnRH.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука вибрана з групи, що складається з цетрореліксу, тевереліксу, абареліксу, ганіреліксу, азапіну В, антиду, детиреліксу, рамореліксу, дегареліксу, D-63153 або їх фармацевтично активних солей або сумішей.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою антагоніст GnRH D-63153.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що неорганічна сіль або сіль оцтової кислоти являє собою фізіологічно стерпну сіль.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що водна неорганічна сіль або сіль оцтової кислоти вибрана з групи, що складається з хлориду натрію, хлориду кальцію, хлориду магнію, ацетату натрію, ацетату кальцію й ацетату магнію.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що суміш фармацевтично активної йонної пептидної сполуки і водного розчину неорганічної солі або солі оцтової кислоти являє собою рідку суспензію або напівтверду дисперсію.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що кількість X фармацевтично активної іонної пептидної сполуки лежить в інтервалі від приблизно 5 до приблизно 50 мг/мл загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що кількість X фармацевтично активної іонної пептидної сполуки лежить в інтервалі від приблизно 10 до приблизно 50 мг/мл загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що кількість X фармацевтично активної іонної

пептидної сполуки лежить в інтервалі від приблизно 20 до приблизно 30 мг/мл загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що кількість X фармацевтично активної іонної пептидної сполуки знаходиться в області приблизно 25 мг/мл загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що D-63153 є фармацевтично активною іононою пептидною сполукою і кількість X лежить в інтервалі від приблизно 5 до приблизно 50 мг/мл загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що D-63153 є фармацевтично активною іононою пептидною сполукою і кількість X лежить в інтервалі від приблизно 10 до приблизно 50 мг/мл загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що D-63153 є фармацевтичною активною іононо пептидною сполукою і кількість X лежить в інтервалі від приблизно 20 до приблизно 30 мг/мл

5 загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що D-63153 є фармацевтично активною іонною пептидною сполукою і кількість X знаходиться в області приблизно 25 мг/мл загальної кількості фармацевтичного препарату.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що концентрація Y водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти дорівнює або є меншою 0,9% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що концентрація Y водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти лежить в інтервалі від приблизно 0.01% до приблизно 0.9% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що концентрація Y водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти лежить в інтервалі від приблизно 0.05% до приблизно 0.5% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що концентрація Y водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти становить приблизно 0,1% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що неорганічна сіль є хлоридом натрію і що концентрація Y дорівнює або є меншою приблизно 0,9% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що неорганічна сіль є хлоридом натрію і що концентрація Y лежить в інтервалі від приблизно 0,01% до приблизно 0,9% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що неорганічна сіль є хлоридом натрію і що концентрація Y лежить в інтервалі від приблизно 0,05% до приблизно 0,5% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що неорганічна сіль є хлоридом натрію і що концентрація Y становить приблизно 0,1% (мас/об.).

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що принаймні одна фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою D-63153 і неорганічна сіль є хлоридом натрію.

Наступний варіант втілення являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що принаймні одна фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою D-63153 й її кількість X становить приблизно 25 мг/мл препарату, і тим, що неорганічна сіль є хлоридом натрію й її концентрація Y становить приблизно 0,1% (мас/об.).

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб одержання фармацевтичного препарату, який включає стадії А) об'єднання кількості X_{optimum} (у мг/мл кінцевого препарату) принаймні однієї фармацевтично активної іонної пептидної сполуки в ліофілізованій формі та водного розчину солі неорганічної або оцтової кислоти в концентрації зі значенням Y_{optimum} (мас/об. %) і В) змішування компонентів.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою D-63153 і неорганічна сіль є хлоридом натрію.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що фармацевтично активна іонна пептидна сполука являє собою D-63153 й її кількість становить приблизно 25 мг/мл, і тим, що (?)неорганічна сіль є хлоридом натрію й її концентрація становить приблизно 0,1% (мас/об.).

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що надалі включає стадію стерилізації пептидного препарату шляхом опромінення у-променями або пучком електронів.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що продукція пептидного препарату здійснюється з використанням асептичних процедур.

Наступний аспект винаходу являє собою набір для одержання фармацевтичного препарату, який включає попередньо задану кількість X (у мг/мл кінцевого препарату) фармацевтично активної іонної пептидної сполуки в ліофілізованій формі та водний розчин солі неорганічної або оцтової кислоти в попередньо заданій концентрації $Y\%$ (мас/об.).

Наступний варіант втілення винаходу являє собою набір для одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що фармацевтично активна пептидна сполука є D-63153 у ліофілізованій формі.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою набір для одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що ліофілізат D-63153 додатково містить маніт.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою набір для одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що неорганічна сіль є хлоридом натрію.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою набір для одержання фармацевтичного препарату, який характеризується тим, що кількість X D-63153 становить приблизно 25 мг/мл, кінцевий препарат і концентрація водного розчину хлориду натрію становить приблизно 0,1 мас/об. %.

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб лікування пацієнта за допомогою фармацевтично активної пептидної сполуки, який характеризується тим, що фармацевтичний препарат, як заявлено в будь-якому з вищеперелічених пунктів, вводять пацієнту підшкірно або внутрішньом'язово за допомогою шприца.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб лікування пацієнта за допомогою фармацевтично активної пептидної сполуки, який характеризується тим, що введений фармацевтичний препарат демонструє уповільнену фармацевтичну активність.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб лікування пацієнта за допомогою фармацевтично активної пептидної сполуки, який характеризується тим, що введений фармацевтичний препарат демонструє уповільнену фармацевтичну активність протягом принаймні 4 тижнів.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб лікування пацієнта за допомогою фармацевтично активної пептидної сполуки, який характеризується тим, що введений фармацевтичний препарат демонструє уповільнену фармацевтичну активність протягом принаймні 8 тижнів.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб лікування пацієнта за допомогою фармацевтично активної пептидної сполуки, який характеризується тим, що введений фармацевтичний препарат демонструє уповільнену фармацевтичну активність протягом принаймні 12 тижнів.

Наступний варіант втілення винаходу являє собою спосіб лікування гормонозалежного порушення в пацієнта за допомогою підшкірного або внутрішньом'язового введення вищезгаданих фармацевтичних препаратів пацієнту, який цього потребує.

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб лікування раку простати в пацієнта за допомогою підшкірного або внутрішньом'язового введення фармацевтичного препарату, що відповідає вищеописаному винаходу, пацієнту, який цього потребує.

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб лікування раку молочної залози в пацієнта за

допомогою підшкірного або внутрішньом'язового введення фармацевтичного препарату, що відповідає вищеописаному винаходу, пацієнту, який цього потребує.

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб лікування міом матки в пацієнта за допомогою підшкірного або внутрішньом'язового введення фармацевтичного препарату, що відповідає вищеописаному винаходу, пацієнту, який цього потребує.

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб лікування ендометріозу в пацієнта за допомогою підшкірного або внутрішньом'язового введення фармацевтичного препарату, що відповідає вищеописаному винаходу, пацієнту, який цього потребує.

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб лікування передчасного статевого дозрівання в пацієнта за допомогою підшкірного або внутрішньом'язового введення фармацевтичного препарату, що відповідає вищеописаному винаходу, пацієнту, який цього потребує.

Наступний аспект винаходу являє собою спосіб модифікації репродуктивної функції в пацієнта за допомогою підшкірного або внутрішньом'язового введення фармацевтичного препарату, що відповідає вищеописаному винаходу, пацієнту, який цього потребує.

Наступний аспект винаходу являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що суміш фармацевтично активної іонної пептидної сполуки і водного розчину неорганічної солі або солі оцтової кислоти є молекулярно дисперсійною або колоїдною сумішшю, яка може мати рідку або напівтверду консистенцію.

Наступний аспект винаходу являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що колоїдна дисперсія утворюється за допомогою відновлення.

Наступний аспект винаходу являє собою фармацевтичний препарат, який характеризується тим, що колоїдна дисперсія утворюється шляхом збереження або витримування після відновлення, і зміни її в'язкості як функції часу, і при цьому покращується відтворюваність затриманого вивільнення активного інгредієнта.

Наступний аспект винаходу являє собою набір, що включає ліофілізований фармацевтично активний пептид, наприклад, D-63153, за необхідності разом з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами або додатковими компонентами і низькоконцентрованим водним розчином неорганічної солі, бажано хлоридом натрію.

В оптимальному варіанті втілення пептидна сполука форми для введення являє собою аналог GnRH, навіть більш бажано антагоніст GnRH, і неорганічна сіль є легкорозчинною фізіологічною сіллю, бажано хлоридом натрію.

Внаслідок парентерального введення необхідно, щоб пептидна сполука у вигляді порошку і розчин для відновлення були стерильними.

Даний винахід дає можливість легко одержати суспензії з уповільненим вивільненням активного інгредієнта пептидної сполуки, бажано антагоніста

GnRH. Їх одержують за допомогою відновлення висококонцентрованого ліофілізату пептидної сполуки, який містить маніт, з використанням розведеного розчину неорганічної солі (наприклад, розчину хлориду натрію).

Утворення фармацевтичного препарату, який відповідає винаходу, крім того, залежить від наступних параметрів:

1. концентрація пептидної сполуки в розчині після відновлення
2. концентрація неорганічної солі в розчині, використовуваному для відновлення
3. час витримування розчину після відновлення й отримана при цьому ступінь агрегації, яка відображається в підвищенні в'язкості.

Висока концентрація пептидної сполуки призводить до її агрегації, яка може контролюватися додаванням розчину неорганічної солі. Розчинність пептидної сполуки знижується по мірі підвищення концентрації солі. Колоїдні властивості стають більш переважними, ніж властивості розчину, як це ясно з підвищення в'язкості навіть у такому ступені, що призводить до утворення гелю. "Гель" у цьому зв'язку являє собою бікогерентну систему, що складається з агрегату пептиду як твердої фази і води як рідкої фази.

Відповідні винаходу форми для введення для фармацевтично активних пептидів з уповільненим вивільненням активного інгредієнта завжди перед введенням знаходяться у формі гелю.

При ідеальному інтервалі концентрації солі в комбінації з відповідною кількістю пептидних сполук може бути отримано уповільнене вивільнення активного інгредієнта протягом 4 тижнів або більше.

Для одержання розчину неорганічної солі можна використовувати будь-яку фізіологічно терпну неорганічну сіль, бажано хлорид натрію.

Відновлення відбувається при використанні низькоконцентрованого розчину солі. У даному випадку концентрація повинна дорівнювати або бути меншою приблизно 0,9% (мас/об.), бажано знаходитися в інтервалі від приблизно 0,01% до приблизно 0,9%, особливо бажано в інтервалі від приблизно 0,05% до приблизно 0,5% (мас/об.), дуже бажано становити приблизно 0,1% (мас/об.).

Низькоконцентрований розчин хлориду натрію з концентрацією хлориду натрію, який лежить в інтервалі від приблизно 0,05% до приблизно 0,5% (мас/об.), бажано приблизно 0,1% (мас/об.) є оптимальним.

Пептид у препараті являє собою сполуку фармакологічно активного пептиду, який може бути одно-, дво- або полівалентним катіонним або аніонним пептидом. Пептид може складатися з від 5 до 20 амінокислот у довжину, більш бажано з 8 - 12 амінокислот у довжину. Конкретніше пептидна сполука являє собою аналог GnRH, і аналог GnRH є антагоністом GnRH. Прикладами аналогів GnRH є цетрорелікс, теверелікс (див. статті Deghenghi і співавт., Biomed & Pharmacother, 47, 107, (1993)), абарелікс (див. статті Molineaux і співавт., Molecular Urology, 2, 265, (1998)), ганітелікс (див. статті Nestor і співавт., J. Med. Chem., 35, 3942, (1992)), азалін В, антид, А-75998 (див. статті Cannon і спі-

вавт., J. Pharm. Sci., 84, 953, (1995)), детерелікс (див. статті Andreyko і співавт., J. Clin. Endocrinol. Metab., 74, 399, (1992)), RS-68439, раморелікс (див. статті Stockemann і Sandow, J. Cancer Res. Clin. Oncol., 119, 457, (1993)), дегарелікс (див. статті Broqua P., Riviere і співавт., JPET, 301, 95), D-63153 (міжнародна заявка PCT:EP 00/02165).

Структури вищезгаданих аналогів GnRH наведені, наприклад, у вищезгаданих посиланнях і наступних оглядових статтях: Behre і співавт., Огляд по антагоністах GnRH (GnRH antagonists: an overview), Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction, The Parthenon Publishing Group Ltd, UK; Kutsher і співавт., Angew. Chem., 109, 2240, (1997).

Сполука D-63153 описана серед інших у німецькій патентній заявці No DE 199 11 771.3. Фізико-хімічні дані зведені на Фігурі 6.

Концентрація фармацевтично активного пептиду може лежати в інтервалі від приблизно 5 мг/мл до приблизно 50 мг/мл, бажано від приблизно 10 мг/мл до приблизно 50 мг/мл, особливо бажано від приблизно 20 мг/мл до приблизно 30 мг/мл і дуже особливо бажано становити приблизно 25 мг/мл (мл = загальний обсяг кінцевої форми для введення).

Усі фармацевтично активні пептиди можуть бути використані в зазначених концентраціях. Пептид D-63153 є особливо оптимальним.

Наступний аспект даного винаходу являє собою спосіб одержання форм для введення для фармацевтично активних пептидів з уповільненим вивільненням активного інгредієнта.

Згідно з винаходом сіль оцтової кислоти основної пептидної сполуки повністю розчиняють у водному розчині оцтової кислоти до утворення прозорого розчину. Розчин розбавляють водою для ін'єкцій, яка містить необхідну кількість маніту, для того, щоб утворився ізотонічний розчин, який можна вводити.

Після стерилізації шляхом фільтрування розчину його розливають у флакони і ліофілізують.

Розчин хлориду натрію (наприклад, 0,1%) використовують для відновлення перед введенням для того, щоб таким чином контролювати агрегацію пептиду і, внаслідок цього, також розчинність. Відновлення здійснюють по мірі необхідності при обережному крутінні або струшуванні, що потрібно для того, щоб уникнути спінування.

Фармацевтичні форми для введення, що відповідають винаходу, забезпечують уповільнену доставку пептидної сполуки після введення форми для введення суб'єкту. Тривалість і ступінь доставки можна варіювати шляхом зміни концентрацій пептидної сполуки і концентрації використовуваної солі.

Час витримування після відновлення також є важливим у плані вивільнення пептидного активного інгредієнта. Час витримування становить від приблизно 0 до приблизно 120 хвилин, бажано від приблизно 10 до приблизно 120 хвилин, особливо бажано від приблизно 15 до 60 хвилин. Було виявлено, що колоїдна система утворюється шляхом змін агрегації в період часу витримування та що підвищується в'язкість. При часі витримування, що

перевищує приблизно 120 хвилин, ніякої істотної подальшої зміни в'язкості не спостерігається.

Фармацевтичні форми для введення, що відповідають винаходу, можуть бути бажано введені підшкірно (s.c.) або внутрішньом'язово (I.m.). У випадку внутрішньом'язового введення ін'єкцію здійснюють, наприклад, у великий сідничний м'яз, бажано у верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза. У випадку підшкірного введення ін'єкцію роблять, наприклад, у підшкірний шар живота.

Даний винахід описаний в деталях у прикладах 1-7 без обмеження цим винаходу.

Приклад 1

200 г чистого D-63153 (у перерахунку на вільну основу) розчиняють у 3386,7 г водного розчину оцтової кислоти концентрації 30% з утворенням прозорого розчину. Додають 438,4 г маніту і розчиняють при перемішуванні. Розчин доводять до загальної кількості 20320 г водою для ін'єкцій.

Після стерилізації розчину фільтруванням його розливають порціями по 10 мл у флакони для ліофілізації.

У результаті, згідно зі способом, кожний флакон містить 100 мг D-63153 (вільної основи) і 109,6 мг маніту.

Ліофілізат відновлюють додаванням 4 мл розчину хлориду натрію в концентрації 0,1 % й обережно струшують (уникаючи спінування) для того, щоб одержати суспензію концентрації 25 мг/мл.

Приклад 2

Одержують ліофілізати, які містять 75 мг D-63153, і відновлюють 3 мл розчинника (25 мг D-63153/мл). Відновлення здійснюють стерильною водою для ін'єкцій (недепо-форма для введення, див. таблицю 1) або 0,1% NaCl (депо-форма для введення, див. таблицю 2). Дозу для одноразового введення 1,68 мг/кг ін'єктують підшкірно собакам породи бігл. Рівні D-63153 у плазмі вимірюють у різні періоди часу після введення.

Шляхом використання депо-форм для введення можна знизити максимальні рівні в плазмі (C_{max}), тоді як площа під кривою в основному підтримується на стабільному рівні, що в результаті призводить до депо-ефекту. Абсолютна біодоступність зберігається в основному без змін і за розрахунками становить 62% для недепо-форм для введення і 64,3% для депо-форм (див. статтю Schwahn і Romeis, 1991).

Приклад 3

Для тестування D-63153-депо у відношенні активності супресії тестостерону його ін'єкційно вводять у 5 різних дозах (5-25 мг/кг) внутрішньом'язово (I.m.) самцям щурів. Депо-форму для введення одержують шляхом ресуспендування ліофілізату D-63153 у стерильному розчині NaCl у концентрації 0,1%. Рівень тестостерону вимірюють до введення лікарського препарату й у кожному випадку через 4 години, 8 годин і 24 години після введення. Крім того, рівень тестостерону визначають один раз на день у перший тиждень після ін'єкції, а потім через день, у кожному випадку доти, доки рівень тестостерону не повернеться в межі норми. Контрольній групі вводять тільки розчин носія (див. Фігуру 1). В усіх групах визначають дозозалежну

супресію рівнів тестостерону. Супресія продовжується від 17 днів (5 мг/кг) до 43 днів (20 мг/кг). Потім рівні тестостерону протягом декількох днів входять у межі норми.

Приклад 4

10 мг ліофілізатів D-63153 відновлюють у 4 мл стерильної води для ін'єкцій (недепо-форма для введення, 2,5 мг/мл D-63153, клінічна фаза Ia) і 100 мг ліофілізатів D-63153 розчиняють у 4 мл 0,1% NaCl (депо-форма для введення, 25 мг/мл D-63153, клінічна фаза Ib). Добровільним учасникам експерименту чоловічої статі роблять внутрішньом'язові ін'єкції по 10 мг/суб'єкта. Рівні D-63153 у плазмі вимірюють у різні періоди часу після введення (див. Таблицю 3).

Результати показують, що депо-ефект може бути підтверджений як за допомогою більш низьких рівнів C_{\max} і AUC_{0-24} у плазмі, так і за допомогою подовження періоду t_{\max} , $T_{1/2}$ і, особливо, збільшення MRT (середнього часу утримання). Депо-форма для введення має майже такий самий час $AUC_{0-\text{last}}$, як недепо-форма для введення (887,44 нг*година./мл у порівнянні з 1165,93 нг*година./мл), демонструючи таким чином, що дві композиції мають близьку біодоступність. Вивільнення з депо-форми для введення уповільнене, на що вказують більш низький рівень C_{\max} і значення MRT, яке більш ніж удва рази вище.

Приклад 5

Одержують ліофілізати, що містять 65 мг і 100 мг D-63153, і відновлюють їх розчинником з утво-

ренням у результаті розчину, який має концентрацію 25 мг D-63153/мл. Використовувані розчинники представлені водою для ін'єкцій, 0,1% розчином NaCl і 0,2% розчином NaCl. Ступінь змін колоїдних властивостей розчинів досліджують за їхньою в'язкістю. Результати підсумовують на Фігурі 2.

Приклад 6

Одержують ліофілізати, що містять 100 мг D-63153, і відновлюють їх розчинником з утворенням у результаті розчину, який має концентрацію 25 мг/мл. З метою опису зміни колоїдної системи, яка утворюється після відновлення, на Фігурі 3 наведена в'язкість як функція часу витримання або часу зберігання після відновлення.

Приклад 7

Одержують ліофілізати, що містять 65 мг D-63153, і відновлюють їх 2,6 мл розчину NaCl концентрації 0,1%, і отриманий розчин в одному випадку підшкірно вводять собакам відразу (час витримання 0 хвилин) (див. фігуру 4), і в іншому випадку підшкірно вводять собакам (див. Фігуру 5) через одну годину після відновлення (час витримання 60 хвилин). Рівні D-63153 вимірюють протягом 72 годин.

Колоїдну систему одержують шляхом змін агрегації протягом часу витримання, за який його в'язкість зростає. Це пов'язано з невеликою зміною в графіках рівнів у плазмі й у результаті призводить до того, що максимальна концентрація у плазмі знижується і відтворюваність графіків рівнів у плазмі поліпшується.

Таблиця 1

(із Прикладу 2): Фармакокінетичні параметри недепо-форми введення D-63153 у собак породи бігл, 1,68 мг/кг при підшкірному введенні

Фармакокінетичні параметри D-63153				
D = 1,68 мг пептиду основи/кг n = 4	D-63153 у 5,2% водному розчині маніту			
	C_{\max}	t_{\max}		AUC_{norm}
	[нг/мл]	[година.]		[нг.година./мл]
Середнє	216,55	5,0		19434,3
Мінімальне	139,16	2,0		15458,0
Максимальне	251,90	6,0		22103,8

Таблиця 2

(із Прикладу 2): Фармакокінетичні параметри депо-форми введення D-63153 у собак породи бігл, 1,68 мг/кг при підшкірному введенні

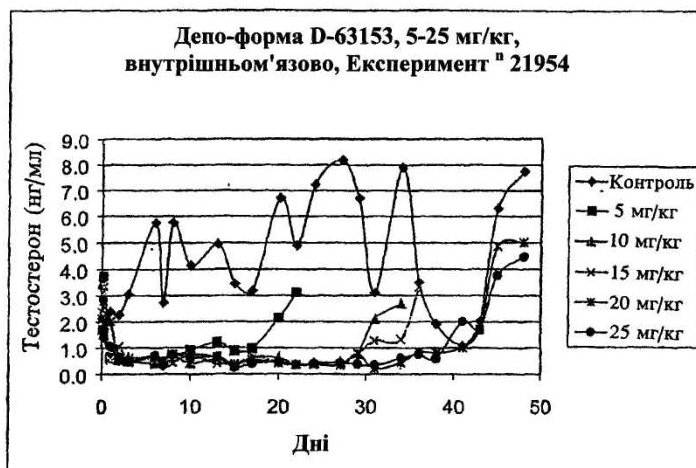
Фармакокінетичні параметри D-63153				
D = 1,68 мг пептиду основи/кг n = 4	D-63153 у 5,2% водному розчині маніту/0,1% NaCl			
	C_{\max}	t_{\max}		AUC_{norm}
	[нг/мл]	[година.]		[нг.година./мл]
Середнє	97,44	7,0		17688,2
Мінімальне	64,75	2,0		14445,6
Максимальне	199,62	8,0		19676,9

Таблиця 3

(із Прикладу 4): Фармакокінетичні параметри D-63153: порівняння недепо- і депо-форм введення у добровільних учасників експерименту чоловічої статі, 10 мг/суб'єкта (0,14-0,17 мг/кг) при внутрішньом'язовому введенні

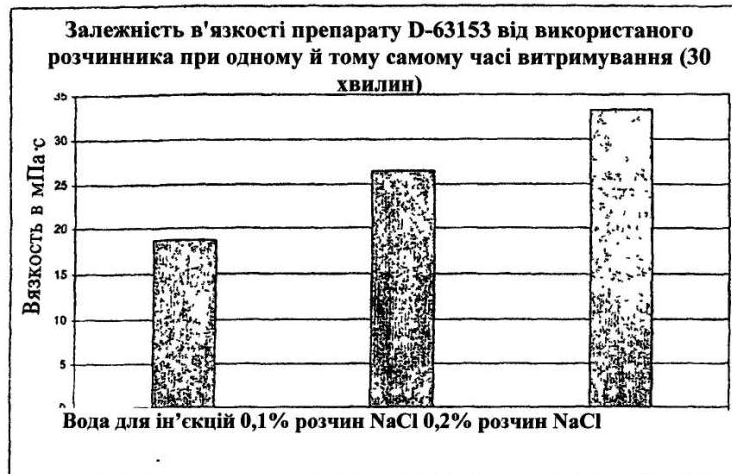
Суб'єкт	C_{max} [нг/мл]	t_{max} [го- дина.]	t_{last} [година.]	AUC_{0-last} [нг*година. /мл]	AUC_{0-24} [нг*година/м л]	AUC_{0-24} [%]	$T_{1/2}$ [година.]	MRT [го- дина.]
N	6	6	6	6	6	6	6	6
Недепо	99,90	0,50	300,00	1165,93	494,41	42,40	27,60	52,24
Депо	11,02	2,50	360,0	887,44	151,05	16,7	50,05	129,36

Фігура 1 (до Прикладу 3): Дозозалежна супресія рівнів тестостерону депо-формою D-63153 у самців щурів, доза 5-25 мг/кг, внутрішньом'язове введення, середні значення



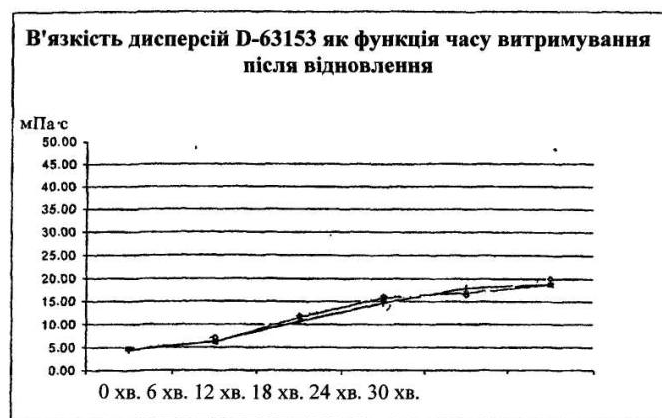
ФІГ. 1

Фігура 2 (до Прикладу 5): Представлення залежності в'язкості препарату D-63153 від використаного розчинника (в'язкість визначають з використанням мікровіскозиметра з падаючою кулькою (мікровіскозиметра Стокса))



ФІГ. 2

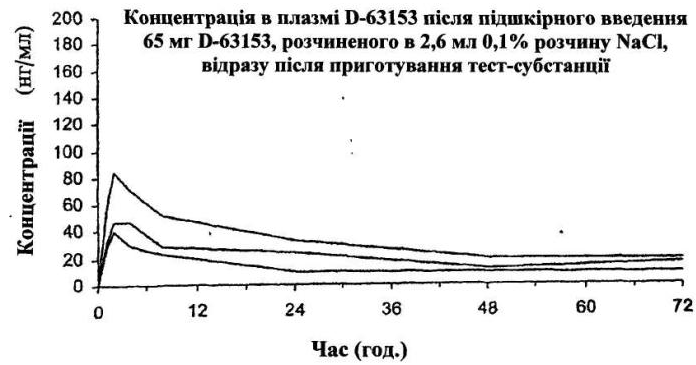
Фігура 3 (до Прикладу 6): Представлення зв'язку між в'язкістю пептидного препарату і часом витримання після відновлення (в'язкість визначають з використанням мікровіскозиметра з падаючою кулькою)



ФІГ. 3

Фігура 4 (до Прикладу 7): Вплив часу витримання після відновлення на рівні в плазмі після підшкірної ін'єкції, час витримання = 0 хв.

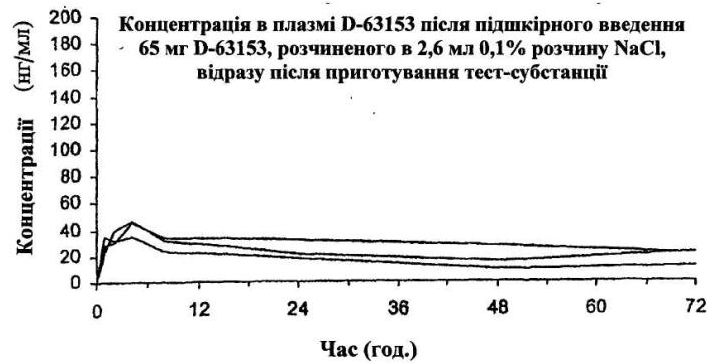
Концентрація в плазмі D-63153 після підшкірного введення 65 мг D-63153, розчиненого в 2,6 мл 0,1% розчину NaCl, відразу після приготування тест-сполуки



ФІГ. 4

Фігура 5 (до Прикладу 7): Вплив часу витримання після відновлення на рівні в плазмі після підшкірної ін'єкції, час витримання = 60 хв.

Концентрація в плазмі D-63153 після підшкірного введення 65 мг D-63153, розчиненого в 2,6 мл 0,1% розчин NaCl, час витримання 60 хв. після приготування тест-сполуки



ФІГ. 5

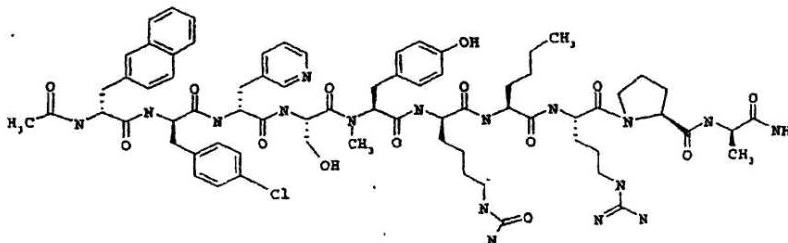
Фігура 6: Фізико-хімічні характеристики D-63153

Послідовність:

Ac-D-Nal(2)-D-Cpa-D-Pal(3)-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH₂

Назва: D-63153 (наприклад, сіль оцтової кислоти)

Структурна формула:



Молекулярна формула: C₇₂H₉₆Cl N₁₇O₁₄ x C₂H₄O₂

Молекулярна маса: 1459,1 г/моль (вільна основа)

Постійна оптичного обертання: -47,0 до -57,0 (0,25% у MeOH)

Розчинність: 0,75 мг/мл у воді

Зовнішній вигляд: аморфний порошок білого кольору без запаху

ФІГ. 6