

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034224**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.20

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690191

(22) Дата подачи заявки
2014.07.08

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛАНРЕОТИДА**

(31) **13290156.2**

(56) WO-A2-2011085957
WO-A2-0189479
WO-A2-2006066868
WO-A2-9607398

(32) **2013.07.09**

(33) **EP**

(43) **2016.06.30**

(86) **PCT/EP2014/064586**

(87) **WO 2015/004125 2015.01.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Изобретатель:
**Биелса Гивернау Рут, Шериф-Шейкх
Ролан, Фурн Жюли, Мартинес
Лоренте Даниэль (ES), Пети Анна,
Ришар Жоэль (FR)**

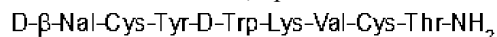
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение периода от 2 до 6 месяцев, включающей ланреотид в качестве активного ингредиента, водорастворимый соразтворитель и воду, где pH составляет от 4,0 до 7,5, где ланреотид присутствует в концентрации от 35 до 55 мас.% по отношению к общей массе композиции и соразтворитель присутствует в концентрации от 10 до 25 мас.% по отношению к общей массе композиции и представляет собой апротонный растворитель, выбранный из N-метил-2-пирролидона (NMP), N-этил-2-пирролидона (NEP), гликофуrolа, полиэтиленгликоля, этанола, бензилового спирта и их смесей или низкомолекулярные водорастворимые полимеры, выбранные из поливинилпирролидона (ПВП), полиэтиленгликолей (ПЭГ) или их смеси. Фармацевтическая композиция особенно полезна для лечения заболеваний, для которых показан ланреотид.

B1**034224****034224****B1**

Изобретение относится к фармацевтической композиции для замедленного высвобождения пептидных лекарственных средств, в частности для замедленного высвобождения, совместимого с терапевтическим лечением в течение по меньшей мере 2 месяцев. В некоторых предпочтительных вариантах фармацевтическая композиция содержит пептид ланреотид. Такие фармацевтические композиции особенно полезны для лечения заболеваний, для которых показан ланреотид.

Ланреотид представляет собой продаваемый на рынке аналог соматостатина. Он является циклическим пептидом с последовательностью аминокислот, представленной ниже



где Nal является аббревиатурой для нафтилаланина и имеется дисульфидный мостик между двумя цистеиновыми остатками.

Ланреотид показан при лечении акромегалии из-за гипофизарных и не гипофизарных опухолей, приводящих к повышению секреции гормона роста, управлении симптомами, вызванными нейроэндокринными опухолями (НЭО), в частности, карциноидных опухолей и ВИПом (ВИП - вазоактивный интестинальный пептид) и при лечении тиротрофической аденомы.

Лечение требует непрерывного или повторяющегося введения пациенту в течение длительного периода времени. Так как повторяющиеся инъекции вызывают чувство неудобства и дискомфорта у пациента, препараты с замедленным высвобождением очень желательны и являются предметом исследовательских работ. Таким образом, ланреотид доступен в настоящее время в двух составах: композиция с замедленным высвобождением, которую вводят внутримышечно каждые десять или четырнадцать дней, и композиция пролонгированного действия, которую вводят подкожно один раз в месяц или один раз в два месяца определенным пациентам с акромегалией. Однако даже если этот набор композиций пролонгированного действия существует, остается необходимость в снижении неудобства и дискомфорта пациента, вызываемых композициями пролонгированного действия, охватывающих более 2 месяцев или даже 2 месяца для пациентов, не охваченных существующими композициями.

Для продления длительности лечения на более чем один месяц, в частности по меньшей мере на два месяца, количество вводимого фармацевтического активного ингредиента (вводимая доза) должна быть увеличена. С другой стороны, для того чтобы избежать еще большего дискомфорта для пациента, вводимый объем должен оставаться как можно меньшим и должен быть совместим с парентеральным способом введения. Поэтому существует необходимость в новой фармацевтической композиции ланреотида, способной обеспечивать замедленное высвобождение в течение по меньшей мере двух месяцев, предпочтительно, высокой дозы ланреотида (например, 120, 240 или 360 мг) при этом сохраняя удобный объем инъекции (например, равный или более 2 мл). В данном изобретении представлены такие фармацевтические композиции.

Объектом данного изобретения является, таким образом, фармацевтическая композиция для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, содержащая

ланреотид в качестве активного ингредиента,

водорастворимый сорастворитель, и

воду,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5.

В представленном ниже тексте, если не указано иначе, пределы интервалов значений включены в этот интервал, особенно в выражении "варьируется от".

Если не указано иначе, следующие определения даны для иллюстрации и определения значения и объема различных терминов, используемых для описания данного изобретения.

Термин "pH модификатор" в данном описании относится к соединению или наполнителю, применяемому в основном для корректировки или контроля pH композиции.

Термин "сорастворитель" в данном описании относится к растворителю или смеси растворителей, которая позволяет вводить активный ингредиент в композицию для получения требуемой дозы в подходящем объеме и соответствия критерию способности проходить через иглу при введении препарата. В сорастворителе растворимость ланреотида или его солей в соответствии с данным изобретением предпочтительно равна или выше 8% (мас./об.) при комнатной температуре (20-25°C).

Термин "водорастворимый" означает растворимость в воде. Предпочтительно, "водорастворимый" сорастворитель имеет растворимость в воде, измеренную при 25°C, выше чем 10 мг/мл и, предпочтительно, выше чем 30 мг/мл.

Термин "неводорастворимый" означает отсутствие растворимости в воде. Предпочтительно, "неводорастворимый" (со)полимер или наполнитель имеет растворимость в воде, измеренную при 25°C, менее чем 1 мг/мл и, предпочтительно, менее чем 0,1 мг/мл.

Термин "низкомолекулярный" означает, что молекулярная масса составляет менее чем 2000 Да.

Термин "апротонный" при описании растворителя означает, что растворитель не способен свободно выделять протон H⁺ в растворе и не способен модифицировать pH при добавлении в композицию, имеющую pH в интервале от 4 до 8.

Термин "способность проходить через иглу при введении препарата", которая может быть опреде-

лена измерением силы при инъекции, относится к годности композиции для парентерального введения с применением устройства для инъекций, такого как шприц или впрыскиватель.

Термин "стабилизатор" означает фармацевтически приемлемое соединение для предотвращения разложения, улучшения физической или химической стабильности активного вещества (например, соединение, обладающее антиокислительными свойствами или поверхностно-активные вещества).

Термин "поверхностно-активное вещество" означает соединение или наполнитель с поверхностно-активными свойствами. При применении в композициях в соответствии с данным изобретением поверхностно-активное вещество может улучшать растворимость в воде активного ингредиента, помогает защитить активное вещество от разложения, и/или ограничивает осаждение активного ингредиента, если только соразтворителя недостаточно.

Термин "антиоксидант" означает соединение, обладающее антиокислительными свойствами. При применении в композициях в соответствии с данным изобретением антиоксидант может ингибировать или предотвращать окислительное разложение наполнителей.

Термин "(со)полимер" означает полимер или сополимер или их смесь.

Термин "биосовместимый" означает биологическую совместимость в том, чтобы не создавать медицински значимые токсичные, губительные или иммунологические реакции в живых тканях, биологических системах или биологических функциях.

Термин "биоразлагаемый" означает способный к разложению биологическими агентами, биологическими (микро-)организмами или при помещении в биологические жидкости.

Термин "в основном" при применении в выражении "композиция, состоящая в основном из" означает, что любые дополнительные компоненты являются только незначительными примесями, по отдельности, составляющими менее 2, предпочтительно, менее 1, более предпочтительно, менее 0,5, 0,25% по отношению к общей массе композиции, и суммарно меньше 3, 2, 1, 0,5% по отношению к общей массе композиции.

В предпочтительном варианте, "композиция, состоящая в основном из" означает, что любые дополнительные компоненты составляют только незначительные примеси, по отдельности, менее 2% по отношению к общей массе композиции и суммарно менее 3% по отношению к общей массе композиции.

В предпочтительном варианте, "композиция, состоящая в основном из" означает, что любые дополнительные компоненты составляют только незначительные примеси, по отдельности, менее 1% по отношению к общей массе композиции и суммарно менее 2% по отношению к общей массе композиции.

В предпочтительном варианте, "композиция, состоящая в основном из" означает, что любые дополнительные компоненты составляют только незначительные примеси, по отдельности, менее 0,5% по отношению к общей массе композиции и суммарно менее 1% по отношению к общей массе композиции.

В предпочтительном варианте, "композиция, состоящая в основном из" означает, что любые дополнительные компоненты составляют только незначительные примеси, по отдельности, менее 0,25% по отношению к общей массе композиции и суммарно менее 0,5% по отношению к общей массе композиции.

Если не указано иначе, все проценты, указанные в данном изобретении, являются массовыми/массовыми (мас./мас.) процентами.

Активный ингредиент ланреотид имеет форму соли или свободного основания. Соли ланреотида, которые могут применяться в соответствии с данным изобретением, предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми солями органических кислот, таких как уксусная, фенилуксусная, молочная, яблочная, памовая, аскорбиновая, янтарная, бензойная, метансульфоновая или толуолсульфоновая кислоты, или фармацевтически приемлемыми солями неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная или фосфорная кислоты.

Согласно одному предпочтительному варианту ланреотид имеет форму соли.

Предпочтительно, ланреотид имеет форму ацетата ланреотида.

Согласно другому предпочтительному варианту ланреотид имеет форму свободного основания.

Независимо от формы ланреотида, т.е. соли или свободного основания, в смысле данного изобретения, количество ланреотида, указанное, например, как концентрация или процентная доля в композиции, относится к ланреотиду в виде свободного основания.

Предпочтительно, ланреотид присутствует в концентрации от 35 до 55 мас.%, предпочтительно от 40 до 50 мас.% и более предпочтительно от 42 до 48 мас.% по отношению к общей массе композиции. В другом предпочтительном варианте ланреотид присутствует в концентрации от 42 до 46 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Композиция в соответствии с данным изобретением содержит соразтворитель, который позволяет получить требуемый критерий способности проходить через иглу при введении препарата для фармацевтических композиций. Соразтворитель, применяемый в композиции в соответствии с данным изобретением, является водорастворимым. Более того, растворимость в водорастворимом соразтворителе ланреотида или его солей, применяемых в соответствии с данным изобретением, равна или выше 8% (мас./об.) при комнатной температуре. Для сравнения, растворимость ацетата ланреотида менее 4% в воде, водной уксусной кислоте (в концентрации 0,1 или 1 моль/мл), водном NaCl (0,9%) или полисорбате (0,01%).

Соразтворитель может быть выбран из низкомолекулярных водорастворимых полимеров, таких как

поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ) или их смесь и, в частности, из ПЭГ 600, ПЭГ 500-ДМЭ (диметилловый эфир), ПЭГ 500, ПЭГ 400, ПЭГ 300, ПЭГ 200 или их смеси.

Сорастворителем может быть, предпочтительно, апротонный растворитель. Протонный растворитель, применяемый в соответствии с данным изобретением, не вызывает значительное изменение или не способен изменять значение pH в интервале pH от 4 до 8. Такой апротонный растворитель может быть выбран из N-метил-2-пирролидона (NMP), N-этил-2-пирролидона (NEP), гликофуrolа, полиэтиленгликоля, этанола, бензилового спирта и их смесей.

В предпочтительном варианте водорастворимый сорастворитель выбирают из низкомолекулярных водорастворимых полимеров и их смесей.

В предпочтительном варианте водорастворимым сорастворителем является апротонный растворитель.

В другом предпочтительном варианте сорастворитель выбирают из N-метил-2-пирролидона (NMP), пропиленгликоля, глицерина, низкомолекулярных полиэтиленгликолей (ПЭГ), гликофуrolа, этанола и их смеси и более предпочтительно, из NMP, низкомолекулярного ПЭГ, гликофуrolа и их смесей.

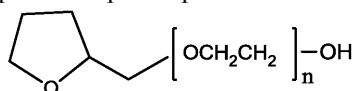
В предпочтительном варианте сорастворитель присутствует в концентрации от 10 до 25 мас.% и более предпочтительно от 15 до 22 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В более предпочтительном варианте сорастворителем является NMP. Предпочтительно, сорастворителем является NMP и он присутствует в концентрации от 15 до 20 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В другом варианте сорастворителем является низкомолекулярный ПЭГ. Предпочтительно, сорастворителем является низкомолекулярный ПЭГ и он присутствует в концентрации от 15 до 22 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В более предпочтительном варианте сорастворителем является гликофуrol. Предпочтительно, сорастворителем является гликофуrol и он присутствует в концентрации от 16 до 22 мас.% по отношению к общей массе композиции. Предпочтительно, сорастворителем является гликофуrol, и он присутствует в концентрации от 16 до 20 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В другом предпочтительном варианте сорастворителем является гликофуrol формулы (1)



где n является целым числом от 1 до 5, или их смесь. В соответствии с данным изобретением формула (1) охватывает рацемические и энантиомерные формы соединения.

В другом предпочтительном варианте сорастворителем является гликофуrol формулы (1), такой как определена выше, или его смесь, и он присутствует в концентрации от 16 до 20 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В другом предпочтительном варианте сорастворителем является гликофуrol формулы (1), такой как определена выше, или его смесь, где n равно целому числу от 1 до 2, и он присутствует в концентрации от 16 до 20 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Так как композиция предназначена для парентерального введения, pH композиции необходимо контролировать с точки зрения местного раздражающего действия и переносимости, и этот параметр также играет роль в растворимости активного вещества и свойствах замедленного выделения лекарственного продукта. Таким образом, pH композиции составляет от 4,0 до 7,5.

В предпочтительном варианте данного изобретения pH композиции составляет от 4,0 до 6,0 и, предпочтительно, от 4,8 до 5,4.

Для достижения pH от 4,0 до 7,5 в зависимости от формы ланреотида и формы соли, в частности, может быть необходим модификатор pH.

В другом варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит необязательный pH модификатор.

В предпочтительном варианте данное изобретение включает фармацевтическую композицию для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, где указанная композиция состоит в основном из или состоит из

- ланреотида в качестве активного ингредиента,
 - водорастворимого сорастворителя,
 - необязательного pH модификатора, и
 - воды,
- где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5.

В более предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит необязательный pH модификатор, где pH варьируется от 4,0 до 6,0.

Другим объектом данного изобретения является фармацевтическая композиция для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, где указанная композиция состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,
водорастворимого сорастворителя,
необязательного pH модификатора, и
воды (для инъекций),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В предпочтительном варианте данное изобретение включает фармацевтическую композицию для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, где указанная композиция состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,
водорастворимого апротонного сорастворителя,
необязательного pH модификатора, и
воды,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и, предпочтительно, от 4,0 до 6,0. pH модификатор может быть выбран из, например, уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, стеариновой кислоты и палмовой кислоты. Если он применяется, pH модификатор может отличаться от водорастворимого сорастворителя.

В другом варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит pH модификатор. В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит pH модификатор, и указанный pH модификатор отличается от сорастворителя.

В другом варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,
водорастворимого сорастворителя,
pH модификатора, и
воды (для инъекций),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В предпочтительном варианте данное изобретение включает фармацевтическую композицию для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, где указанная композиция состоит в основном из, или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,
водорастворимого апротонного сорастворителя,
pH модификатора, и
воды,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и, предпочтительно, от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев и состоит в основном из или состоит из

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
от 10 до 25% водорастворимого апротонного сорастворителя,
pH модификатора, и
воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5 и, предпочтительно, от 4,0 до 6,0.

В другом варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,
водорастворимого сорастворителя,
pH модификатора, и
воды (для инъекций),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и pH модификатор отличается от водорастворимого сорастворителя.

Предпочтительно, pH модификатор добавляют для получения целевого значения pH от 4,0 до 7,5, предпочтительно, от 4,0 до 6,0 и, более предпочтительно, от 4,8 до 5,4.

В другом предпочтительном варианте, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев и состоит в основном из или состоит из

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
от 10 до 25% водорастворимого апротонного сорастворителя,
pH модификатора, и
воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и, предпочтительно, от 4,0 до 6,0, и pH модификатор

отличается от водорастворимого сорастворителя. В предпочтительном варианте данного изобретения pH модификатор присутствует, и его выбирают из уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, стеариновой кислоты и палмовой кислоты, и, предпочтительно, является уксусной кислотой.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит какой-либо неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер или их смесь. Это означает, что содержание какого-либо неводорастворимого, биосовместимого и/или биоразлагаемого (со)полимера в композиции менее 0,1 мас. % (мас./мас.).

Классическим и хорошо известным способом получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением активного фармацевтического ингредиента после введения является применение биосовместимых (со)полимеров, таких как полилактиды (ПЛА), полигликолиды (ПЛГ), полилактил-со-гликолиды (ПЛГА), полиалкилцианоакрилаты, поли-ε-капролактоны и любые (со)полимерные агенты, полученные сочетанием или модификацией этих биорастворимых (со)полимеров. Такие (со)полимеры, которые не являются водорастворимыми, образуют биоразлагаемую матрицу микрочастиц или твердые имплантаты, которые прогрессирующе разрушаются при введении в тело.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,

водорастворимого сорастворителя,

необязательного pH модификатора, и

воды,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5,

и, более предпочтительно, состоит в основном из или состоит из

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,

от 10 до 25% водорастворимого апротонного сорастворителя,

необязательного pH модификатора, и

воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5 и, предпочтительно, от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,

водорастворимого сорастворителя,

pH модификатора, и

воды,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5 и pH модификатор отличается от водорастворимого сорастворителя, и

более предпочтительно, состоит в основном из или состоит из

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,

от 10 до 25% водорастворимого апротонного сорастворителя,

pH модификатора, и

воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5 и, предпочтительно, от 4,0 до 6,0 и pH модификатор отличается от водорастворимого сорастворителя.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,

водорастворимого сорастворителя,

pH модификатора, и

воды,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5,

и более предпочтительно состоит в основном из или состоит из

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,

от 10 до 25% водорастворимого апротонного сорастворителя,

pH модификатора, и

воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5 и, предпочтительно, от 4,0 до 6,0.

Композиция в соответствии с данным изобретением также может содержать другие добавки, обычно применяемые в таких фармацевтических композициях, такие как, например, стабилизаторы, антиоксиданты или поверхностно-активные вещества.

Стабилизаторы или поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из жирных кислот и их солей, простых полиоксиэфиров, полоксамеров, многоатомных спиртов, таких как трегалоза, манит, сахароза и декстроза, полисорбатов, полиоксиэтиленовых эфиров жирной кислоты и их смесей.

Антиоксиданты могут быть выбраны из аминокислот, таких как метионин, гистидин, триптофан; полиаминокислот, таких как глутатион; хелатирующих агентов, таких эдетат натрия (ЭДТК) и лимонная кислота; метабисульфита натрия; бутилгидрокситолуола (БГТ); бутилгидроксианизола; аскорбиновой кислоты; и их смесей. Предпочтительно, антиоксидант выбирают из аминокислот, полиаминокислот и их смесей и, более предпочтительно, из метионина, гистидина, триптофана и глутатиона.

Если он присутствует, массовое количество (мас./мас.) этих добавок меньше 5,0% от фармацевтической композиции, и предпочтительно, меньше 1,0%.

В предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит добавки, выбранные из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей в количестве менее 5,0% (мас./мас.) от фармацевтической композиции и, предпочтительно, менее 1,0%.

В предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит антиоксидант в количестве менее 5,0% (мас./мас.) от фармацевтической композиции и, предпочтительно, менее 1,0%.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит антиоксидант, выбранный из аминокислот, полиаминокислот и их смесей, в количестве менее 5,0% (мас./мас.) от фармацевтической композиции и, предпочтительно, менее 1,0%.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением содержит антиоксидант, выбранный из метионина, гистидина, триптофана и глутатиона, и их смесей в количестве менее 5,0% (мас./мас.) от фармацевтической композиции и, предпочтительно, менее 1,0%.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, и состоит из

- от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
- от 10 до 25% водорастворимого апротонного соразтворителя,
- pH модификатора,
- от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и
- воды (достаточное количество до 100%), где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, и состоит из

- от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
- от 10 до 25% водорастворимого апротонного соразтворителя,
- pH модификатора,
- от 0 до 1% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и
- воды (достаточное количество до 100%), где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев и состоит из

- от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
- от 10 до 25% водорастворимого соразтворителя,
- pH модификатора,
- от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и
- воды (достаточное количество до 100%),
- где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и pH модификатор отличается от водорастворимого соразтворителя.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, и состоит из

- от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
- от 10 до 25% водорастворимого соразтворителя,
- pH модификатора,
- от 0 до 1% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

воды (достаточное количество до 100%),
 где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0, и pH модификатор отличается от водорастворимого сорастворителя.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев и состоит из

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
 от 10 до 25% водорастворимого сорастворителя, выбранного из NMP, низкомолекулярного ПЭГ, гликофуrolа и их смесей,
 pH модификатора, выбранного из уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, стеариновой кислоты и палмовой кислоты,
 от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

воды (достаточное количество до 100%), где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, и состоит из

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
 от 10 до 25% водорастворимого сорастворителя, выбранного из NMP, низкомолекулярного ПЭГ, гликофуrolа и их смесей,
 pH модификатора, выбранного из уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, стеариновой кислоты и палмовой кислоты,
 от 0 до 1% антиоксиданта, выбранного из метионина, гистидина, триптофана, глутатиона, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты, эдетата натрия, метабисульфита натрия, бутилгидрокситолуола, бутилгидроксанизола и их смесей, и

воды (достаточное количество до 100%), где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,
 уксусной кислоты в качестве pH модификатора,
 гликофуrolа в качестве водорастворимого сорастворителя, и
 воды для инъекций,
 где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в качестве активного ингредиента,
 уксусной кислоты в качестве pH модификатора,
 гликофуrolа в качестве водорастворимого сорастворителя, и
 воды для инъекций,
 где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0 и ланреотид имеет форму ацетата, и более предпочтительно, состоит в основном из, или состоит из

от 40 до 50% (мас./мас.) ланреотида,
 от 16 до 22% (мас./мас.) гликофуrolа, и
 достаточного количества до 100% воды для инъекций.

В конкретном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер и состоит в основном из или состоит из

от 42 до 48% (мас./мас.) ланреотида,
 от 16 до 22% (мас./мас.) гликофуrolа,
 от 5 до 7% (мас./мас.) уксусной кислоты, и
 достаточного количества до 100% воды для инъекций,
 где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4 и ланреотид имеет форму ацетата.

В конкретном варианте, фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер и состоит в основном из, или состоит из

от 42 до 46% (мас./мас.) ланреотида,
 от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа,
 уксусную кислоту, и
 достаточного количества до 100% воды для инъекций,
 где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4, ланреотид имеет форму ацетата и гликофуrol имеет

формулу (1), такую как определена выше, или их смесь.

В другом конкретном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер и состоит в основном из или состоит из

от 42 до 46% (мас./мас.) ланреотида,
от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа,
уксусную кислоту, и
достаточного количества до 100% воды для инъекций,

где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4, ланреотид имеет форму ацетата и гликофуrol имеет формулу (1), такую как определена выше, где n является целым числом от 1 до 2 или их смеси.

В случае, когда ланреотид имеет форму ацетата и уксусную кислоту применяют в качестве pH модификатора, может быть измерено содержание ацетата в композиции, поступающее из ланреотида в форме соли и из уксусной кислоты.

Если ланреотид имеет форму ацетата, уксусная кислота в качестве pH модификатора может быть добавлена таким образом, что концентрация содержания ацетата в композиции варьируется от 2 до 10 мас.% и, предпочтительно, от 6 до 10 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В другом варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер, и состоит в основном из, или состоит из

ланреотида в форме ацетата,
уксусной кислоты в качестве pH модификатора,
гликофуrolа в качестве водорастворимого сорастворителя, и
воды для инъекций,

где содержание ацетата в композиции составляет от 2 до 10 мас.% и, предпочтительно, от 6 до 10 мас.% и, более предпочтительно

от 42 до 48% (мас./мас.) ланреотида,
от 16 до 22% (мас./мас.) гликофуrolа,
уксусной кислоты, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций, где pH композиции составляет от 4,8 до 5,4, и содержание ацетата в композиции варьируется от 6 до 10 мас.%.

В другом варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер и состоит в основном из или состоит из

ланреотида в форме ацетата,
уксусной кислоты в качестве pH модификатора,
гликофуrolа в качестве водорастворимого сорастворителя, и
воды для инъекций,

где содержание ацетата в композиции варьируется от 2 до 10 мас.% и, предпочтительно, от 6 до 10 мас.%, и гликофуrol имеет формулу (1) или их смесь и, более предпочтительно, состоит в основном из или состоит из

от 42 до 48% (мас./мас.) ланреотида,
от 16 до 22% (мас./мас.) гликофуrolа,
уксусной кислоты, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций, где pH композиции составляет от 4,8 до 5,4, содержание ацетата в композиции варьируется от 6 до 10 мас.% и гликофуrol имеет формулу (1) или их смесь, где n является целым числом от 1 до 2.

В другом конкретном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением не содержит неводорастворимый, биосовместимый и/или биоразлагаемый (co)полимер и содержит ланреотид в форме ацетата,

уксусную кислоту в качестве pH модификатора,
гликофуrol в качестве водорастворимого сорастворителя,
добавку, выбранную из стабилизаторов, антиоксидантов и поверхностно-активных веществ, и
воду для инъекций,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и ланреотид имеет форму ацетата.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, включающая

от 35 до 55% ланреотида в качестве активного ингредиента,
от 10 до 25% водорастворимого сорастворителя,
pH модификатор, и

воду (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, более предпочтительно, от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, включающая

от 42 до 46% ланреотида в качестве активного ингредиента,

от 16 до 20% гликофуrolа формулы (1), такой как определена выше, или его смеси,

уксусную кислоту в качестве рН модификатора,

от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

воду (достаточное количество до 100%), где рН композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, включающая

от 42 до 46% лантреотида в качестве активного ингредиента, в форме ацетата,

от 16 до 20% гликофуrolа формулы (1), такой как указана выше, где n является целым числом от 1 до 2 или его смеси,

уксусную кислоту в качестве рН модификатора,

от 0 до 1% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

воду (достаточное количество до 100%), где рН композиции варьируется от 4,8 до 5,4.

В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, включающая

от 42 до 46% лантреотида в качестве активного ингредиента, в форме ацетата,

от 16 до 20% гликофуrolа формулы (1), такой как указана выше, где n является целым числом от 1 до 2, или его смеси,

уксусную кислоту в качестве рН модификатора,

от 0 до 1% антиоксиданта, выбранного из метионина, гистидина, триптофана, глутатиона, аскорбиновой кислоты, эдетата натрия, лимонной кислоты, метабисульфита натрия, бутилгидрокситолуола (БГТ), бутилгидроксианизола и их смесей, и

воду (достаточное количество до 100%), где рН композиции варьируется от 4,8 до 5,4.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением является полутвердой композицией. Полутвердая композиция может впрыскиваться с применением стандартного устройства для инъекций, такого как шприц, соединенный с иглой. Вязкость и другие характеристики физического состояния может быть оценена как способность проходить через иглу при введении препарата при оценке стадии введения. Способность проходить через иглу при введении препарата может быть определена при проведении смоделированного испытания на пригодность для инъекционного введения и согласно различным физическим методам. Способность проходить через иглу при введении препарата может быть записана как эффективность инъекции или сила ввода шприцем (СВШ).

СВШ может быть определена с применением динамометра (L1000R, Lloyd Instruments Ltd.), оборудованного калиброванной кюветой (NLC 100N, Lloyd Instruments Ltd.). Фармацевтическую композицию, кондиционированную в шприце диаметром 4,5 мм, соединенном с иглой длиной 20 мм и ВД 1,2 мм, тестируют способность проходить через иглу при введении препарата во время смоделированного опорожнения со скоростью 100-200 мм/мин, записывая силу, применяемую инструментом к плунжеру и его перемещение. Смоделированную инъекцию делают вертикально в воздух. Максимальную силу инъекции (в Н) получают из данных, собранных во время опорожнения.

В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением демонстрирует способность проходить через иглу при введении препарата, определенную СВШ, от 5 до 50 Н при тестировании описанным выше способом при дозе вплоть до 500 мг ланреотида. Предпочтительно, СВШ фармацевтической композиции варьируется от 10 до 35 Н.

Фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением вводят парентеральным путем. В предпочтительном варианте композицию в соответствии с данным изобретением вводят подкожной, внутримышечной или глубокой подкожной инъекцией.

Для подкожного метода и глубокого подкожного в частности который является предпочтительным, один объем инъекции предпочтительно составляет не более 2, или 1,9, или 1,8, или 1,7, или 1,6, или 1,5, или 1,4, или 1,3, или 1,2, или 1,1, или 1 мл. Для загрузки вплоть до 500 мг ланреотида в такой объем должны быть определены специфические композиции, так как свойства контролируемого выделения должны быть объединены с высокой концентрацией активного ингредиента и приемлемой способностью проходить через иглу при введении препарата. Такая ситуация является сложной задачей, так как значительная доля определенных наполнителей обычно требуется для получения свойств замедленного выделения, и это количество занимает объем для добавления активного ингредиента.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением позволяет замедленно выделять ланреотид человеку в течение по меньшей мере 2 месяцев. Такое высвобождение получают без ка-

кой-либо (со)полимерной матрицы в композиции, в частности без каких-либо неводорастворимых, биосовместимых и/или биоразлагаемых (со)полимерных агентов, обычно применяемых в композициях с замедленным выделением, таких как полилактиды (ПЛА), полигликолиды (ПЛГ), полилактид-со-гликолиды (ПЛГА), полиалкилцианоакрилаты, поли-ε-капролактоны и любые (со)полимерные агенты, полученные сочетанием или модификацией этих биосовместимых (со)полимеров.

В предпочтительном варианте замедленное высвобождение ланреотида происходит в течение по меньшей мере от 2 до 6 месяцев у человека.

В предпочтительном варианте замедленное высвобождение ланреотида происходит в течение по меньшей мере 2 месяцев у человека.

В предпочтительном варианте замедленное высвобождение ланреотида происходит в течение по меньшей мере 3 месяцев у человека.

Композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает замедленное высвобождение в течение меньшей мере 63, 70, 77, 84 или 90 и, предпочтительно, 91 дня.

В предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает замедленное высвобождение в течение по меньшей мере 63 дней. В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает замедленное высвобождение в течение по меньшей мере 70 дней. В другом предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает замедленное высвобождение в течение по меньшей мере 77 дней. В более предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает замедленное высвобождение в течение по меньшей мере 84 дней. В другом более предпочтительном варианте композиция в соответствии с данным изобретением обеспечивает замедленное высвобождение в течение по меньшей мере 91 дня.

Ланреотид является продаваемым на рынке аналогом соматостатина. Он показан при лечении акромегалии из-за гипофизарных и не гипофизарных опухолей, приводящих к повышению секреции гормона роста, управлении симптомами, вызванными нейроэндокринными опухолями (НЭО), в частности карциноидных опухолей и ВИПом, и при лечении тиротрофической аденомы.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может применяться при лечении акромегалии из-за гипофизарных и не гипофизарных опухолей, приводящих к повышению секреции гормона роста, управлении симптомами, вызванными нейроэндокринными опухолями (НЭО), в частности карциноидных опухолей и ВИПом, и при лечении тиротрофической аденомы. В предпочтительном варианте фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением применяют при лечении акромегалии или НЭО. НЭО, например, может быть выбрана из функционирующих и не функционирующих гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей.

Поэтому данное изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего акромегалией, введением терапевтически активного количества фармацевтической композиции, описанной в любом из представленных выше вариантов.

В одном варианте фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением вводят или впрыскивают, или получают для введения или впрыскивания пациенту, нуждающемуся в таковом, не чаще чем каждые 8 недель или, предпочтительно, каждые 9, или 10, или 11, или 12, или 13, или 14, или 15, или 16 недель. Предпочтительно, ее вводят или впрыскивают каждые 13 недель.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением вводят или готовят для введения в виде однократной инъекции.

Предпочтительно, способ включает введение фармацевтической композиции по меньшей мере один раз каждые 9, или 10, или 12, или 13, или 14, или 15, или 16 недель. Более предпочтительно, способ включает введение фармацевтической композиции по меньшей мере один раз каждые 13 недель.

В другом варианте фармацевтическую композицию вводят одной инъекцией. Предпочтительно, ее вводят внутримышечно, подкожно или глубоко подкожно.

В еще одном варианте фармацевтическую композицию вводят в дозе 60, 90, 120, или 240, или 360 мг активного фармацевтического ингредиента, т.е. ланреотида. Предпочтительно, фармацевтическую композицию вводят в дозе 120, 240 или 360 мг ланреотида.

Изобретение также относится к способу лечения или профилактики пациента, имеющего нейроэндокринную опухоль (НЭО), введением терапевтически активного количества фармацевтической композиции, описанной в любом из представленных выше вариантов. Предпочтительно, лечат или предотвращают симптомы, вызванные нейроэндокринными опухолями (НЭО). В одном варианте эти симптомы выбирают из гиперемии, диареи и аномальных судорог.

Изобретение также относится к способу лечения или профилактики пациента, страдающего тиротрофической аденомой, введением терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в любом из указанных выше вариантов.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции по любому из описанных выше вариантов для применения в медицине. В одном варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для применения для лечения или профилактики акромегалии. В другом варианте фармацевтическая композиция предназначена для лечения или профилактики нейроэн-

докринной опухоли (НЭО). НЭО, например, может быть выбрана из функционирующих или не функционирующих гастроэнтероинтестинальных нейроэндокринных опухолей.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция предназначена для применения для лечения или управления симптомами НЭО, такими как симптом, выбранный из гиперемии, диареи и боли в животе. В другом варианте фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением предназначена для лечения или профилактики тиротрофической аденомы. В предпочтительном варианте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, такой как определена выше, для применения в лечении акромегалии из-за гипофизарных и не гипофизарных опухолей, приводящих к повышению секреции гормона роста, где указанная композиция состоит из

от 35 до 55% лантреотида в качестве активного ингредиента,

от 10 до 25% водорастворимого соразтворителя,

pH модификатора,

от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и pH модификатор отличается от водорастворимого соразтворителя.

В предпочтительном варианте данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, такой как определена выше, для применения для управления симптомами, вызванными нейроэндокринными опухолями (НЭО), где указанная композиция состоит из

от 35 до 55% лантреотида в качестве активного ингредиента,

от 10 до 25% водорастворимого соразтворителя,

pH модификатора,

от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5, и pH модификатор отличается от водорастворимого соразтворителя.

В предпочтительном варианте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, такой как определена выше, для применения в лечении акромегалии из-за гипофизарных и не гипофизарных опухолей, приводящих к повышению секреции гормона роста, где указанная композиция состоит из

от 42 до 46% (мас./мас.) лантреотида,

от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа формулы (1), такой как определена выше,

уксусной кислоты,

от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций, где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В предпочтительном варианте данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, такой как определена выше, для применения для управления симптомами, вызванными нейроэндокринными опухолями (НЭО), где указанная композиция состоит из

от 42 до 46% (мас./мас.) лантреотида,

от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа формулы (1), такой как определена выше,

уксусной кислоты,

от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В предпочтительном варианте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, такой как определена выше, для применения в лечении акромегалии из-за гипофизарных и не гипофизарных опухолей, приводящих к повышению секреции гормона роста, где указанная композиция состоит из

от 42 до 46% (мас./мас.) лантреотида,

от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа формулы (1), такой как определена выше, и n является целым числом от 1 до 2,

уксусной кислоты,

от 0 до 1% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций,

где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4, и лантреотид имеет форму ацетата.

В предпочтительном варианте данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, такой как определена выше, для применения для управления симптомами, вызванными нейроэндокринными опухолями (НЭО), где указанная композиция состоит из

от 42 до 46% (мас./мас.) лантреотида,

от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrola формулы (1), такой как определена выше, и n является целым числом от 1 до 2,

уксусной кислоты,

от 0 до 1% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций, где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0, где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4, и ланреотид имеет форму ацетата.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением дает после первой недели применения выделения фармакокинетический профиль с очень постоянной и воспроизводимой скоростью абсорбции и определенный отрицательный наклон, который дает подходящие сценарии при повторяющихся введениях, применяемых при хроническом и долговременном лечении. Этот определенный шаблон фармакокинетических профилей в течение нескольких недель (фиг. 1), где уровни ланреотида в плазме уверенно снижаются, может применяться для покрытия различной длительности лечения для пациентов с различными терапевтическими окнами. Такое модулирование длительности может быть получено с помощью одной фармацевтической композиции в определенной и уникальной дозе (фиг. 2).

Определенный фармакокинетический профиль обычно получают от 2 недель до 6 месяцев и, более предпочтительно, от 1 до 4 месяцев. Это позволяет определить новое персонализированное лечение для пациентов и показаний, таких как акромегалия и НЭО.

Более того, данное изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции для парентерального применения как описано выше.

Предпочтительно, изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, такой как описана выше, где указанный способ включает следующие стадии:

получение смеси сорастворителя, включающей pH модификатор и другие добавки при необходимости,

введение активного ингредиента в подходящий контейнер,

гидрирование активного ингредиента и гомогенизация композиции с помощью смешивания при температуре от 5 до 70°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Предпочтительно, данное изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции для парентерального введения, такой как описано выше, где указанный способ включает следующие стадии:

получение смеси сорастворителя, включающей pH модификатор и другие добавки, при необходимости, и введение смеси в шприц или шприцеподобный контейнер,

введение активного ингредиента во второй шприц или шприцеподобный контейнер,

соединение 2 шприцев или шприцеподобных контейнеров двухсторонним коннектором,

гидрирование активного ингредиента и гомогенизация композиции перемешиванием между 2 контейнерами и через коннектор при температуре от 5 до 70°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Предпочтительно, данное изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции для парентерального введения, такой как описано выше, где указанный способ включает следующие стадии:

получение смеси сорастворителя, включающей pH модификатор и другие добавки, при необходимости, и введение смеси в шприц или шприцеподобный контейнер,

введение активного ингредиента во второй шприц или шприцеподобный контейнер,

соединение 2 шприцев или шприцеподобных контейнеров трехсторонним коннектором, оборудованным двухсторонним клапаном,

удаление воздуха из системы подходящим способом, например с помощью вакуума в свободном порте коннектора,

гидрирование активного ингредиента и гомогенизация композиции перемешиванием между 2 контейнерами и через коннектор при температуре от 5 до 70°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Кроме того, весь процесс получения может контролироваться с применением критических параметров процесса, таких как температура, давление, количество циклов и соотношение диаметров шприца к клапану, с применением оборудования, известного специалисту в данной области техники.

Альтернативно, получение фармацевтической композиции, такой как описана выше, может проводиться "для немедленного применения", т.е. перед введением.

В предпочтительном варианте получение фармацевтической композиции, таких как описаны выше, проводят "для немедленного применения", т.е. перед введением смешиванием между

предварительно заполненным шприцем, содержащим подходящую дозу активного ингредиента, и

шприцем, содержащим смесь сорастворителя, необязательный pH модификатор и другие добавки, при необходимости (применяемые в качестве носителя для восстановления).

В другом варианте данного изобретения активный ингредиент может быть предварительно обработан, например, сушкой вымораживанием, сушкой, измельчением, гранулированием, прессованием, просеиванием, перед получением фармацевтической композиции.

Любая методика стерилизации, такая как гамма-облучение, облучение электронным пучком, паром

или стерильной фильтрацией, для части процесса может применяться для получения стерильной фармацевтической композиции.

В другом варианте изобретения получение фармацевтической композиции проводят в асептических условиях.

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может быть доступна в виде предварительно заполненной и готовой к использованию форме. Она также может быть в виде готовой к восстановлению форме, где высушенный вымораживанием продукт, содержащий активный ингредиент, может быть непосредственно перед применением восстановлен смесью сорастворителей, необязательного pH модификатора и других добавок, при необходимости, в качестве растворителя для восстановления.

В другом варианте фармацевтическая композиция может быть упакована в предварительно заполненный шприц.

В предпочтительном варианте изобретение также относится к предварительно заполненному шприцу, где указанный шприц содержит фармацевтическую композицию, такую как определена выше, для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев и состоящую из

от 35 до 55% лантреотида в качестве активного ингредиента,

от 10 до 25% водорастворимого сорастворителя,

pH модификатора,

от 0 до 5% добавок или их смеси, выбранных из стабилизаторов, антиоксидантов и поверхностно-активных веществ, и

воды (достаточное количество до 100%),

где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5 и pH модификатор отличается от водорастворимого сорастворителя.

В другом предпочтительном варианте, данное изобретение также относится к предварительно заполненному шприцу, где указанный шприц содержит фармацевтическую композицию, такую как определена выше, для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, и состоящую из

от 42 до 46% (мас./мас.) лантреотида,

от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа формулы (1), такого как определен выше,

уксусной кислоты,

от 0 до 5% добавок, выбранных из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций, где pH композиции варьируется от 4,0 до 6,0.

В другом предпочтительном варианте данное изобретение также относится к предварительно заполненному шприцу, где указанный шприц содержит фармацевтическую композицию, такую как определена выше, для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев и состоящей из

от 42 до 46% (мас./мас.) лантреотида,

от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа формулы (1), такого как определен выше, и n является целым числом от 1 до 2,

уксусной кислоты,

от 0 до 1% добавок, выбранных из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

достаточного количества до 100% воды для инъекций,

где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4, и лантреотид имеет форму ацетата.

В предпочтительном варианте высушенный вымораживанием продукт и растворитель для восстановления упакованы в шприцы, которые могут быть соединены и применяются в качестве смешивающего устройства для облегчения процесса восстановления и конечного введения восстановленной композиции.

Другим объектом данного изобретения является фармацевтическая композиция для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, включающая, состоящая практически из или состоящая из

в качестве активного ингредиента, водорастворимого пептида или любой его фармацевтически приемлемой соли,

гликофуrolа в качестве сорастворителя,

необязательного pH модификатора, и

воды,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 8.

Подходящие пептиды, которые могут применяться в соответствии с данным изобретением, включают гормон роста (ГР), пептид, высвобождающий гормон роста (ПВГР), фактор, высвобождающий гормон роста (ФВГР), фактор роста эпидермиса, интерферон, инсулин, соматостатин, бомбезин, кальцитонин, пептид, кодируемый геном кальцитонина (ПКГК), амилин, гормон околощитовидной железы (ПТГ), паратиреоидный гормон-родственный пептид (ПТГрп), гастрин, высвобождающий гастрин пептид (ВГП), стимулирующий меланоцит гормон (СМГ), адренкортикотропный гормон (АКТГ), лютеинизи-

рующий гормон (ЛГ), гормон, высвобождающий лютеинизирующий гормон (ГВЛГ), цитокиназы, сорбин, холецистокинин (ХЦК), глюкагон, глюкагоноподобный пептид (ГЛП), гастрин, энкефалин, нейромедин, эндотелин, вещество Р, нейропептид Y (NPY), пептид YY (PYY), вазоактивный кишечный пептид (ВКП), гипофизарный активирующий аденилатциклазу полипептид (ГААП), брадикинин, гормон, высвобождающий тиреотропин (ГВТ), тропин бета-клеток (фрагмент АКТГ) или биологически активные аналоги любого из вышеперечисленных.

Термины "биологически активный аналог" и "аналог" применяют взаимозаменяемо для описания природных, рекомбинантных и синтетических пептидов или производных или фрагментов таких пептидов, которые демонстрируют такое же агонистическое или антагонистическое действие на немодифицированные или природные пептиды, включая, например, такие, в которых один или более природных остатков аминокислот были исключены, замещены или модифицированы, или N- или C-концевые группы были структурно модифицированы. Агонистическое или антагонистическое действие пептида на его лиганд или рецептор может быть измерено, например, в *in vitro* или *in vivo* исследованиях, таких как клеточные анализы или экспериментальные животные модели, адаптированные к конкретному пептиду. Такие анализы хорошо известны специалистам в данной области техники.

Предпочтительные соли водорастворимого пептида в соответствии с данным изобретением включают соли гормона роста (ГР), пептида, высвобождающего гормон роста (ПВГР), фактора, высвобождающего гормон роста (ФВГР), инсулина, соматостатина, гормона околощитовидной железы (ПТГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (ГВЛГ) или гонадолиберина (GnRH), глюкагоноподобного пептида (ГЛП) или биологически активных аналогов любого из вышеперечисленных. В более предпочтительном варианте соли водорастворимого пептида в соответствии с данным изобретением включают соли гормона роста (ГР), соматостатина, аденокортикотропного гормона (АКТГ), гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (ГВЛГ), глюкагоноподобного пептида (ГЛП) или биологически активных аналогов любого из вышеперечисленных.

В другом предпочтительном варианте активным ингредиентом является аналог соматостатина, выбранный из ланреотида, октреотида, пазиреотида или любой их фармацевтически приемлемой соли.

В другом предпочтительном варианте активным ингредиентом является LH-RH аналог, выбранный из аворелина, бусерелина, деслорелина, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, лейпрорелина, лутрелина, нафарелина, пифарелина, трипторелина, абареликса, цетрореликса, дегареликса, детиреликса, ганиреликса, итуреликса, озареликса, празареликса, рамореликса, тевереликса или любой фармацевтически приемлемой соли, и более предпочтительно, из бусерелина, гозерелина, лейпрорелина, нафарелина, трипторелина или любой его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтически приемлемые соли, которые могут применяться для пептидов в соответствии с данным изобретением, включают, предпочтительно, фармацевтически приемлемые соли органических кислот, таких как уксусная, фенилуксусная, молочная, яблочная, аскорбиновая, палмовая, янтарная, бензойная, метансульфоновая или толуолсульфоновая кислоты, или фармацевтически приемлемые соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная или фосфорная кислоты.

В соответствии с данным изобретением указанные фармацевтические композиции предпочтительно применяют в качестве лекарственного средства или применяют в способе лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таковом лечении.

Другим объектом данного изобретения является фармацевтическая композиция для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, включающая, состоящая практически из или состоящая из

в качестве активного ингредиента водорастворимого пептида, выбранного из ланреотида, октреотида, пазиреотида, бусерелина, гозерелина, лейпрорелина, нафарелина и трипторелина или любой его фармацевтически приемлемой соли,

гликофуrola в качестве сорастворителя,

необязательного рН модификатора, и

воды,

где рН композиции варьируется от 4,0 до 8,

и, предпочтительно, включающая, состоящая практически из или состоящая из

в качестве активного ингредиента водорастворимого пептида, выбранного из ланреотида, октреотида, пазиреотида, бусерелина, гозерелина, лейпрорелина, нафарелина и трипторелина, или любой его фармацевтически приемлемой соли,

гликофуrola в качестве сорастворителя,

рН модификатора, и

воды.

Предпочтительно, пептид или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации от 20 до 60, предпочтительно от 35 до 55 мас.% и, более предпочтительно, от 40 до 50 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В предпочтительном варианте гликофуrol присутствует в концентрации от 10 до 35 мас.% и более предпочтительно от 10 до 25 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В соответствии с данным изобретением такие фармацевтические композиции, предпочтительно, применяют в качестве лекарственного средства или в способе лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении.

Другим объектом данного изобретения является фармацевтическая композиция для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение по меньшей мере 2 месяцев, включающая, состоящая практически из или состоящая из

в качестве активного ингредиента водорастворимого пептида, выбранного из ланреотида, октреотида, пазиреотида, бузерелина, госсерелина, лейпрорелина, нафарелина и трипторелина или любой его фармацевтически приемлемой соли, присутствующего в концентрации от 20 до 60 мас.%, по отношению к общей массе композиции,

гликофуrolа в качестве сорастворителя, присутствующего в концентрации от 10 до 35 мас.% по отношению к общей массе композиции,

pH модификатора, и

воды,

где pH композиции варьируется от 4,0 до 8.

В соответствии с данным изобретением такие фармацевтические композиции предпочтительно применяют в качестве лекарственного средства или применяют в способе лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таковом лечении.

Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые в данном описании, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области, связанной с данным изобретением.

Представленные ниже примеры иллюстрируют описанные выше методики и не должны считаться ограничивающими объем данного изобретения.

Экспериментальная часть.

1. Способ получения.

Пример 1a.

Различные партии получают с применением ацетата ланреотида в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Требуемое количество ацетата ланреотида гидрируют и гомогенизируют с соответствующей смесью воды для инъекций (ВДИ)/NMP/уксусной кислоты в подходящем контейнере.

Содержание ацетата и воды в композиции корректируют с учетом наличия АФИ, который также содержит эти два компонента.

После получения гомогенной среды различные композиции делят на аликвоты в шприцах, подходящих для предварительно наполненных продуктов и, предпочтительно, совместимых с конечной стерилизацией с применением гамма-облучения.

Часть индивидуальных доз, полученных в конце стадии заполнения, стерилизуют гамма-облучением (доза > 25 кГр).

Таким образом, получают несколько композиций в соответствии с данным изобретением. Информация, относящаяся к этим примерам, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Партия	Содержание % (масс./масс.)			
	Ланреотид	Ацетат	NMP	ВДИ
B1	46,7	до 7,5	16,9	до 100
B2	47,1	до 7,5	16,9	до 100
B3	41,8	до 6,5	17,0	до 100
B4	38,1	до 6,1	17,4	до 100
B5	44,6	до 6,2	16,4	до 100
B6	50,8	до 6,3	15,6	до 100
B7	39,8	до 5,0	17,4	до 100
B8	47,2	до 6,3	21,8	до 100
B9	49,6	до 7,7	15,6	до 100
B10	47,6	до 7,7	21,8	до 100
B11	38,9	до 6,2	12,5	до 100
B12	47,8	до 7,4	14,9	до 100
B13	46,9	до 7,4	18,9	до 100
B14	43,6	до 6,8	17,0	до 100
B15	39,6	до 6,2	15,0	до 100
B16	39,8	до 6,2	19,1	до 100

Пример 1b.

Фармацевтические композиции с получением системы двойных шприцев получают следующим образом:

1,966 г смеси ВДИ:NMP [60:40] об./об. вводят в 5 мл пластиковый шприц.

3,033 г ацетата ланреотида вводят в 20 мл пластиковый шприц, оборудованный двухсторонним коннектором. Шприц, содержащий жидкую смесь, соединяют со свободным портом коннектора для начала гидрирования активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят с помощью нажимно-вытяжного процесса перемешивания между 2 шприцами и через коннектор. После гидрирования активного ингредиента продукт хранят в 5 мл шприце и 20 мл шприц заменяют новым пустым 5 мл шприцем для конечной стадии процесса смешивания.

После гомогенизации композицию собирают в один из двух 5 мл шприцев и затем заполняют в 1 мл пластиковые шприцы, оборудованные иглой с внутренним диаметром (ВД) 1,2 мм и длиной 20 мм, с получением дозы ланреотида 240 мг. Иглу затем закрывают колпачком иглы.

Отдельные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1c.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом:

32,73 г ВДИ смешивают с 22,86 г NMP и 4,32 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 30,55 г смеси переносят в 250 мл шприц из нержавеющей стали.

38,06 г ацетата ланреотида вводят в 250 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, в количестве, ниже или равном 0,600 мбар, в течение 30 мин с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 250 мл шприцев и затем заполняют в 1,0 мл пластиковые шприцы, имеющие иглу с внутренним диаметром (ВД) 1,2 мм и длиной (Д) 20 мм с получением дозы ланреотида 360 мг. Шприцы затем закрывают колпачком для иглы.

Получают 57 индивидуальных доз по 360 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1d.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом:

78,82 г ВДИ смешивают с 51,12 г NMP и 8,88 г уксусной кислоты в стеклянном химическом стакане. 94,27 г смеси переносят в 750 мл шприцы из нержавеющей стали.

110,14 г ацетата ланреотида вводят в 750 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, в количестве, ниже или равном 0,600 мбар в течение 35 мин с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 750 мл шприцев и затем заполняют в 1,0 мл пластиковые шприцы, имеющие иглу с люэровским наконечником с внутренним диаметром (ВД) 1,2 мм и длиной (Д) 20 мм с получением дозы ланреотида 360 мг. Шприцы затем закрывают колпачком для иглы.

Получают 197 индивидуальных доз по 360 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1e.

Фармацевтическую композицию с применением предварительного смешивания и системы двойных шприцев получают следующим образом:

8,445 г смеси ВДИ:NMP [10:90] об./об. взвешивают в стеклянном химическом стакане и 29,50 г ацетата ланреотида взвешивают в другом стеклянном химическом стакане. 20 г ацетата ланреотида добавляют в растворитель при осторожном перемешивании шпателем. Затем 12,15 г смеси ВДИ:NMP [95:5] об./об. взвешивают в стеклянном химическом стакане и около 5 г ацетата ланреотида добавляют в предыдущий продукт и перемешивают шпателем. Затем остаток ацетата ланреотида (вплоть до 29,50 г) добавля-

ют при осторожном перемешивании шпателем и остаток смеси ВДИ:NMP [95:5] об./об. (вплоть до 12,15 г) добавляют и перемешивают шпателем. В среднем 1% применяют для взвешивания растворителей.

Этот гидрированный продукт переносят в 50 мл шприц из нержавеющей стали. Этот шприц соединяют с другим 50 мл шприцем из нержавеющей стали с помощью коннектора. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через коннектор.

После гомогенизации композицию собирают в один из двух 50 мл шприцев и затем разделяют на аликвоты в 1 мл пластиковые шприцы, оборудованные иглой с ВД 1,2 и Д 20 мм. Иглу закрывают колпачком иглы. Получают индивидуальные дозы ланреотида 240 мг.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1f.

Фармацевтические композиции, подходящие для восстановления непосредственно перед применением, получают следующим образом:

10,38 г ацетата ланреотида вводят в 150 мл шприц из нержавеющей стали. 24,63 г уксусной кислоты 0,2N вводят в другой 150 мл шприц из нержавеющей стали.

Шприц, содержащий активный ингредиент, оборудуют 2-сторонним клапаном и применяют вакуум в течение 30 мин с помощью насоса. Как только будет достигнут вакуум ниже или равный 0,600 мБар, шприц, содержащий 0,2N уксусную кислоту, подсоединяют к свободному порту клапана. Затем клапан открывают для соединения обоих шприцев и начинают гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через коннектор.

После гомогенизации композицию собирают в один из двух шприцев и затем разделяют на аликвоты в 2,5 мл пластиковые шприцы, подходящие для сушки вымораживанием и оборудованные люэровским наконечником.

Получают индивидуальные дозы 500 мг ланреотида.

Не закрытые колпачками шприцы сушат вымораживанием с получением твердой лепешки ланреотида в порошковой форме.

После сушки вымораживанием индивидуальные дозы закупоривают люэровским стопором и герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Параллельно получают носитель для восстановления: 6,40 г ВДИ смешивают с 3,60 г NMP в мерной колбе. Раствор затем разделяют на аликвоты в 3,0 мл пластиковые шприцы, совместимые со шприцами, применяемыми для высушенного вымораживанием продукта, с точки зрения возможности присоединения шприца к шприцу.

Индивидуальные дозы конечной композиции получают следующим образом:

соединяют 2 шприца,

гидрируют и гомогенизируют с помощью нажимного-вытяжного процесса смешивания между 2 шприцами,

собирают композицию в 1 из 2 шприцев,

разъединяют 2 шприца и устанавливают люэровскую иглу для введения.

Пример 1g.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом:

103,35 г ВДИ смешивают с 83,70 г гликофуrolа и 12,95 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 26,38 г смеси переносят в 250 мл шприц из нержавеющей стали.

31,72 г ацетата ланреотида вводят в 250 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 190 мин до достижения уровня ниже или равного 0,500 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 250 мл шприцев и затем заполняют в 1,2 мл пластиковые шприцы с получением дозы ланреотида 240 мг. Шприцы затем закрывают колпачком для иглы.

Получают 68 индивидуальных доз по 240 мг ланреотида, имеющего pH 5,0.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 27 Н при скорости 110 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 240 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1h.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом:

127,02 г ВДИ смешивают с 61,88 г гликофуrolа и 11,09 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 36,79 г смеси переносят в 250 мл шприц из нержавеющей стали.

32,21 г ацетата ланреотида вводят в 250 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 120 мин до достижения уровня ниже или равного 0,500 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 250 мл шприцев и затем заполняют в 1,2 мл пластиковые шприцы с получением дозы ланреотида 240 мг. Шприцы затем закрывают колпачком для иглы.

Получают 75 индивидуальных доз по 240 мг ланреотида, имеющего pH 4,9.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 29 Н при скорости 110 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 240 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза >25 кГр).

Пример 1i.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом:

10,61 г ВДИ смешивают с 7,64 г ПЭГ 600 и 1,75 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 15,52 г смеси переносят в 250 мл шприц из нержавеющей стали.

13,38 г ацетата ланреотида вводят в 250 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 30 мин до достижения уровня ниже или равного 0,600 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 250 мл шприцев и затем делят на аликвоты в 1,2 мл пластиковые шприцы. Шприцы затем закрывают резиновой пробкой.

Получают 19 индивидуальных доз по 240 мг ланреотида, имеющего pH 4,84.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 61,9 Н при скорости 175 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 240 мг ланреотида, и СВШ 24 Н при скорости 175 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 60 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1j.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом:

11,51 г ВДИ смешивают с 6,88 г ПЭГ 600 и 1,61 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 17,79 г смеси переносят в 250 мл шприц из нержавеющей стали.

12,71 г ацетата ланреотида вводят в 250 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 30 мин до достижения уровня ниже или равного 0,600 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 250 мл шприцев и затем делят на аликвоты в 1,2 мл пластиковые шприцы. Шприцы затем закрывают резиновой пробкой.

Получают 19 индивидуальных доз по 240 мг ланреотида, имеющего pH 4,68.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 29,7 Н при скорости 175 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 240 мг ланреотида, и СВШ 15,6 Н при скорости 175 мм/мин при тестировании способом, оп-

ределенным выше, с дозой 60 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1k.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом:

18,19 г ВДИ смешивают с 9,27 г ПЭГ 600 и 2,54 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 20,42 г смеси переносят в 250 мл шприц из нержавеющей стали.

14,58 г ацетата ланреотида вводят в 250 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 30 мин до достижения уровня ниже или равного 0,600 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 250 мл шприцев и затем делят на аликвоты в 1,2 мл пластиковые шприцы. Шприцы затем закрывают резиновой пробкой.

Получают 24 индивидуальные дозы по 240 мг ланреотида, имеющего pH 4,65.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 34,7 Н при скорости 175 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 240 мг ланреотида, и СВШ 19,9 Н при скорости 175 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 60 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1l.

Фармацевтическую композицию с применением системы двойных шприцев получают следующим образом:

0,09 г метионина растворяют в 9,74 г ВДИ в стеклянной бутылке. 8,44 г гликофуrolа и 1,73 г уксусной кислоты добавляют в раствор. 4,28 г смеси переносят в 20 мл шприц из нержавеющей стали.

5,22 г ацетата ланреотида вводят в 20 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 30 мин до достижения уровня ниже или равного 0,500 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 20 мл шприцев и затем заполняют в 1,2 мл пластиковые шприцы с получением 240 мг дозы ланреотида. Шприцы затем закрывают колпачком для иглы.

Получают 13 индивидуальных доз по 240 мг ланреотида, имеющего pH 5,11.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 24 Н при скорости 110 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 240 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза > 25 кГр).

Пример 1m.

Две партии фармацевтической композиции (B17 и B18) с применением системы двойных шприцев и вакуума получают следующим образом.

Партия B17.

Получают первую субпартию.

122,83 г ВДИ смешивают с 87,19 г гликофуrolа и 16,53 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 113,19 г смеси переносят в 750 мл шприц из нержавеющей стали.

122,20 г ацетата ланреотида вводят в 750 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 120 мин до достижения уровня ниже или равного 0,500 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 750 мл шприцев.

Получают вторую субпартию.

122,80 г ВДИ смешивают с 87,01 г гликофуrolа и 16,53 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 113,19 г смеси переносят в 750 мл шприц из нержавеющей стали.

122,40 г ацетата ланреотида вводят в 750 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 120 мин до достижения уровня ниже или равного 0,500 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 750 мл шприцев.

Обе субпартии смешивают и гомогенизируют нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами через клапан и затем заполняют в 1,2 мл пластиковые шприцы с получением дозы ланреотида 450 мг. Шприцы затем закрывают колпачком для иглы.

Получают 279 индивидуальных доз по 450 мг ланреотида, имеющего pH 4,9.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 20 Н при скорости 110 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 450 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза >25 кГр).

Партия В18.

121,73 г ВДИ смешивают с 86,40 г гликофуrolа и 16,41 г уксусной кислоты в стеклянной бутылке. 112,32 г смеси переносят в 750 мл шприц из нержавеющей стали.

121,30 г ацетата ланреотида вводят в 750 мл шприц из нержавеющей стали. С помощью пластикового плунжера и шпателя активный ингредиент, введенный в шприц, осторожно прессуют.

Оба шприца оборудуют 3-сторонним клапаном. Вакуум применяют к шприцу, содержащему активный ингредиент, с применением насоса, подсоединенного через 3-сторонний клапан.

Вакуум применяют в течение 120 мин до достижения уровня ниже или равного 0,500 мбар. Затем клапан коммутируется для соединения обоих шприцев и начинается гидрирование активного ингредиента. Гомогенизацию композиции проводят нажимным-вытяжным процессом смешивания между 2 шприцами и через клапан.

После получения гомогенной смеси композицию собирают в один из двух 750 мл шприцев и затем заполняют в 1,2 мл пластиковые шприцы с получением дозы ланреотида 270 мг. Шприцы затем закрывают колпачком для иглы.

Получают 278 индивидуальных доз по 270 мг ланреотида, имеющего pH 4,9.

Эта композиция в соответствии с данным изобретением представляет максимальную силу впрыска, определенную по СВШ 16 Н при скорости 110 мм/мин при тестировании способом, определенным выше, с дозой 270 мг ланреотида.

Индивидуальные дозы, заполненные в шприцы, герметично закрывают в алюминиевые пакеты и подвергают гамма-облучению (доза >25 кГр).

2. Фармакокинетические (ФК) исследования.

Пример 2а.

Фармацевтическую композицию, определенную как В1 в примере 1а, вводят собаке в дозе 240 мг ланреотида.

Всего шесть самцов собак породы бигль с массой тела 16-23 кг используют в начале исследования. Им дают свободный доступ к стандартному сухому корму и питьевой воде. Обученный персонал подожно вводит препарат животным между лопаток.

Образцы крови получают через головные вены до инъекции (время 0), через 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8 и 10 ч, 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21 и 28 дней и затем каждые 9-11 дней (включая, если возможно, 56 и 84 дней) до завершения эксперимента, когда уровни ланреотида перестанут определяться.

Образцы крови оставляют при комнатной температуре в течение минимум 30 мин и затем центрифугируют (1600 g в течение 20 мин при 4°C) в центрифуге.

Концентрацию ланреотида в сыворотке определяют с помощью утвержденного способа радиоиммуноанализа (РИА), который включает получение калиброванных стандартных кривых и включение образцов для контроля качества. Предел количественного анализа составляет 80 пг·мл⁻¹.

Фармакокинетический анализ без компартментализации индивидуального профиля сывороточной концентрации в реальном времени проводят с помощью программного обеспечения WinNonlin v5,2 для получения, по меньшей мере, следующих параметров: пиковая сывороточная концентрация (C_{max}), время до пика (T_{max}), площадь под кривой время-концентрация от 0 до t (AUC_t) и среднее время удержания от 0 до t (MRT_t).

Полученные средние $\pm$ СО (стандартное отклонение) фармакокинетические профили, полученные у собак, представлены на фиг. 3. Это ФК исследование демонстрирует свойства замедленного выделения (ЗВ) этой композиции.

Пример 2b.

Фармацевтическую композицию, содержащую 32,9% ланреотида и 40,2% пропиленгликоля [ацетат и ВДИ до 100%] вводят собаке в дозе 60 мг ланреотида.

Всего трех самцов собак породы бигль с массой тела 16-23 кг используют в начале исследования. Им дают свободный доступ к стандартному сухому корму и питьевой воде. Обученный персонал подкожно вводит препарат животным между лопаток.

Образцы крови получают через головные вены до инъекции (время 0), через 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8 и 10 ч, 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21 и 28 дней и затем каждые 9-11 дней (включая, если возможно, 56 и 84 дня) до завершения эксперимента, когда уровни ланреотида перестанут определяться.

Образцы крови оставляют при комнатной температуре в течение минимум 30 мин и затем центрифугируют (1600 g в течение 20 мин при 4°C) в центрифуге.

Концентрацию ланреотида в сыворотке определяют с помощью утвержденного способа РИА, который включает получение калиброванных стандартных кривых и включение образцов для контроля качества. Предел количественного анализа составляет 80 пг-мл-1.

Фармакокинетический анализ без компартиментализации индивидуального профиля сывороточной концентрации в реальном времени проводят с помощью программного обеспечения WinNonlin v5,2 для получения, по меньшей мере, следующих параметров: пиковая сывороточная концентрация (Cmax), время до пика (Tmax), площадь под кривой время-концентрация от 0 до t (AUCt) и среднее время удержания от 0 до t (MRTt).

Полученные средние $\pm$ СО фармакокинетические профили, полученные у собак, представлены на фиг. 4. Это ФК исследование демонстрирует свойства замедленного выделения (ЗВ) этой композиции.

Пример 2с.

Фармацевтические композиции, идентифицированные в примерах 1g (G1) и 1h (G2), вводят собаке в дозе 240 мг ланреотида. Эти композиции представлены в табл. 2.

Таблица 2

Композиция	Содержание % (масс./масс.)			
	Ланреотид	Ацетат	Гликофуrol	ВДИ
G1	47,50	до 7,50	19,00	до 100,00
G2	40,00	до 7,25	16,50	до 100,00

Всего 12 собак породы бигль (шесть самок и шесть самцов) с массой тела 9-14 кг на одну композицию используют в начале исследования. Им дают свободный доступ к стандартному сухому корму и питьевой воде. Обученный персонал подкожно вводит препарат животным между лопаток.

Образцы крови получают у животных без анестезии прямой венопункцией через яремную вену до инъекции (время 0), через 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8 и 12 ч, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 90, 105, 119, 135, 150, 165 и 180 дней после введения.

Образцы крови оставляют при комнатной температуре в течение минимум 30 мин и затем центрифугируют (1600 g в течение 20 мин при 4°C) в центрифуге.

Концентрацию ланреотида в сыворотке определяют с помощью утвержденного способа РИА, который включает получение калиброванных стандартных кривых и включение образцов для контроля качества. Предел количественного анализа составляет 80 пг-мл-1.

Фармакокинетический анализ без компартиментализации индивидуального профиля сывороточной концентрации в реальном времени проводят с помощью программного обеспечения WinNonlin v5,2 для получения, по меньшей мере, следующих параметров: пиковая сывороточная концентрация (Cmax), время до пика (Tmax), площадь под кривой время-концентрация от 0 до t (AUCt) и среднее время удержания от 0 до t (MRTt).

Полученные средние $\pm$ СО фармакокинетические профили, полученные у собак для каждой композиции, т.е. G1 и G2, представлены на фиг. 5 и 6. Это ФК исследование демонстрирует свойства замедленного выделения (ЗВ) этих композиций.

Данные нормализуют при массе тела собаки 15 кг. Собак, имеющих выделения во время эксперимента или гипотетические антитела в сыворотке, связанные с ланреотидом, удаляют из исследования.

Пример 2d.

Фармацевтические композиции, идентифицированные в примерах 1i (F1), 1j (F2) и 1k (F3), вводят собаке в дозе 240 мг ланреотида. Эти композиции представлены в табл. 3.

Таблица 3

Композиция	Содержание % (масс./масс.)			
	Ланреотид	Ацетат	Гликофуrol	ВДИ
F1	40,00	до 8,11	20,51	до 100,00
F2	36,00	до 7,75	20,10	до 100,00
F3	36,00	до 8,00	18,00	до 100,00

Всего 12 собак породы бигль (6 самок и 6 самцов) с массой тела 7-13 кг на одну композицию используют в начале исследования. Им дают свободный доступ к стандартному сухому корму и питьевой воде. Обученный персонал подкожно вводит препарат животным между лопаток.

Образцы крови получают у животных через яремные вены до инъекции (время 0), через 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8 и 12 ч, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 90, 105, 120, 135, 150, 165 и 180 дней после введения.

Образцы крови оставляют при комнатной температуре в течение минимум 30 мин и затем центрифугируют (1600 g в течение 20 мин при 4°C) в центрифуге.

Концентрацию ланреотида в сыворотке определяют с помощью утвержденного способа РИА, который включает получение калиброванных стандартных кривых и включение образцов для контроля качества. Предел количественного анализа составляет 80 пг-мл-1.

Фармакокинетический анализ без компартментализации индивидуального профиля сывороточной концентрации в реальном времени проводят с помощью программного обеспечения WinNonlin v5,2 для получения, по меньшей мере, следующих параметров: пиковая сывороточная концентрация (C_{max}), время до пика (T_{max}), площадь под кривой время-концентрация от 0 до t (AUC_t) и среднее время удержания от 0 до t (MRT_t).

Полученные средние ± СО фармакокинетические профили, полученные у собак для каждой композиции, т.е. F1, F2 и F3, представлены на фиг. 7 и 8. Это ФК исследование демонстрирует свойства замедленного выделения (ЗВ) этих композиций.

Данные нормализуют при массе тела собаки 15 кг. Собак, имеющих выделения во время эксперимента или гипотетические антитела в сыворотке, связанные с ланреотидом, удаляют из исследования.

Пример 2е.

Фармацевтическую композицию, идентифицированную в примере 1m (G3, партии B17 и B18), вводят собаке в дозе 270 и 450 мг ланреотида. Эта композиция показана в табл. 4.

Таблица 4

Композиция	Содержание % (масс./масс.)			
	Ланреотид	Ацетат	Гликофуrol	ВДИ
G3	44,00	до 8,00	18,50	до 100,00

Всего 16 собак породы бигль (восемь самок и восемь самцов) с массой тела 7-12 кг на одну композицию используют в начале исследования. Им дают свободный доступ к стандартному сухому корму и питьевой воде. Обученный персонал подкожно вводит препарат животным между лопаток.

Образцы крови получают у животных без анестезии прямой венопункцией через яремную вену до инъекции (время 0), через 15 и 30 мин, 1, 2, 4, 8 и 12 ч, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 90, 105, 119 дней после введения.

Образцы крови оставляют при комнатной температуре в течение минимум 30 мин и затем центрифугируют (1600 g в течение 20 мин при 4°C) в центрифуге.

Концентрацию ланреотида в сыворотке определяют с помощью утвержденного способа РИА, который включает получение калиброванных стандартных кривых и включение образцов для контроля качества. Предел количественного анализа составляет 80 пг-мл-1.

Фармакокинетический анализ без компартментализации индивидуального профиля сывороточной концентрации в реальном времени проводят с помощью программного обеспечения WinNonlin v5,2 для получения, по меньшей мере, следующих параметров: пиковая сывороточная концентрация (C_{max}), время до пика (T_{max}), площадь под кривой время-концентрация от 0 до t (AUC_t) и среднее время удержания от 0 до t (MRT_t).

Полученные средние ± СО фармакокинетические профили, полученные у собак для каждой дозы ланреотида, т.е. 270 и 450 мг, представлены на фиг. 9 (профили ланреотида в сыворотке определяют у собак породы бигль после однократного ПК введения композиции G3 в теоретических дозах 270 и 450 мг чистого пептида на одну собаку). Это ФК исследование демонстрирует свойства замедленного выделения (ЗВ) этих композиций.

Данные нормализуют при массе тела собаки 15 кг. Собак, имеющих выделения во время эксперимента или гипотетические антитела в сыворотке, связанные с ланреотидом, удаляют из исследования.

3. Исследование стабильности.

Пример 3а (композиция с NMP).

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением являются стабильными при тестировании в течение времени хранения при рекомендуемой температуре 5°C.

Исследование стабильности фармацевтических композиций, идентифицированных как В2 в примере 1а, начинают при 5°C и 25°C/60% ОВ (ОВ: относительная влажность). Фармацевтическую композицию хранят в предварительно заполненных шприцах.

Данные стабильности показаны в табл. 5 и 6.

Таблица 5. Данные стабильности при 5±3°C

Партия	Параметр	T=0	T=1M	T=3M	T=6M	T=9M
В2	Содержание пептида (%)	47,1	46,7	46,2	48,3	46,3
	Чистота (ОФ-ВЭЖХ, % площади)	97,7	97,6	97,7	97,6	97,4
	Олигомеры (ГФХ, % площади)	0,9	1,7	1,9	1,8	1,7
	Сила ввода шприцем (СВШ, Н)	20,7	20,5	21,9	21,4	20,2

Таблица 6. Данные стабильности при 25 ± 2°C/60 ± 5% ОВ

Партия	Параметр	T=0	T=1M	T=3M
В2	Содержание пептида (%)	47,1	46,5	45,5
	Чистота (ОФ-ВЭЖХ, % площади)	97,7	96,8	96,2
	Олигомеры (ГФХ, % площади)	0,9	2,6	2,6
	Сила ввода шприцем (СВШ, Н)	20,7	22,1	27,7

Пример 3b (композиции с ПЭГ).

Результаты стабильности получают для трех различных 3-месячных ПЭГ композиций Ланреотида [F1 (в дозе 60 мг ланреотида), F2 (в дозе 60 мг ланреотида) и F3 (в дозе 60 мг ланреотида)], которые хранят при рекомендуемой температуре 5°C в течение 9 месяцев. Некоторые шприцы также хранят в условиях повышенной температуры при 25°C/60% ОВ. Типовые данные при 5°C представлены в табл. 7.

На основе реальных данных стабильности для 9 месяцев приблизительный срок годности при хранении для 18 месяцев при 2-8°C предложен для 3-месячных ПЭГ композиций Ланреотида.

Таблица 7. Данные стабильности при 5°C

Композиция	Параметр	T=0	T=3М	T=6М	T=9М
F2 (в дозе 60 мг ланреотида)	Вид содержимого шприца	Беловатое	Беловатое	Беловатое	Слегка желтое
	Сила ввода шприцем (СВШ, Н) Min/Max	10,6/15,0	12,3/17,1	10,9/16,2	12,4/17,6
	Содержание пептида (%)	33,9	34,0	34,3	34,1
	Вводимая доза (мг/шприц)	58,0	58,3	57,7	58,7
	Вводимая масса (мг)	171,4	171,4	168,2	172,3
	ОФ-ВЭЖХ (%) Каждая отдельная примесь/ Общее количество примесей $\geq$ 0,1%	0,3 1,12	0,3 1,25	0,3 1,20	0,3 1,46
	ГФ-ВЭЖХ олигомеров (%)	1,74	1,87	1,89	2,00
	pH	4,7	4,7	4,7	–
	Содержание воды (%)	40,6	–	–	–

Пример 3с (композиции с гликофуrolом).

Две различных 3-месячных композиции Ланреотида с гликофуrolом (G1: 47,5% АФИ и G2: 40% АФИ) выбирают для ускоренного исследования стабильности по методике Аррениуса. Это исследование было разработано для определения кинетики разложения в различных условиях хранения в течение периода небольшой длительности.

Партии хранят в течение от 10 до 15 дней в 3 различных условиях хранения от 40 до 55°C. Результаты показаны в табл. 8.

Таблица 8. Прогноз Аррениуса на основе суммарного количества примесей $\geq$ 0,1%

Композиция	Скорость разложения (k) при 5°C (% примеси/год)
G1	0,04
G2	0,01

На основе данных, полученных в исследовании Аррениуса, подобные данные разложения получают при 5°C для G1 и G2 композиций. В обоих случаях прогноз срока годности на основе полученной скорости разложения подтверждает прогноз срока действия в течение приблизительно 24 месяцев. Это экспериментальное исследование, проводимое при повышенной температуре, демонстрирует подходящую стабильность предложенных композиций на основе гликофуrolа.

Три различных композиции ланреотида с гликофуrolом (G1: 47,5% (мас./мас.) ланреотида, G2: 40% (мас./мас.) ланреотида и G3: 44% (мас./мас.) ланреотида) выбирают для исследования стабильности при

5°C. Результаты представлены в табл. 9-11 ниже.

Таблица 9. Данные стабильности при температуре 5°C (композиция G1)

Тест	Момент времени (месяцы)				
	0	3	6	9	12
Средняя концентрация ланреотида (% масс./масс.)	44,0	42,5	42,3	43,4	42,8
Общее число примесей $\geq 0,1\%$ (% площади)	4,2	5,9	7,3	6,3	7,8
pH	5,0	5,1	5,0	5,1	5,0
Максимальная СВШ (Н)	27	29	24	28	27

Таблица 10. Данные стабильности при температуре 5°C (композиция G2)

Тест	Момент времени (месяцы)				
	0	3	6	9	12
Средняя концентрация ланреотида (% масс./масс.)	38,5	38,1	37,8	38,7	38,2
Общее число примесей $\geq 0,1\%$ (% площади)	2,5	2,6	2,9	2,6	3,0
pH	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
Максимальная СВШ (Н)	28	34	35	31	34

Таблица 11. Данные стабильности при температуре 5°C (композиция G3)

Тест	Момент времени (месяцы)			
	0	3	6	9
Средняя концентрация ланреотида (% масс./масс.)	43,1	43,2	42,9	43,2
Общее число примесей $\geq 0,1\%$ (% площади)	1,7	1,4	1,4	1,6
pH	4,9	4,9	4,9	5,0
Максимальная СВШ (Н)	25	21	27	24

Среднюю концентрацию ланреотида проводят ВЭЖХ способом с обращенной фазой с применением C18 неподвижной фазы с элюированием градиента. Количественный анализ проводят с применением внешнего стандарта через сравнение площади пика (колонок: Symetry C18 100 мм × 4,6 мм; 3,5 мкм или эквивалент; скорость потока: 1 мл/мин; УФ определение при 280 нм; подвижная фаза: смесь ацетонитрила/воды/трифторуксусной кислоты; ссылочный стандарт и разбавитель образца: 0,1М уксусная кислота).

Примеси тестируют с применением того же способа, как и для определения средней концентрации. Количество примеси, присутствующей в образце, рассчитывают от площади пика примеси по отношению к площади пика ланреотида. Применяют коэффициент чувствительности детектора 1. Общее количество примесей показывают как сумму значений примесей свыше 0,1%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение периода от 2 до 6 месяцев, включающая ланреотид в качестве активного ингредиента, водорастворимый соразтворитель и воду, где pH составляет от 4,0 до 7,5, где ланреотид присутствует в концентрации от 35 до 55 мас.% по отношению к общей массе компо-

зиции и соразтворитель присутствует в концентрации от 10 до 25 мас.% по отношению к общей массе композиции и представляет собой апротонный растворитель, выбранный из N-метил-2-пирролидона (NMP), N-этил-2-пирролидона (NEP), гликофуrolа, полиэтиленгликоля, этанола, бензилового спирта и их смесей, или низкомолекулярные водорастворимые полимеры, выбранные из поливинилпирролидона (ПВП), полиэтиленгликолей (ПЭГ) или их смеси.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая ланреотид в концентрации от 40 до 50 мас.% по отношению к общей массе композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая ланреотид в концентрации от 42 до 48 мас.% по отношению к общей массе композиции.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая ланреотид в форме соли.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая ланреотид в форме ацетата ланреотида.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где pH варьируется от 4,0 до 6,0 и, более предпочтительно, от 4,8 до 5,4.

7. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая pH модификатор.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, содержащая pH модификатор, который отличается от соразтворителя.

9. Фармацевтическая композиция по п.7 или 8, где pH модификатор выбран из уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, стеариновой кислоты и палмовой кислоты.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где соразтворитель выбран из N-метил-2-пирролидона (NMP), пропиленгликоля, глицерина, низкомолекулярных полиэтиленгликолей (ПЭГ), гликофуrolа, этанола и их смесей.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где соразтворитель выбран из N-метил-2-пирролидона (NMP), низкомолекулярных ПЭГ, гликофуrolа и их смесей.

12. Фармацевтическая композиция по п.10, где соразтворителем является гликофуrol.

13. Фармацевтическая композиция по п.10, где соразтворителем является гликофуrol в концентрации от 16 до 22 мас.%.

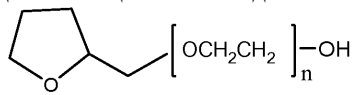
14. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, которая дополнительно содержит другие добавки, выбранные из стабилизаторов, антиоксидантов и поверхностно-активных веществ.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где массовое количество этих добавок составляет менее 5,0%, предпочтительно менее 1,0% от общей массы фармацевтической композиции.

16. Фармацевтическая композиция по п.7, состоящая из

от 42 до 46% ланреотида в качестве активного ингредиента,

от 16 до 20% гликофуrolа, представляющего собой одно или более соединений формулы (1)



где n является целым числом от 1 до 5,

уксусной кислоты в качестве pH модификатора,

от 0 до 5% добавки, выбранной из стабилизаторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и их смесей, и

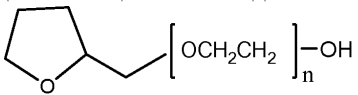
воды (достаточное количество до 100%),

где pH варьируется от 4,0 до 6,0.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, состоящая из

от 42 до 46% ланреотида в качестве активного ингредиента в форме ацетата,

от 16 до 20% гликофуrolа, представляющего собой одно или более соединений формулы (1)



где n является целым числом от 1 до 2,

уксусной кислоты в качестве pH модификатора,

от 0 до 1% антиоксиданта, выбранного из метионина, гистидина, триптофана, глутатиона, аскорбиновой кислоты, эдетата натрия, лимонной кислоты, метабисульфита натрия, бутилгидрокситолуола (БГТ), бутилгидроксианизола и их смесей, и

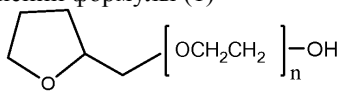
воды (достаточное количество до 100%),

где pH варьируется от 4,8 до 5,4.

18. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для замедленного высвобождения в течение периода от 3 до 6 месяцев у человека.

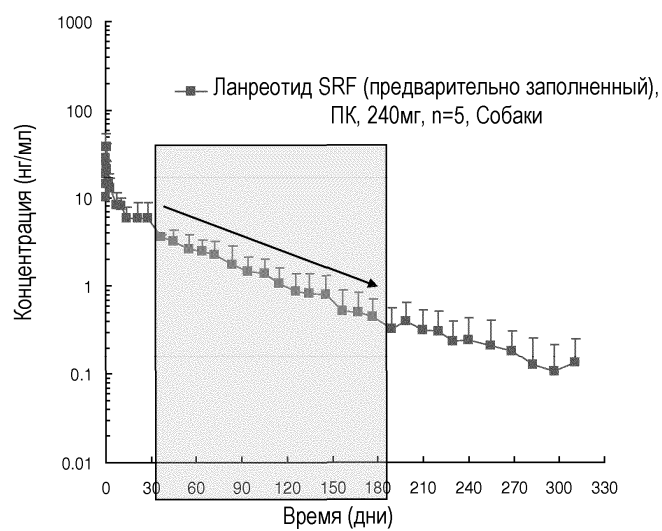
19. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 для лечения акромегалии или нейроэндокринных опухолей (НЭО).

20. Фармацевтическая композиция для замедленного высвобождения активного ингредиента в течение периода от 2 до 6 месяцев, включающая
от 35 до 55% (мас./мас.) ланреотида,
от 10 до 25% (мас./мас.) водорастворимого апротонного сорастворителя,
нерастворимый в воде, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер в количестве менее 0,1% (мас./мас.) и
достаточное количество до 100% воды для инъекций,
где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5.
21. Фармацевтическая композиция по п.20, включающая
от 35 до 55% (мас./мас.) ланреотида,
от 10 до 25% (мас./мас.) водорастворимого апротонного сорастворителя,
нерастворимый в воде, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер в количестве менее 0,1% (мас./мас.), и
достаточное количество до 100% воды для инъекций,
где pH композиции варьируется от 4,0 до 7,5,
и дополнительно содержащая pH модификатор.
22. Фармацевтическая композиция по п.20 или 21, в которой pH модификатор отличается от водорастворимого сорастворителя.
23. Фармацевтическая композиция по любому из пп.20-22, включающая
от 42 до 48% (мас./мас.) ланреотида,
от 16 до 22% (мас./мас.) гликофуrolа,
нерастворимый в воде, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер в количестве менее 0,1% (мас./мас.),
от 5 до 7% (мас./мас.) уксусной кислоты, и
достаточное количество до 100% воды для инъекций,
где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4 и ланреотид имеет форму ацетата.
24. Фармацевтическая композиция по любому из пп.21, 22, включающая
от 42 до 46% (мас./мас.) ланреотида,
от 16 до 20% (мас./мас.) гликофуrolа,
нерастворимый в воде, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер в количестве менее 0,1% (мас./мас.),
уксусную кислоту, и
достаточное количество до 100% воды для инъекций,
где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4, ланреотид имеет форму ацетата и гликофуrol представляет собой одно или более соединений формулы (1)

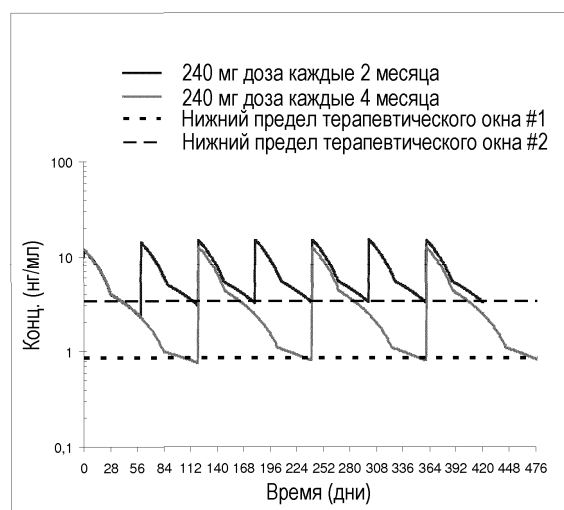


где n является целым числом от 1 до 5.

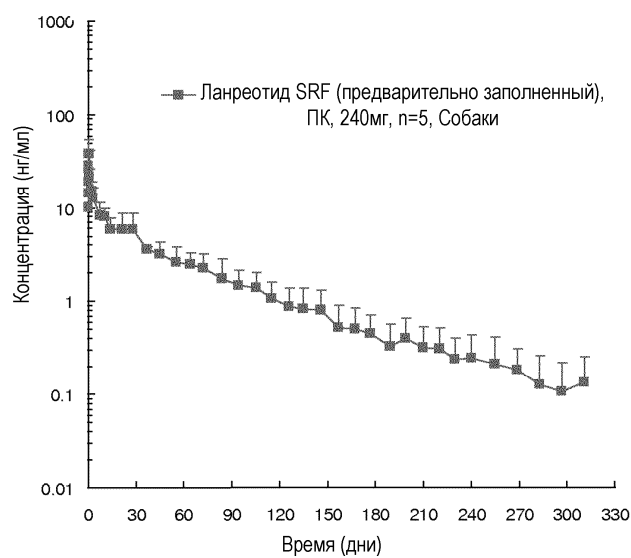
25. Фармацевтическая композиция по п.24, где n является целым числом от 1 до 2.
26. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23 или 24, включающая
от 42 до 48% (мас./мас.) ацетата ланреотида,
от 16 до 22% (мас./мас.) гликофуrolа,
нерастворимый в воде, биосовместимый и/или биоразлагаемый (со)полимер в количестве менее 0,1% (мас./мас.),
уксусную кислоту и
достаточное количество до 100% воды для инъекций,
где pH композиции варьируется от 4,8 до 5,4 и содержание ацетата в композиции варьируется от 6 до 10 мас.%.
27. Фармацевтическая композиция по п.26, где гликофуrol представляет собой одно или более соединений формулы (1), где n является целым числом от 1 до 2.



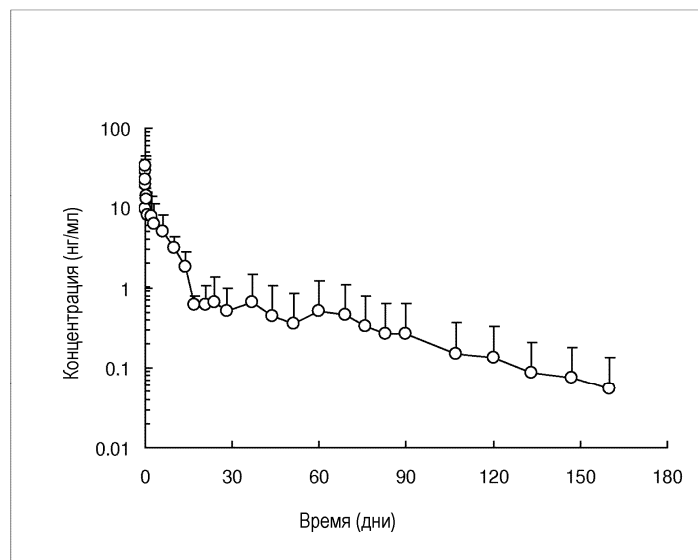
Фиг. 1



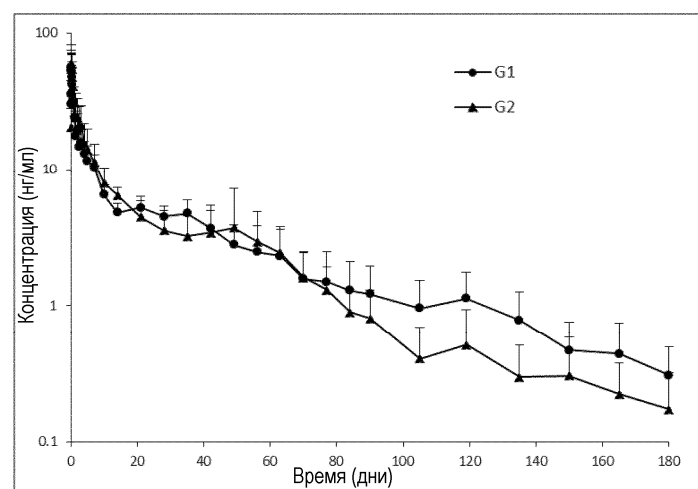
Фиг. 2



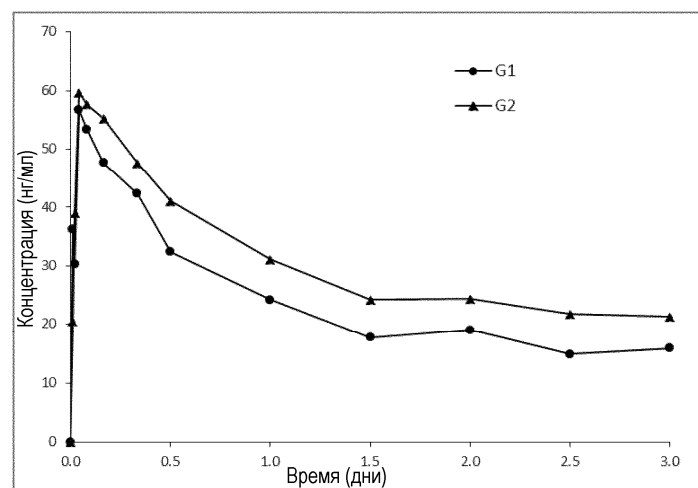
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

