



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89398

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/66 (2009.01)

A61K 38/08

A61K 47/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІМПЛАНТАТ ОКРЕОТИДУ КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ З ГІДРОГЕЛЕМ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АКРОМЕГАЛІЇ

1

(21) а200711293

(22) 10.03.2006

(24) 25.01.2010

(86) PCT/US2006/008891, 10.03.2006

(31) 60/660,930

(32) 11.03.2005

(33) US

(46) 25.01.2010, Бюл.№ 2, 2010 р.

(72) КУЗМА ПЕТР, US, ДЕККЕР СТЕФАНІ, US

(73) ЕНДО ФАРМАСЬОТИКАЛЗ СОЛУШНЗ, ІНК., US

(56) US 5 614 223 A, 25.03.1997

US 6 361 797 A, 26.03.2002

BEVAN J.S.: 'Primary Medical Therapy for Acromegaly: An Open, Prospective, Multicenter Study of the Effects of Subcutaneous and Intramuscular Slow-Release Octreotide on Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, and Tumor Size' THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM vol. 87, 2002, pages 4554 - 4563

(57) 1. Імплантат, який містить гідрогель та октреотид,

в якому вказаний октреотид знаходиться всередині вказаного гідрогелю, причому вказаний гідрогель містить співполімер, отриманий співполімеризацією суміші, яка містить щонайменше два гідрофільних ненасичених етиленом мономери, де вказаний імплантат містить від 20 до 150 мг октреотиду у вільній формі або формі солі, де вказаний імплантат додатково містить гідроксипропілцелюлозу та

де вказаний імплантат забезпечує in vitro середній показник C_{ss} приблизно від 0,1 нг/мл до 9 нг/мл октреотиду у пацієнта протягом щонайменше приблизно двох місяців.

2. Імплантат за п. 1, в якому вказаний октреотид є ацетатом октреотиду.

3. Імплантат за п. 2, який містить приблизно 50 мг ацетату октреотиду.

4. Імплантат за п. 2, який містить приблизно 80 мг ацетату октреотиду.

5. Імплантат за п. 1, який забезпечує in vivo середній показник C_{ss} приблизно від 1 нг/мл до 2 нг/мл октреотиду у одного пацієнта.

2

6. Імплантат за п. 1, в якому октреотид вивільнюється протягом щонайменше приблизно шести місяців.

7. Імплантат за п. 1, в якому вказані гідрофільні ненасичені етиленом мономери вибирають з моноалкалінових та поліалкалінових поліолів мономерів метакрилатної кислоти та акрилової кислоти.

8. Імплантат за п. 1, в якому вказані гідрофільні ненасичені етиленом мономери вибирають з номерів 2-гідроксietилметакрилату та гідроксипропілметакрилату.

9. Імплантат за п. 1, в якому вказаний співполімер містить приблизно 20 % 2-гідроксietилметакрилату та приблизно 80 % гідроксипропілметакрилату.

10. Імплантат за п. 9, який додатково містить приблизно 0,5-5 % в/в стеарату магнію.

11. Спосіб лікування акромегалії або одного чи кількох симптомів, пов'язаних з акромегалією, який включає імплантування підшкірно щонайменше одного імплантату, який містить гідрогель та октреотид, пацієнту, який цього потребує, де октреотид знаходиться всередині вказаного гідрогелю, де вказаний гідрогель включає співполімер, отриманий співполімеризацією суміші, яка містить щонайменше два гідрофільних ненасичених етиленом мономери, де вказаний імплантат містить від 20 до 150 мг октреотиду у вільній формі або у формі солі, де вказаний імплантат додатково містить гідроксипропілцелюлозу; та де вказаний імплантат вивільнює ефективну кількість октреотиду для пацієнта протягом щонайменше приблизно двох місяців.

12. Спосіб за п. 11, де щонайменше один імплантат містить приблизно 50 мг ацетату октреотиду.

13. Спосіб за п. 11, де щонайменше один імплантат містить приблизно 80 мг ацетату октреотиду.

14. Спосіб за п. 11, де підшкірно вводять два або кілька імплантатів.

15. Спосіб за п. 11, де щонайменше один імплантат вводять підшкірно приблизно кожні шість місяців.

16. Імплантат, який містить октреотид у вільній формі або у формі солі та гідроксипропілцелюлозу, в якому вказані октреотид та гідроксипропілце-

(13) C2

(11) 89398

(19) UA

люлоза знаходяться всередині вказаного гідрогелю, який містить гідрофільний співполімер, отриманий співполімеризацією суміші, яка містить щонайменше два гідрофільних ненасичених етиленом мономери, де вказаний імплантат вивільнює вказаний октреотид з середньою швидкістю від приблизно 30 нг/мл до 250 нг/мл на добу протягом приблизно шести місяців.

17. Імплантат за п. 16, який вивільнює октреотид з середньою швидкістю приблизно 100 нг/мл на добу *in vitro*.

18. Імплантат за п. 16, в якому вказаний октреотид є ацетатом октреотиду.

19. Імплантат за п. 1, в якому вказаний співполімер містить приблизно 40 % 2-гідроксіетилметакрилату та приблизно 60 % гідроксипропілметакрилату.

20. Імплантат за п. 1, який містить приблизно 0,5-20 % в/в гідроксипропілцелюлози.

21. Імплантат за п. 1, який містить приблизно 10 % в/в гідроксипропілцелюлози.

22. Імплантат за п. 21, який містить приблизно 2 % в/в стеарату магнію.

23. Спосіб за п. 11, в якому вказаний імплантат отримують шляхом багатостадійного процесу, який включає опромінювання.

24. Спосіб за п. 11, де вказаний імплантат отримують шляхом багатостадійного процесу, який включає короточасне наповнення або не включає його.

25. Спосіб за п. 11, де вказаний імплантат вводять підшкірно в гідратованому стані.

26. Спосіб за п. 11, де вказану лікарську форму з контрольованим вивільненням вводять підшкірно в сухому стані.

27. Імплантат, який містить гідрогель, октреотид у вільній формі або у формі солі та гідроксипропілцелюлозу, де вказаний октреотид та вказана гідроксипропілцелюлоза знаходяться всередині вказаного гідрогелю, де вказаний гідрогель містить гідрофільний співполімер, отриманий співполімеризацією суміші, яка містить щонайменше два гідрофільних ненасичених етиленом мономери, де вказаний імплантат вивільнює вказаний октреотид із середньою швидкістю від приблизно 10 нг/мл до 1000 нг/мл на добу протягом приблизно шести місяців.

28. Імплантат за п. 27, в якому вказаний імплантат вивільнює вказаний октреотид із середньою швидкістю від 20 нг/мл до 800 нг/мл на добу протягом приблизно шести місяців.

Даний винахід в основному відноситься до фармацевтичних композицій октреотиду, які можуть бути використані для лікування осіб, що страждають від гормональних порушень. Даний винахід переважно формулюється як лікарські форми з контрольованим вивільненням.

Акромегалія є гормональним порушенням, що виникає в результаті того, що гіпотарна залоза (гіпофіз) виділяє надмірну кількість гормону росту. Акромегалія найчастіше вражає дорослих людей середнього віку і може привести до серйозного захворювання і передчасної смерті. При розпізнаванні захворювання, акромегалія піддається лікуванню, але зважаючи на її повільний і нерідко поступовий розвиток її часто не вдається правильно діагностувати.

Даний винахід може бути використаний для лікування широкого діапазону гормональних порушень, зокрема акромегалії і гігантизму. Один з її найбільших симптомів, що часто виявляються, полягає в аномальному рості рук і ніг. Поступово кісткові зміни приводять до зміни рис обличчя пацієнта: надбрівні дуги і нижня щелепа виступають вперед, розростається носова кістка і збільшується відстань між зубами. Надмірний ріст кісткової і хрящової тканини нерідко приводить до артриту. При потовщенні тканин може відбутися утиск нервів, що приводить до синдрому карпального каналу, що характеризується онімінням і слабкістю рук. Додаткові синдроми акромегалії включають товсту грубу і жирну шкіру; папіломи; збільшені губ, носу і язика; пониження тембру голосу внаслідок збільшення пазухи і голосові зв'язки; хрипіння внаслідок обструкції верхніх дихальних шляхів; надмірна пітливість і запах шкіри; втома і слабкість; головні

болі; ослаблення зору; порушення менструального циклу і в деяких випадках виділення з сосків грудей у жінок; і імпотенція у чоловіків. Може відбутися збільшення органів тіла, включаючи печінку, селезінку, нирки і серце.

Найбільш серйозними наслідками для здоров'я людини в результаті захворювання акромегалією є цукровий діабет, гіпертензія і збільшення ризику серцево-судинних захворювань. Пацієнти, що страждають акромегалією, також схильні до підвищеного ризику появи поліпів товстої кишки, що може привести до розвитку раку.

При виникненні в дитячому віці пухлин, що виробляють гормон росту, захворювання, що виникає в результаті цього, називається гігантизмом, чи акромегалією. Ріст пластинок росту довгих трубчастих кісток відбувається після настання статевої зрілості, що запобігає збільшенню росту у дорослих при виробленні надлишку гормону росту. Тривалу дію надмірної кількості гормону росту до зрощення пластинок росту викликає прискорення росту довгих трубчастих кісток і збільшення росту.

Акромегалію викликає тривале вироблення надмірної кількості гормону росту гіпотарною залозою. Гіпофіз є невеликою залозою у основанні мозку, що виробляє декілька важливих гормонів, регулюючих функції організму, такі як ріст і розвиток, репродуктивність і метаболізм. Гормон росту є частиною каскаду гормонів, який, як зрозуміло з його назви, регулює фізичний ріст тіла людини. Вказаний каскад починається в частині мозку, що називається гіпоталамусом, що виробляє гормони, які регулюють функцію гіпофіза. Один з цих гормонів, а саме, гормон, що вивільняє гормон росту, стимулює вироблення гормону росту гіпотарною

залозою. Інший гіпоталамічний гормон - соматостатин - інгібує вироблення і вивільнення гормону росту. Виділення гормону росту гіпофізом в кровоток викликає вироблення іншого гормону, званого інсуліноподібним фактором росту-1 (ІФР-1), в печінці. Інсуліноподібний фактор росту 1 є фактором, що фактично викликає ріст кісток і інших тканин організму. У свою чергу, інсуліноподібний фактор росту 1 подає сигнал гіпофізу скоротити вироблення гормону росту. Рівні гормону, що вивільняє гормон росту, соматостатин, гормон росту і інсуліноподібний фактор 1 в організмі людини жорстко регулюються один одним, а також сном, вправами, стресом, прийомом їжі і рівнями цукру в крові. Якщо гіпофіз продовжує виробляти гормон росту незалежно від нормальних регулюючих механізмів, рівень інсуліноподібного фактора 1 продовжує підвищуватися, приводячи до кісткового росту і збільшення органів. Надлишок гормону росту також викликає зміни в цукровому і ліпідному обміні і може викликати діабет.

Більш ніж у 90% пацієнтів, що страждають на акромегалію, вироблення надмірної кількості гормону росту викликане доброякісною пухлиною пітuitarної залози, що називається аденомою. Вказані пухлини виробляють надмірну кількість гормону росту, і у міру свого росту вони стискають тканини мозку, що оточують їх, такі як зорові нерви. Такий ріст пухлини викликає головні болі і порушення зору, який нерідко є симптомами акромегалії. Крім того, стиснення навколишньої нормальної гіпофізної тканини може привести до зміни вироблення інших гормонів, тим самим приводячи до зміни менструального циклу і виділення з сосків грудей у жінок і до імпотенції у чоловіків.

У ряду пацієнтів акромегалія викликана негіпофізними пухлинами, а пухлинами підшлункової залози, легких і надниркових залоз. Такі пухлини також приводять до вироблення надмірної кількості гормону росту, або з огляду на те, що вони самі виробляють гормон росту, або, що зустрічається дещо частіше, або з огляду на те, що вони виробляють гормон, що вивільняє гормон росту, тобто гормон, що стимулює вироблення гормону росту гіпофізом. У вказаних пацієнтів можна провести вимірювання надлишку гормону, що вивільняє гормон росту, в крові, яке дозволяє визначити, що акромегалія не викликана порушенням функціонування гіпофіза. При видаленні вказаних негіпофізних пухлин хірургічним шляхом рівні гормону росту падають, і симптоми акромегалії поліпшуються.

Схеми лікування включають зниження вироблення гормону росту до нормальних рівнів з метою зниження тиску, який надає гіпофізна пухлина, що росте, на ділянки мозку, що вона оточує, збереження нормальної гіпофізної функції і зміни або поліпшення симптомів акромегалії. В даний час варіанти лікування включають хірургічне видалення пухлини, терапію лікарськими засобами і променеву терапію гіпофіза.

Октреотид є одним з лікарських препаратів, використовуваних для лікування акромегалії. Октреотид викликає фармакологічну дію аналогічну дії природного гормону соматостатину. Октреотид знижує рівні гормону росту і інсуліноподібного фак-

тора росту-1, а також глюкагонів і інсуліну. Октреотид також пригнічує реакцію лютеїнізуючого гормону на гонадотропін-вивільнюючий гормон (GNRH), знижує вісцеральний кровотік і інгібує вивільнення серотоніну, гастрину, вазоактивного пептиду кишечника, секретину, мотиліну і панкреатичного поліпептиду. У багатьох пацієнтів рівні гормону росту знижуються протягом однієї години, і головні болі пропадають протягом декількох хвилин після ін'єкційного введення октреотиду. У ряді досліджень було продемонстровано, що октреотид є ефективним для довгострокового лікування. Октреотид також з успіхом застосовувався для лікування пацієнтів, що страждають від акромегалії, викликані негіпофізними пухлинами. У деяких пацієнтів, що страждають акромегалією, і вже хворіють на цукровий діабет, октреотид може понизити потребу в інсуліні і поліпшити регулювання вмісту цукру в крові.

В даний час октреотид випускають у вигляді Sandostatin LAR® Depot, який при відновленні є суспензією мікросфер, що містять ацетат октреотиду. Sandostatin LAR® Depot є єдиним лікарським препаратом, показаним для довгострокової підтримуючої терапії пацієнтів, що страждають акромегалією. Препарат також показаний для довгострокового лікування важкої діареї і епізодів приливів, пов'язаних з метастатичними карциноідними пухлинами, і профузної водної діареї, пов'язаної з ВІП-секретуючими пухлинами. Sandostatin LAR® Depot вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції кожні чотири тижні після періоду титрації. Ацетат октреотиду також випускався у вигляді лікарської форми з негайним вивільненням - ін'єкційного розчину Sandostatin®, який необхідно було вводити ін'єкційно три рази на день.

Даний винахід передбачає створення терапевтично активної кількості октреотиду, що вивільняється протягом тривалого періоду часу, переважно, щонайменше, протягом приблизних двох місяців, переважніше, приблизно протягом шести місяців і до приблизно двох років. Даний винахід також передбачає створення композицій, що забезпечують контрольоване вивільнення октреотиду протягом, щонайменше, приблизно двох місяців, переважніше, приблизно протягом шести місяців і до приблизно двох років.

Приклади здійснення даного винаходу відносяться до фармацевтичної композиції, що містить октреотид або солі, його проліки або похідні, які можуть бути використані для ефективного лікування різних захворювань і станів, що включають без обмеження акромегалію, цукровий діабет, важку діарею і епізоди приливів, пов'язані з карциноідними пухлинами, і водну діарею, пов'язану з ВІ-Помамм.

У одному прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення композиції, що містить гідрогель і октреотид. Октреотид може бути присутнім у вигляді вільної основи, солі або комплексної форми. Композиція в змозі забезпечити при її введенні пацієнтові необхідний фармакокінетичний профіль октреотиду відносно стану, що піддається лікуванню.

В іншому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення фармацевтичної композиції, що містить октреотид для імплантації пацієнтові. У одному прикладі здійснення винаходу композиції, що імплантується, може додатково включати гідрогель, що забезпечує постійне, тривале і контрольоване вивільнення октреотиду при підшкірній імплантації пацієнтові. Гідрогелі переважно включають полімери на основі метакрилату і полімерів на основі поліуретану.

У додатковому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення стабільної фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість октреотиду в імплантаті, що забезпечує фармакокінетичний профіль октреотиду для пацієнта і має необхідний показник C_{ss} протягом тривалого періоду часу. Композицію можна використовувати для досягнення і(або) підтримки терапевтично ефективного рівня октреотиду у пацієнта. Переважне вивільнення октреотиду в динаміці за часом відбувається так, щоб терапевтично ефективний рівень октреотиду у пацієнта міг бути досягнутий протягом, щонайменше, приблизно двох місяців, і переважніше протягом приблизно шести місяців або тривалішого періоду. У переважнішому прикладі здійснення винаходу запобігають небажані викиди або списи при вивільненні октреотиду. У переважних прикладах здійснення винаходу фармацевтична композиція містить октреотид, більш переважно, ацетат октреотиду, що міститься в гідрогелі. В іншому переважному прикладі здійснення винаходу фармацевтична композиція містить октреотид, переважніше ацетат октреотиду, що міститься в полімерах на основі поліуретану і полімерах на основі метакрилату. Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу також може включати один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів.

В іншому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення лікарської форми, що імплантується, із стабільним, контрольованим вивільненням, що включає фармацевтично ефективну кількість октреотиду, що міститься в полімерному резервуарі, що забезпечує фармакокінетичний профіль вивільнення октреотиду в плазмі крові пацієнта протягом періоду часу, щонайменше, приблизно два місяці, і переважніше протягом приблизних шести місяців або тривалішого періоду.

Переважно, щоб лікарська форма композиції, що імплантується, являла собою імплантат, утворений шляхом полімеризації гідрофільних мономерів відповідно до даного винаходу. У переважних прикладах здійснення даного винаходу лікарська форма, що імплантується, включає гідрофільний імплантат терапевтично ефективної кількості октреотиду, наприклад, ацетату октреотиду, що міститься в гідрофільному співполімері, такому як 2-гідроксиетилметакрилат і гідроксипропілметакрилат. Форма імплантату відповідно до даного винаходу може також включати один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. У додатковому прикладі здійснення винаходу лікарською формою композиції, що імплантується,

є імплантат, виконаний з полімерів на основі поліуретану.

Лікарські форми октреотиду відповідно до даного винаходу надають хімічну і фізичну стабільність композиції, забезпечуючи при цьому профіль контрольованого вивільнення. Така підвищена стабільність найбільшою мірою спостерігається в композиціях і лікарських формах відповідно до даного винаходу, в яких стабільність октреотиду досягається при одночасному збереженні необхідного профілю контрольованого вивільненням. Зокрема, лікарські форми, що імплантуються, відповідно до даного винаходу характеризуються підвищеною стійкістю до вологопоглинання, забезпечуючи при цьому профіль вивільнення октреотиду, що дозволяє досягти терапевтично ефективної концентрації октреотиду протягом тривалого періоду часу, переважно протягом, щонайменше, двох місяців, переважніше, протягом приблизно шести місяців і протягом приблизного до двох років.

У одному прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення лікарської форми з контрольованим вивільненням, що містить октреотид, яка забезпечує середній показник C_{ss} in vivo октреотиду в організмі пацієнта від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 9нг/мл, і переважніше від приблизно 1нг/мл до приблизно 2нг/мл. У одному прикладі здійснення винаходу лікарська доза містить від приблизно 20 до приблизно 150 міліграм октреотиду, переважніше, від приблизно 40 до приблизно 90 міліграм октреотиду. Лікарська форма може бути вибрана з імплантату, насоса або іншого аналогічного пристрою контрольованого вивільнення. У переважних прикладах здійснення винаходу лікарська доза вивільняє терапевтично ефективну кількість октреотиду протягом періоду часу від приблизно двох місяців до приблизно двох років, переважніше від приблизно шести місяців до приблизно одного року і, найпреважніше, протягом приблизно шести місяців.

У додатковому прикладі здійснення винаходу лікарська форма октреотиду з контрольованим вивільненням може включати гідрофільний співполімер. Переважний гідрофільний співполімер включає 2-гідроксиетилметакрилат і гідроксипропілметакрилат. У одному прикладі здійснення даного винаходу співполімер містить приблизно 20% 2-гідроксиетилметакрилату і приблизно 80% гідроксипропілметакрилату. Лікарська форма може додатково містити стеарат магнію. В іншому прикладі здійснення винаходу лікарська форма може додатково містити гідроксипропілцелюлозу.

В іншому прикладі здійснення даного винаходу лікарська форма октреотиду з контрольованим вивільненням може містити полімер на основі поліуретану.

В іншому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення способу лікування пацієнта, що включає введення лікарської форми октреотиду з контрольованим вивільненням. Ще в одному переважному прикладі здійснення даного винаходу лікарська форма з контрольованим вивільненням підтримує середній показник C_{ss} in vivo октреотиду в організмі пацієнта, який потребує

цього, від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 9нг/мл.

В іншому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення способу лікування акромегалії або пов'язаних з акромегалією симптомів, що включає введення лікарської форми октреотиду з контрольованим вивільненням. Переважно, щоб лікарська форма з контрольованим вивільненням забезпечувала збереження середнього C_{max} октреотиду на рівні від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 4нг/мл протягом тривалого періоду часу. Тривалий період часу переважно складає від приблизно двох місяців до приблизно двох років, переважніше, приблизно шість місяців.

У додатковому прикладі здійснення винаходу передбачається створення способу лікування акромегалії або пов'язаних з акромегалією симптомів, що включає введення, щонайменше, одного гідрогелевого імплантату, що містить від приблизно 40 до приблизно 90 міліграм октреотиду, переважніше, приблизно 50 міліграм, і найпреважніше, приблизно 83 міліграми. Відповідно до деяких способів може бути введений один гідрогелевий імплантат, тоді як відповідно до інших способів може бути введено два гідрогелевих імплантати або більше. Гідрогелевий(-і) імплантат(-и) можуть вводити від приблизно одного разу на два місяці до приблизно одного разу на два роки, переважно приблизно кожні шість місяців.

У переважному прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення терапевтичної композиції, що містить гідрофільний співполімер і октреотид. У одному прикладі здійснення даного винаходу октреотид може вивільнятися з швидкістю, що забезпечує підтримку показника C_{ss} в межах від приблизно 0,1нг/мл до 9нг/мл протягом, щонайменше, двох місяців - приблизно двадцяти чотирьох місяців. У одному прикладі здійснення гідрофільний співполімер містить суміш етиленненасиченого гідрофільного мономера А і етиленненасиченого гідрофільного мономера В. Одним переважним мономером А є 2-гідроксиетилметакрилат. У одному прикладі здійснення даного винаходу гідрофільний співполімер може містити від приблизно 15% до 70%, переважніше приблизно 20% гідрофільного співполімера. Одним переважним мономером В є гідроксипропілметакрилат. У одному прикладі здійснення даного винаходу гідрофільний співполімер може містити приблизно 80% гідрофільного співполімера. Такі терапевтичні композиції в змозі вивільнятися з швидкістю, що забезпечує підтримку C_{ss} октреотиду в межах приблизного від 1нг/мл до 2нг/мл протягом періоду часу від, щонайменше, двох місяців до приблизно двадцяти чотирьох місяців.

У додатковому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення пристрою доставки лікарського препарату, що імплантується, що містить октреотид, в якому вказаний пристрій забезпечує доставку терапевтично ефективної кількості октреотиду протягом періоду від, щонайменше, двох місяців до приблизно двадцяти чотирьох місяців. У одному прикладі здійснення даного винаходу терапевтично ефективна кількість октреотиду складає приблизно від 20мкг до 800мкг на

добу. В іншому прикладі здійснення даного винаходу терапевтично ефективна кількість октреотиду складає приблизно від 30мкг до приблизно 300мкг на добу.

В іншому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення лікарської форми з контрольованим вивільненням, що містить октреотид, для імплантації, при цьому лікарська форма включає октреотид в гідрофільному полімері, що забезпечує вивільнення октреотиду із швидкістю приблизного від 30мкг до 250мкг на добу, переважніше з середньою швидкістю приблизно 100мкг на добу *in vitro* протягом приблизних шести місяців *in vitro*.

Лікарська форма з контрольованим вивільненням, що містить октреотид, для імплантації, при цьому лікарська форма включає октреотид в гідрофільному полімері, що забезпечує вивільнення *in vitro*: не більш приблизно 20% октреотиду з лікарської форми після приблизно 6 тижнів; і приблизно 60% октреотиду з лікарської форми після приблизно шести місяців.

В іншому прикладі здійснення даного винаходу передбачається створення імплантату, що містить октреотид, гідроксиетилметакрилат і гідроксипропілметакрилат. Імплантат може додатково включати фармацевтично прийнятні наповнювачі, зокрема, наприклад, гідроксипропілцелюлозу і(або) стеарат магнію.

Композиції відповідно до даного винаходу можуть бути використані при лікуванні стану у пацієнта, при цьому передбачається досягнення терапевтично ефективної концентрації октреотиду у пацієнта, що потребує цього. Композиції можуть бути використані для підвищення рівня і(або) підтримки терапевтично ефективної концентрації октреотиду у пацієнтів шляхом введення, переважно шляхом імплантації, композиції через приблизно кожні шість місяців. Композиції відповідно до даного винаходу можуть бути складені так, щоб запобігати виникненню сильних піків при початковому вивільненні октреотиду. Композиції відповідно до даного винаходу при їх введенні пацієнтові, що цього потребує, забезпечують лікування гормональних захворювань, що характеризуються підвищеними рівнями гормону росту або інсуліноподібного фактора росту-1. Крім того, композиції відповідно до даного винаходу при їх введенні пацієнтові, що цього потребує, забезпечують лікування симптомів, пов'язаних з карциноїдними пухлинами і ВІПама. Переважно, щоб композиції були стабільним імплантатом з контрольованим вивільненням, що містить терапевтично ефективну кількість октреотиду в гідрогелі, переважно в полімерах на основі метакрилату або поліуретану, завдяки чому забезпечувалася б підтримка терапевтично ефективного рівня октреотиду в плазмі крові пацієнта протягом періоду, щонайменше, приблизно 2-х місяців, переважно, щонайменше, приблизно 6 місяців і переважніше приблизно 12 місяців і аж до двох років.

Фіг.1 - графік, що ілюструє лінійну залежність між рівноважною вологістю і ваговим процентним змістом ланок гідроксипропілметакрилату в зшитих гідроксиетилметакрилатних / гідроксипропілмета-

крилатних полімерах при їх максимальному стані гідрататії.

Фіг.2 - графік, що ілюструє вивільнення октреотиду з імплантованої лікарської форми відповідно до даного винаходу.

Фіг.3 - графік, що ілюструє вивільнення октреотиду з імплантованої лікарської форми відповідно до даного винаходу.

Фіг.4 - графік, що ілюструє вивільнення октреотиду з шести різних імплантованих лікарських форм відповідно до даного винаходу.

Фіг.5 - графік, що ілюструє вивільнення октреотиду з різних імплантованих лікарських форм відповідно до даного винаходу.

Фіг.6 - графік, що ілюструє рівні октреотиду і інсуліноподібного фактора росту-1 в сироватці у здорових собак, яким була імплантована лікарська форма октреотиду відповідно до даного винаходу.

Фіг.7 - графік, що ілюструє рівні октреотиду і інсуліноподібного фактора росту-1 в сироватці в групі з 3-х здорових собак, яким була імплантована одна лікарська форма октреотиду відповідно до даного винаходу протягом шести місяців.

Фіг.8 - графік, що ілюструє рівні октреотиду і інсуліноподібного фактора росту-1 в сироватці в групі з 3-х здорових собак, яким було імплантовано дві лікарські форми октреотиду відповідно до даного винаходу протягом шести місяців.

Фіг.9А і Фіг.9В - графіки, що ілюструють рівень інсуліноподібного фактора росту-1 в сироватці і процентну зміну у одинадцяти пацієнтів з акромегалією протягом шести місяців, яким була імплантована лікарська форма октреотиду відповідно до даного винаходу відповідно.

Фіг.10 - графік, що ілюструє рівні октреотиду в сироватці у одинадцяти пацієнтів з акромегалією протягом шести місяців, яким була імплантована лікарська форма октреотиду відповідно до даного винаходу.

Фіг.11 - графік, що ілюструє рівні октреотиду в сироватці у двох собак протягом шести місяців, яким була імплантована лікарська форма октреотиду відповідно до даного винаходу.

Фіг.12 - графік, що ілюструє рівні інсуліноподібного фактора росту-1 в сироватці у двох собак протягом шести місяців, яким була імплантована лікарська форма октреотиду відповідно до даного винаходу.

До приведення опису даних композицій і способів фахівцям в даній області техніки повинно бути очевидно, що даний винахід не обмежений описаними конкретними молекулами, композиціями, методологіями або протоколами, оскільки вони можуть варіюватися. Фахівцям в даній області техніки повинно бути також очевидно, що використовується в описі термінологія призначена для цілей опису виключно конкретних варіантів або прикладів здійснення і не обмежує об'єм даного винаходу, який буде обмежений формулою, що тільки додається. Використовувані в даному описі терміни мають значення, визнані фахівцями в даній області техніки і відомі їм, проте, в цілях зручності і завершеності нижче приведені конкретні терміни і їх значення.

Слід також відзначити, що відповідно до використання в даному контексті і у формулі форми однини, включають посилання на множину, якщо інше однозначно не вказане в контексті. Всі технічні і наукові терміни, використовувані в даному описі, мають одне і те ж значення, що добре відоме фахівцями в даній області техніки, якщо не визначене інше. Не дивлячись на те, що в практиці або тестуванні прикладів здійснення даного винаходу можуть бути використані будь-які способи і матеріали, аналогічні або еквівалентні описаним в даному контексті способам і матеріалам, нижче приведений опис переважних способів, пристроїв і матеріалів. Всі публікації, згадані в даному контексті, інкорпоровані шляхом посилання в тому ступені, в якій вони забезпечують достатнє розкриття даного винаходу. Ніщо в даному описі не повинно тлумачитися як допущення того, що винахід не дає право датувати заднім числом таке розкриття через попередній винахід.

Для цілей даного опису термін «приблизно» означає плюс або мінус 10% числового значення числа, з яким воно використовується. Наприклад, приблизно 50% означає в межах 45%-55%.

Термін "лікарська форма з контрольованим вивільненням" відноситься до лікарської форми, призначеної для постійного вивільнення заздалегідь заданої, терапевтично ефективної кількості лікарського препарату або іншої активної речовини, наприклад, поліпептиду, або синтетичного з'єднання протягом тривалого періоду часу, внаслідок чого скорочується число курсів лікування, необхідних для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Що стосується даного винаходу, лікарська форма з контрольованим вивільненням дозволить скоротити число курсів лікування, необхідних для досягнення необхідного ефекту в плані зниження рівнів гормону росту або рівнів інсуліноподібного фактора росту-1, або в плані поліпшення симптомів, в'язаних з акромегалією, включаючи, але не обмежуючись аномальним ростом. Лікарські форми з контрольованим вивільненням відповідно до даного винаходу дозволяють досягти необхідного фармакокінетичного профілю у пацієнта, переважно, щоб вивільнення активної речовини почалося в основному негайно після його розміщення в середовищі доставки, за яким послідує постійне, сповільнене вивільнення активної речовини переважно нульового порядку або майже нульового порядку.

Терміни «пацієнт» і «суб'єкт» означають всіх тварин, зокрема людину. Приклади пацієнтів або суб'єктів включають людей, корів, собак, котів, кіз, овець і свиней.

Для цілей даного опису термін «фармакологічно прийнятні солі, естери, амідів і проліки» відноситься до карбоксилатних солей, амінокислотних солей приєднання, естерів, амідів і пролікарських форм відповідно до даного винаходу, які в рамках об'єму обґрунтованого медичного висновку є прийнятними для використання при контакті з тканинами пацієнтів, не викликаючи неспецифічну токсичність, роздратування, алергічну реакцію і т.і., відповідають доцільному відношенню вигода/ризик і є ефективними для їх цільового використання, і,

де можливо, також до цвітер-іонних форм сполук винаходу.

Термін «пролікарська форма» відноситься до сполук, що швидко трансформуються *in vivo* для отримання початкових сполук вищенаведеної формули, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Докладний виклад міститься в роботі T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидві з яких включені в даний опис як посилання.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати як в несольватованих, так і сольватованих формах з фармацевтично прийнятими розчинниками, такими як вода, етанол і т.і. В цілому, сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам в цілях даного винаходу.

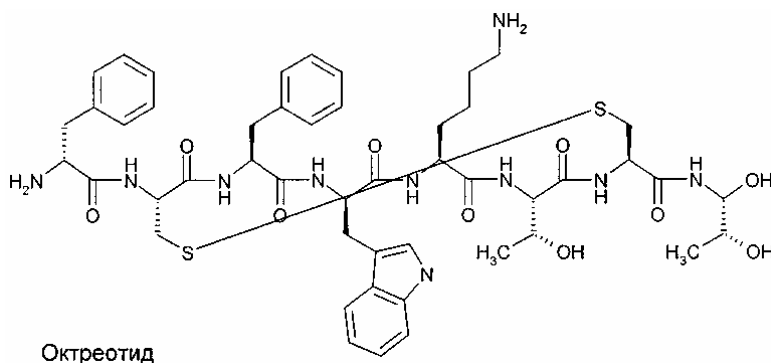
Термін «солі» відноситься до відносно нетоксичних, неорганічних і органічних солей приєднання кислот сполук відповідно до даного винаходу. Вказані солі можуть бути приготовані *in situ* в процесі остаточного виділення і очищення сполук, або шляхом окремого проведення реакції очищеної сполуки у формі її вільної основи з прийнятною органічною або неорганічною кислотою і шляхом виділення солі, що утворилася в результаті такої реакції. Репрезентативні солі включають ацетатну, гідробромідну, гідрохлоридну, сульфатну, бісульфатну, нітратну, ацетатну, оксалатну, валератну, олеатну, пальмітатну, стеаратну, лауратну, боратну, бензоатну, лактатну, фосфатну, тозелатну, цитратну, малеатну, фумаратну, сукцинатну, тартратну, нафтилатмезилатну, глюкогептонатну, лак-

тобіонатну, лаурилсульфонатну сіль і т.і. Вказані солі можуть включати катіони лужних або лужно-земельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній і т.і., а також нетоксичні амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін і т.і. (Див., наприклад, S.M. Barge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, яка включена в даний опис як посилання).

Термін «лікування» відноситься до введення ліків або до виконання медичних процедур по відношенню до пацієнта або в цілях профілактики (запобігання), або лікування фізичного недоліку або захворювання у тому випадку, коли пацієнт уражений хворобою.

Термін «терапевтично ефективну кількість» означає кількість, достатню для зменшення, запобігання або поліпшення симптомів, пов'язаних з медичним станом. У контексті гормональної терапії він також може означати нормалізацію функцій організму або рівнів гормону при захворюванні або розладах. Наприклад, терапевтично ефективна кількість лікарської форми октреотиду з контрольованим вивільненням є заздалегідь задана кількість, розрахована з метою досягнення необхідного ефекту, наприклад, ефективного зниження у пацієнта рівнів гормону росту або інсуліноподібного фактора росту-1.

Октреотид є октапептидом з наступною амінокислотою послідовністю: L-цистеїнамід, D-фенілаланіл-L-цистеїніл-L-фенілаланіл-D-триптофіл-L-лизил-L-треоніл-N-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)пропіл]-, циклічний (2>7) - дисульфід; [R-(R*,R*)]. Структура октреотиду приведена нижче.



Хімічна формула - $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2$, і його молекулярна вага складає 1019,3Da. Октреотид відноситься до засобів терапевтичної категорії, що пригнічують шлункову секрецію. Октреотид відповідно до даного винаходу може існувати, наприклад, у вільній формі, у формі солі або у формі його комплексів. Кислотні солі приєднання можуть бути утворені, наприклад, органічними кислотами, полімерними кислотами або неорганічними кислотами. Кислотні солі приєднання включають, наприклад, гідрохлорид і ацетати. Комплекси, наприклад, утворені з октреотиду при додаванні неорганічних речовин, наприклад, неорганічних солей або гідроксидів, таких як Ca- і Zn- солі (або)

при додаванні полімерних органічних речовин. Ацетатна сіль є переважною сіллю для лікарської форми даного винаходу.

У прикладах здійснення даного винаходу передбачається створення пристрою доставки лікарського препарату, яке дозволяє досягти наступних цілей: контрольована швидкість вивільнення (швидкість вивільнення нульового порядку) з метою максимізації терапевтичного ефекту і мінімізації небажаних побічних ефектів; простий спосіб видалення пристрою при необхідності для завершення лікування; підвищення біодоступності при менших варіаціях абсорбції і відсутність пресистемного метаболізму.

Однією особливістю даного винаходу є фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, що містить ацетат октреотиду в гідрогелевому пристрої контрольованого вивільнення. При введенні пацієнтові композиція відповідно до даного винаходу дозволяє забезпечити профіль вивільнення октреотиду протягом часу, що перевищує, щонайменше, 2 місяці, переважно, щонайменше, приблизно 6 місяців або більш, аж до приблизно двох років. Октреотид переважно міститься в гідрогелі, і лікарська форма вивільняє терапевтично ефективну кількість октреотиду протягом тривалого періоду часу. У переважних прикладах здійснення даного винаходу гідрогель містить полімер, вибраний з полімерів на основі метакрилату, полімерів на основі поліуретану або їх поєднань. Терапевтично ефективна кількість є кількістю октреотиду, переважно ацетату октреотиду, яка при введенні пацієнтові або суб'єктові покращує симптом акромегалії. У переважному прикладі здійснення винаходу лікарська форма може додатково включати фармацевтично прийнятні наповнювачі.

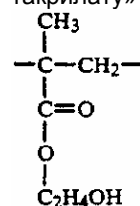
При введенні композицій відповідно до даного винаходу пацієнтові концентрація октреотиду в плазмі пацієнта в динаміці за часом (профіль вивільнення) може підтримуватися протягом періоду часу, щонайменше, 2 місяці, переважно приблизно 6 місяців і до приблизно двох років. Композиції можуть забезпечити середню концентрацію октреотиду в плазмі при стаціонарному стані в організмі пацієнта в межах від приблизно 0,1 до приблизно 9нг/мл, переважно від приблизно 1 до приблизно 2нг/мл і, переважніше, від приблизно 1,2 до приблизно 1,6нг/мл. Стаціонарний стан являє собою момент, в який кількість введенного лікарського засобу протягом інтервалу між прийомами лікарського засобу дорівнює кількості лікарського засобу, виведеного протягом цього ж інтервалу.

Гідрогель може бути однорідним гомополімером або співполімером, що має заздалегідь задане значення рівноважної вологості, утворений шляхом полімеризації суміші етиленненасиченого мономера А і етиленненасиченого мономера В, наприклад, 2-гідроксиетилметакрилат і гідроксипропілметакрилат. Заздалегідь задана рівноважна вологість може бути розрахована шляхом визначення значення рівноважної вологості гідрогелевого гомополімера гідрофільного мономера А (гомополімера А) і гідрогелевого гомополімера гідрофільного мономера В (гомополімер В); шляхом визначення залежності значень рівноважної вологості гомогенних співполімерів АВ від хімічної композиції вказаних співполімерів АВ; шляхом вибору цільового значення рівноважної вологості і визначення хімічного складу співполімера АВ, що має цільове значення рівноважної вологості; шляхом формування суміші мономера А і мономера В, що полімеризуються, в кількостях достатніх для отримання співполімера АВ, що має цільове значення рівноважної вологості; і шляхом дії на реакцію полімеризації для отримання співполімера АВ, що характеризується цільовим значенням рівноважної вологості.

Під виразами «співполімер АВ» або «співполімер АВ, що складається в основному з ланок мономера А і ланок мономера В» розуміють, що адитивна співполімеризація мономера А і мономера В була здійснена шляхом зв'язування етилену вказаних мономерів, шляхом полімеризування. Як ілюстрація, якщо мономером А є 2-гідроксиетилметакрилат і мономером В є N-метилакриламід, співполімер АВ містить ланки мономера А, що повторюються, і ланки мономера В, що повторюються.

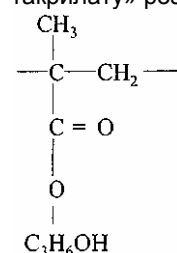
Якщо в контексті не вказане інше, термін «співполімер» включає полімери отримані шляхом полімеризації суміші, щонайменше, двох етиленненасичених мономерів.

Під терміном «ланка (ланки) гідроксиетилметакрилату» розуміється структура



що повторюється в полімері, отриманому шляхом полімеризації гідрофільного матеріалу, що містить 2-гідроксиетилметакрилат ("гідроксиетилметакрилат").

Під терміном «ланка (ланки) гідроксипропілметакрилату» розуміється структура



отримана шляхом полімеризації гідрофільного матеріалу, що містить гідроксипропілметакрилат ("гідроксипропілметакрилат").

Рідкий матеріал, що полімеризується, використовуваний в гідрофільних продуктах, включає широку різноманітність гідрофільних етиленненасичених сполук, що співполімеризуються, зокрема, гідрофільні мономери, такі як моноестери акрилової кислоти або метакрилової кислоти з полігідроксисполукою, що має гідроксильну групу, що естерифікується, щонайменше, одну додаткову гідроксильну групу, таку як моноалкіленові і поліалкіленові поліолі метакрилової і акрилової кислоти, наприклад, 2-гідроксиетилметакрилат і акрилат, діетиленгліколь метакрилат і акрилат, пропіленгліколь метакрилат і акрилат, дипропіленгліколь метакрилат і акрилат, гліцидилметакрилат і акрилат, гліцерил метакрилат і акрилат і т.і.; 2-алкенаміди, наприклад, акриламід, метакриламід і т.і.; N-алкіл і N,N-діалкілзаміщені акриламиди і метакриламиди, такі як N-метилметакриламід, N,N-диметилметакриламід і т.і.; N-вінілпіролідон; алкілзаміщені N-вінілпіролідони, наприклад, метилзаміщений N-вінілпіролідон; N-вінілкапролактam; алкілзаміщений N-вінілкапролактam, наприклад, N-вініл-2-метилкапролактam, N-вініл-S-

диметилкапролактама і т.і. У вказаних лікарських формах також можуть бути корисними акрилова і метакрилова кислоти.

Суміші гідрофільних мономерів використовують в реакції полімеризації. Тип і пропорцію мономерів вибирають так, щоб отримати гомогенний полімер, переважно зшитий гомогенний полімер, який при гідратації має необхідне значення рівноважної вологості для цільового призначення або використання. Вказане значення може бути попередньо задане шляхом приготування ряду співполімерів, використовуючи різні співвідношення мономерів, наприклад, сумішей гідроксиетилметакрилату і гідроксипропілметакрилату в різних співвідношеннях, встановлюючи значення рівноважної вологості співполімерів і складаючи графік залежності % ланок гідроксипропілметакрилату (або % гідроксиетилметакрилату) в співполімерах гідроксипропілметакрилат/гідроксиетилметакрилат від процентного відношення вагових рівноважної вологості співполімерів (див. Фіг.1).

У одному прикладі здійснення даного винаходу гідрофільний імплантат, такий як ксерогель, ефективно абсорбує воду. У стані гідрата він називається гідрогелем. У будь-якій формі він є біосумісним з організмом господаря, нетоксичним по відношенню до нього і небіодеградуєним. Він, поза сумнівом, є таким, що водонабухає і є водонерозчинним. Коли гідрогель досягає максимального рівня гідратації, вміст води в гідрогелі називається «Рівноважною вологістю». Процентний вміст води в гідрогелі (будь-який стан гідратації) визначається таким чином:

$$\frac{\text{Вага гідрогелю} - \text{вага сухого полімеру (ксерогель)}}{\text{вага гідрогелю}} \times 100$$

У ряді випадків полімеризація певних гідрофільних мономерних сумішей може привести до утворення гомогенних гідрофільних співполімерів, що є розчинними з різним ступенем у водному середовищі. У таких випадках невелика кількість, наприклад до 3 відсотків співполімеризуемого поліетиленненасиченого зшиваючого агента може бути включена в мономерну суміш з метою отримання гомогенних зшитих співполімерів, що є водонерозчинними а також такими, що набухають у воді. Слабо зшитий гомополімер гідроксиетилметакрилату має значення рівноважної вологості приблизно 38%. Зшиті співполімери гідроксиетилметакрилату і гідроксипропілметакрилату мають значення рівноважної вологості менше 38%. З іншого боку, зшиті співполімери гідроксиетилметакрилату і акриламідну мають значення рівноважної вологості приблизно 38% відносно ваги до об'єму, наприклад, до приблизно 75 вагових відсотків і вище. Таким чином, залежно від ефективної швидкості елювання активної сполуки, наприклад, лікарського препарату, яка потрібна від системи доставки гідрогелю для конкретного застосування, фахівці в даній області техніки, слідуючи розкритим в даному описі ідеям, можуть виготовити для спеціального застосування гідрогелі мембрани співполімера, які забезпечать елювання лікарського засобу при необхідній швидкості. Переважні співполімери містять від приблизно 15%

до приблизно 70 вагових відсотків ланок гідроксиетилметакрилату і від приблизно 85 до 30 вагових відсотків ланок другого мономеру етилену і мають заздалегідь задані значення рівноважної вологості в діапазоні від приблизно 20% до приблизно 75%, переважно приблизно 25%. Найбільш переважними гомогенними співполімерами є співполімери, отримані з гідрофільних мономерних сумішей, що містять від приблизно 80 вагових відсотків гідроксипропілметакрилату і від приблизно 20 вагових відсотків гідроксиетилметакрилату. У додаткових прикладах здійснення винаходу суміш може додатково містити невелику кількість поліетиленненасиченого зшиваючого агента, наприклад, триметилпропану триметилакрилат («ТМРТА»).

Різні особливості винаходу включають гомогенні гідрофільні співполімери, гомогенна полімерна структура яких утворена шляхом полімеризації суміші вищеописаних гідрофільних мономерів; і пристрій доставки лікарського засобу, в якому використовуються картриджі гомогенних полімерів в системі доставки. Шляхом полімеризації суміші гідрофільних мономерів і гідрофобних мономерів отримують гетерогенні полімери. Наявність гідрофобних сегментів в полімері підвищує поверхневу вільну енергію, тим самим збільшуючи адсорбцію білка і мінералізацію після імплантації в тварину. За наслідками вимірювання гідрогелі полігідроксиетилметакрилату мають поверхневу вільну енергію близьку до нуля. Відповідно до інтерпретації поверхневої вільної енергії гідрогелі певних гідрофільних компонентів виявляються сильно біосумісними з тканинами організму. Слабо зшитий полігідроксиетилметакрилат є гомогенним, гідрофільним «гомополімером» (не дивлячись на відносно невеликі кількості полімеризованого зшиваючого агента, що знаходиться в ньому), що має відносно постійні характеристики і значення. Способи зміни «гомополімерного» полігідроксиетилметакрилату для додання йому додаткових характеристик або властивостей є складними, трудомісткими і нерідко приводять до непостійної поведінки властивостей. З іншого боку, суміші гідроксиетилметакрилату з різними кількостями іншого(-их) полімеризуемого(-х) гідрофільного(-х) співмономеру(-ів) можуть бути полімеризовані для отримання передбачених гомогенних гідрофільних співполімерів, що мають (заздалегідь задані), спеціальні властивості.

Корисні зшиваючі агенти, які можуть бути включені в реакційне середовище, що полімеризується, включають, наприклад, поліетиленненасичені сполуки, що мають, щонайменше, два етиленові центри, що полімеризуються, такі як ди-, три- і тетраетиленненасичені сполуки, зокрема, триненасичені зшиваючі агенти з диненасиченими зшиваючими сполуками або без них, наприклад, дивінілбензол, етиленглікольдиметакрилат і диакрилат, пропіленглікольдиметакрилат і диакрилат; і ди-, три- і тетраакрилатні або метакрилатні естери наступних поліолів: триетаноламін, глицерол, пентаеритритол, 1,1,1-триметилпропан та інші.

Реакція полімеризації може бути проведена в об'ємі або з інертним розчинником. Прийнятні роз-

чинники включають воду; органічні розчинники, такі як водорозчинні нижчі аліфатичні одноатомні спирти, а також багатотомні спирти, наприклад, гліколь, гліцерин, діоксан і т.і.; а також їх суміші.

Сполуки, що є ефективними при каталізі полімеризування етиленненасичених сполук, включають вільнорадикальні сполуки і(або) ініціатори, тип яких зазвичай використовується у полімеризації вінілів, наприклад, органічні пероксиди, перкарбонати, пероксид водню і сульфати лужних металів. Ілюстративні приклади включають гідрпероксид кумолу, т-бутилгідрпероксид, бензоїлпероксид, біс(4-трет-бутилцелогексил)пероксидкарбонат, пероксид водню, 2,4-дихлорбензоїлпероксид, ацетилпероксид, ди-н-пропілпероксидкарбонат, ди-трет-бутилпероксид, ди-втор-бутилпероксидкарбонат, сульфат амонію, сульфат калію і сульфат натрію. Переважним каталізатором є каталізатор, що характеризується ефективною при низькій температурі, наприклад, приблизно 20°-80°C, такі як трет-бутилпероктоат, бензоїлпероксид і

ди(вторбутил)пероксидкарбонат. Також може бути використаний відомий каталізатор окисно-відновної полімеризації. Полімеризація сполук етилену переважно може бути проведена з використанням, наприклад, ультрафіолетового, рентгенівського, гама-, мікрохвильового випромінювання або інших добре відомих форм випромінювання. Переважним каталізатором для ультрафіолетового отвердження є метиловий естер бензоїну. Каталізатори і(або) ініціатори і(або) випромінювання використовують в каталітично ефективній кількості з метою оптимізації реакції полімеризації.

У даному винаході основна увага зосереджена на застосуванні полімерів на основі поліуретану, термопластиків або термореактивних пластиків з метою створення лікарських пристроїв, що імплантуються, для доставки біологічно активних сполук з контрольованими швидкостями протягом тривалого періоду часу. З поліуретанових полімерів переважно виготовляють шляхом екструзії, реактивного лиття під тиском, компресійного формування або лиття з витяжкою циліндричні порожнисті трубки з одним або двома відкритими кінцями (див. наприклад, патент US 5,266,325 і 5,292,515, включені в даний опис як посилання в усій їх повності) залежно від типу використовуваного поліуретану.

Термопластичний поліуретан може бути перероблений шляхом екструзії, пресування литтям або компресійного формування. Термореактивний поліуретан може бути перероблений шляхом реактивного лиття під тиском, компресійного формування або лиття з витяжкою. Розміри циліндричної порожнистої трубки є виключно важливими і повинні бути максимально точними.

Полімери на основі поліуретану синтезують з багатофункціональних поліолів, ізоціанатів і подовжувачів ланцюгів. Характеристики кожного поліуретану залежать від його структури.

Термопластичні поліуретани отримують з макродіолів, діізоціанатів і дифункціональних подовжувачів ланцюгів (див. наприклад, патент US 4,523,005 і 5,254,662, включені в даний опис як

посилання у всій своїй повноті). Макродіоли утворюють м'які домени. Діізоціанати і подовжувачі ланцюгів утворюють тверді домени. Тверді домени служать як фізичнозшиваючі центри для полімерів. Шляхом зміни співвідношення двох вказаних доменів можна змінювати фізичні характеристики поліуретанів.

Термореактивні поліуретани можуть бути отримані з багатофункціональних (більше, ніж дифункціональні) поліолів і(або) ізоціанатів і(або) подовжувачів ланцюгів (див. наприклад, патенти US 4,386,039 і 4,131,604, включені в даний опис як посилання у всій своїй повноті). Термореактивні поліуретани також можуть бути отримані шляхом введення ненасичених зв'язків в полімерні ланцюги і відповідних зшивачів і(або) ініціаторів з метою досягнення хімічного зшивання (див. наприклад, патент US 4,751,133, включений в даний опис як посилання у всій своїй повноті). Швидкості вивільнення активних речовин можуть контролюватися шляхом регулювання кількості зшиваючих центрів і шляхом їх розподілу.

У поліуретанові полімерні ланцюги можуть бути введені різні функціональні групи шляхом модифікації головних ланцюгів поліолів залежно від необхідних властивостей. При використанні пристрою для доставки водорозчинних лікарських засобів такі гідрофільні бічні підвішені групи як іонічні, карбоксильні, естерні і гідрокси-групи включають в поліоли з метою підвищення гідрофільності полімеру (див. наприклад, патенти US 4,743,133 і 5,354,835, включені в даний опис як посилання у всій своїй повноті). При використанні пристрою для доставки гідрофобних лікарських засобів такі гідрофобні бічні підвішені групи як алкільні, силоксанові групи включають в поліоли з метою підвищення гідрофобності полімеру (див. наприклад, патент US 6,313,254, включений в даний опис як посилання у всій своїй повноті). Швидкості вивільнення активних речовин також можуть контролюватися за допомогою гідрофільності/гідрофобності поліуретанових полімерів.

У переважному прикладі здійснення даного винаходу мініатюрні, циліндричні імпланти містять усередині своєї центральної частини октреотид, переважно ацетат октреотиду і, як варіант, фармацевтично прийнятний носій. Товщина мембрани (між внутрішньою і зовнішньою поверхнями) імплантату є в основному рівномірною і служить як бар'єр, що обмежує швидкість вивільнення речовини, що міститься всередині. Такі імпланти можуть пластифіковані або гідратовані, і з них можуть бути виготовлені вироби іншої геометричної форми, призначеної для використання в різних медичних цілях.

При виготовленні лікарських форм, що імплантуються, необхідно враховувати ряд факторів: визначення профілю вивільнення (час затримки, швидкість вивільнення і тривалість); визначення гідрофільного полімерного матеріалу; і вимірювання дифузної активної речовини через матеріал (виступаючий як мембрана, що обмежує швидкість). Профіль гідратації мембрани, що обмежує швидкість, відносно певної активної речовини може бути легко визначений шляхом виготовлення

плівки з вибраного полімеру і проведення дослідження на її дифузійність використовуючи двокамерну вертикальну скляну камеру, добре відому в даній області техніки.

Визначають коефіцієнт дифузії і вміст води при яких починається дифузія (тобто нижче за яких в основному не відбувається дифузія - далі "% H_d"). З різних полімерів виготовляють ряд мембран. Потім мембрани гідратують до їх місткості і вимірюють їх рівноважну вологість. Повністю гідратовані мембрани поміщають в двокамерну вертикальну скляну камеру для вимірювання і складання графіка дифузії макромолекулярної композиції через матеріали мембран при різній рівноважній вологості. Рівноважна вологість більшості гідратованих мембран, через які не було виявлено дифузії (тобто, жодна з активних речовин не дифундує в рецепторну камеру), складає %H_d для випробовуваної системи. Це може бути досягнуто шляхом складання графіка кривої проникності залежно від рівноважної вологості.

Результати проникності (коефіцієнт дифузії) отримують відповідно до першого закону дифузії Фіка, використовуючи нижче приведені рівняння:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{APCd}{1}$$

де dQ/dt - потік через матеріал мембрани (мкг/ч); він вимірюється як нахил лінійної частини кривою кумулятивного переносу залежно від часу; де A - площа мембрани (см²); де P - коефіцієнт проникності мембрани (см²/ч), або DK_d , де D - дифузійність мембрани (см²/ч), і K_d - коефіцієнт розділення для мембрани/донорського розчину; де 1 - товщина мембрани, виміряна при завершенні експерименту (см); і де C_d - концентрація донорського розчину (мкг/см³).

Потім визначають профіль затримки вивільнення. Виготовляють ще декілька полімерних мембран, що мають різну кількість зшиваючих агентів і мономерів. Далі вказані мембрани гідратують, але тільки частково, тобто до вмісту води менше %H_d або дорівнює %H_d. Частково гідратовані мембрани поміщають в двокамерні вертикальні скляні камери для вимірювання і будування графіка залежності дифузії активної сполуки через мембрани від часу. Можуть бути вибрані буферні розчини для донорських і рецепторних камер для контакту з частково гідратованими мембранами і для їх додаткового гідратування при тій же самій швидкості, при якій вони будуть гідратовані в середовищі доставки. Час між початком проведення дослідження дифузії, тобто додаванням активної речовини до донорської камери і виявленням фармацевтично ефективної концентрації активної речовини в рецепторній камері, є час затримки вивільнення для такого поєднання полімерів і початкового відсотка гідратації.

З метою визначення фізичних розмірів пристрою циліндричної форми повинна бути визначена загальна кількість активної речовини, що доставляється. Це є продуктом необхідної щоденної дози і тривалості доставки. У переважних прикладах здійснення винаходу тривалість доставки складає, щонайменше, приблизно 2 місяці, переважніше приблизно 6 місяців і до приблизно двох

років. Наприклад, необхідна щоденна доза складає від приблизно 10 до приблизно 1000мкг октреотиду на добу, переважно від приблизно 20 до приблизно 800мкг октреотиду на добу, і найперважніше від приблизно 30 до приблизно 300мкг октреотиду на добу.

Об'єм циліндричного резервуару (центральна частина) циліндричного пристрою складає $\pi r_1^2 h$, де r_1 - радіус резервуару і h - його висота. Формула для вивільнення при тому, що стаціонарному складається з циліндра:

$$[dQ/dt] = [2\pi r_1^2 h DK_d C_d] / [\ln(r_0/r_1)]$$

де r_0 - зовнішній радіус циліндричного пристрою; і де C_d - концентрація лікарського засобу в донорському розчині, тобто носіїв. Вивільнення при стаціонарному стані досягається, коли C_d підтримується в насиченому стані. Таким чином, товщина мембрани, потрібна для необхідного сповільненого вивільнення складає $r_0 - r_1$.

Кількість використовуваної активної речовини залежатиме не тільки від необхідної щоденної дози, але також і від кількості днів, протягом яких необхідно підтримувати рівень дози. Тоді як вказана кількість може бути розрахована емпіричним шляхом, фактична доза, що доставляється, також залежить від будь-якої взаємодії з матеріалами і носіями, якщо вони використовуються в пристрої.

Після того, як буде вибраний відповідний поліуретановий полімер, наступний крок полягає у визначенні найбільш ефективного способу виготовлення циліндричних імплантатів.

Для виготовлення порожнистих трубок з двома відкритими кінцями, що мають постійні фізичні розміри, переважними є процеси прецизійної екструзії і литт'євого пресування при використанні термопластичних поліуретанів. Резервуар можна легко заповнити відповідними лікарськими формами, що містять активні речовини і носії, або заповнити заздалегідь виготовленими гранулами для максимального завантаження активних речовин. Перед заповненням порожнистої трубки лікарською формою один відкритий кінець спочатку необхідно запаяти. Для герметизації двох відкритих кінців можна використовувати дві заздалегідь виготовлені кінцеві пробки. Етап герметизації може бути завершений шляхом нагріву або шляхом використання розчинника або будь-якого іншого засобу для герметизації, переважно постійної, двох кінців.

Залежно від механізму отвердження термореактивних поліуретанів переважними процесами є прецизійне реактивне лиття під тиском або лиття з витяжкою. Реактивне лиття під тиском використовують в тому випадку, якщо отвердження проводять шляхом нагріву, а лиття з витяжкою використовують, якщо отвердження проводять шляхом опромінювання світлом і(або) нагрівом. Порожністі трубки з одним відкритим кінцем переважно виготовляють шляхом лиття з витяжкою. Порожністі трубки з двома відкритими кінцями виготовляють шляхом реактивного лиття під тиском. Резервуар може бути заповнений аналогічним чином, як і резервуар трубок з термопластичних поліуретанів.

Для герметизації відкритого кінця використовують відповідний термореактивний поліуретано-

вий склад, що фотополімеризується і(або) термopolімеризується, яким заповнюють відкритий кінець і який отверджують світлом і(або) нагріванням. Для герметизації відкритого кінця найбільш переважним є використання заздалегідь виготовленої кінцевої пробки шляхом нанесення відповідного термореактивного поліуретанового складу, що фотополімеризується і(або) термopolімеризується на поверхню між заздалегідь виготовленою кінцевою пробкою і відкритим кінцем і отвердження світлом і(або) нагріванням або будь-яким іншим способом з метою герметизації кінців, переважно постійно.

Завершуючий процес передбачає кондиціонування і замочування імплантатів з метою досягнення швидкостей доставки, потрібних для активних речовин. Залежно від типів активного компоненту, гідрофільного або гідрофобного, проводиться вибір відповідних середовищ кондиціонування і замочування. Середовища на водній основі є переважними для гідрофільних активних речовин, тоді як середовища на масляній основі є переважними для гідрофобних активних речовин.

З метою збереження максимальної точності геометрії пристрою циліндричний пристрій може бути виготовлений шляхом прецизійної екструзії або прецизійного формування з термопластичних поліуретанових полімерів і шляхом реактивного лиття під тиском або лиття з витяжкою - з термореактивних поліуретанових полімерів.

Картридж може бути виготовлений або з одним закритим кінцем, або з двома відкритими кінцями. Відкритий кінець може бути герметизований за допомогою попередньої виготовленої пробки, що забезпечує виконання гладкого кінця і що створює надійне ущільнення. Тверді активні речовини і носії можуть бути виконані пресуванням у вигляді сфери з метою максимізації заповнення активною речовиною.

З метою визначення місцеположення імплантату в пристрій доставки може бути включений рентгеноконтрастний матеріал шляхом його введення в резервуар або шляхом виконання його у вигляді кінцевої пробки, використовуваної для герметизації картриджа.

У різних прикладах здійснення винаходу нова лікарська форма відповідно до даного винаходу може містити фармацевтично прийнятний носій, який може включати без обмежень суспендувальні середовища, розчинники, водні системи і тверді субстрати або матриці.

Суспендувальні середовища і розчинники, що є ефективними як носії, включають, наприклад, такі масла як силіконове масло (зокрема, для медичного застосування), кукурудзяне масло, касторову олію, арахісове масло і сезамове масло; продукти конденсації касторової олії і етиленоксиду; рідкі триестери гліцерину і жирних кислот з низькою молекулярною вагою; нижчі алканоли; гліколи; і гліколи поліалклену.

Водні системи включають, наприклад, стерильну воду, фізіологічний розчин, декстрозу, декстрозу у воді або фізіологічному розчині і т.і. Наявність електролітів у водних системах дозволить

понижити розчинність в них макромолекулярного лікарського засобу.

Тверді субстрати, або матриці, включають, наприклад, крохмаль, желатин, цукри (наприклад, глюкозу), природні смоли (наприклад, камедь, алгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу) і т.і. У переважному прикладі здійснення винаходу фармацевтична лікарська форма додатково містить від приблизно 2% до приблизно 20%, переважніше приблизно 10% гідроксипропілцелюлози.

Носій також може містити ад'юванти, такі як консервуючі, стабілізуючі, змочуючі і емульгуючі речовини і т.і.

Гідратуюча рідина, використовувана в практиці даного винаходу, зазвичай є рідиною, відтворюючою середовище, в якому відбуватиметься вивільнення активної сполуки, наприклад, рідкий компонент організму, стерильна вода, слізна рідина, фізіологічний сольовий розчин, фосфатний буферний розчин і т.і. Тоді як рідини за винятком води є ефективними як гідратуюча рідина, ступінь, до якого здійснюється гідратування гідрофільної мембрани, називається її «вологорістю».

Після герметизації картриджів на обох кінцях із заповненим резервуаром проводиться їх кондиціонування і замочування протягом відповідного періоду часу в цілях забезпечення постійної швидкості доставки.

Замочування і кондиціонування пристроїв доставки лікарських засобів передбачає завантаження активних речовин (лікарських засобів) в полімер, навколишній резервуар, внаслідок чого попереджається втрата активної речовини до фактичного використання імплантату. Умови кондиціонування і замочування залежать від активної речовини, температури і середовища, в якому ці процеси здійснюються. Умови кондиціонування і замочування у ряді випадків можуть бути однаковими.

Етап кондиціонування і замочування в процесі підготовки пристроїв доставки лікарських засобів проводиться з метою визначення швидкості вивільнення конкретного лікарського засобу. Етап кондиціонування і замочування імплантату, що містить гідрофільний лікарський засіб, переважно проводять у водному середовищі, переважніше в сольовому розчині. Для гідрофобних лікарських засобів середовище може бути плазмоподібним середовищем, що включає без обмеження циклодекстрини. Етапи кондиціонування і замочування проводять шляхом контролю трьох конкретних факторів, а саме: температури, середовища і періоду часу.

Фахівцям в даній області техніки повинно бути очевидно, що на етапи кондиціонування і замочування пристрою доставки лікарського засобу впливатиме середовище, в яке поміщений пристрій доставки. Наприклад, імплантати гістріліну і налтрексону були кондиціоновані і замочені в сольовому розчині, конкретніше, кондиціоновані в сольовому розчині із вмістом 0,9% натрію і замочені в сольовому розчині із вмістом 1,8% хлориду натрію.

Температурний режим, використовуваний для кондиціонування і замочування пристрою доставки

лікарського засобу, може змінюватися в широкому діапазоні температур, але у ряді випадків використовується температура переважно складала 37°C.

Період часу, використовуваний для кондиціонування і замочування пристроїв доставки лікарських засобів, може знаходитися в діапазоні від одного дня до декількох тижнів залежно від необхідної швидкості вивільнення відносно конкретного імплантату або лікарського засобу.

Фахівцям в даній області техніки повинно бути очевидно, що етапи кондиціонування і замочування імплантатів призначені для оптимізації швидкості вивільнення лікарського засобу, що міститься в імплантаті. Таким чином, короткий період часу, протягом якого проводилося кондиціонування і замочування пристрою доставки лікарського засобу, приводить до нижчої швидкості вивільнення лікарського засобу в порівнянні з аналогічним пристроєм доставки лікарського засобу, що пройшов більш тривалий період кондиціонування і замочування.

Температура в процесі кондиціонування і замочування також впливає на швидкість вивільнення, при цьому нижча температура обумовлює нижчу швидкість вивільнення лікарського засобу, що міститься в пристрої доставки лікарського засобу, в порівнянні з аналогічним пристроєм доставки лікарського засобу, що пройшов обробку при вищій температурі.

Аналогічним чином, при використанні водних розчинів, які у ряді випадків є переважно сольовими розчинами, вміст хлориду натрію в розчині також визначає, яка швидкість вивільнення буде досягнута пристроєм доставки лікарського засобу. Зокрема, нижчий вміст хлориду натрію обумовлює вищу швидкість вивільнення лікарського засобу в порівнянні з пристроєм доставки лікарського засобу, що пройшов кондиціонування і замочування в розчині з вищим вмістом хлориду натрію.

У одному прикладі здійснення винаходу фармацевтична лікарська форма відповідно до даного винаходу включає сполуку ацетату октреотиду в суміші співполімера гідроксиетилметакрилату і гідроксипропілметакрилату, що переважно містить приблизно 20% гідроксиетилметакрилату і приблизно 80% гідроксипропілметакрилату. У переважних прикладах здійснення винаходу фармацевтична лікарська форма містить від приблизно 20 до приблизно 150 міліграм октреотиду, переважно від приблизно 40 до приблизно 90 міліграм. Лікарська форма додатково може містити від приблизно 2 до приблизно 20% наповнювачів. У одному переважному прикладі здійснення винаходу лікарська форма переважно містить приблизно 10% гідроксипропілцелюлози. В іншому переважному прикладі здійснення винаходу фармацевтичний склад переважно містить приблизно 2% стеарату магнію.

В іншому прикладі здійснення винаходу фармацевтичний склад відповідно до даного винаходу містить лікарську форму в кількості приблизно 50 міліграм октреотиду в суміші співполімера гідроксиетилметакрилату і гідроксипропілметакрилату, що переважно містить приблизно 20% гідроксиетилметакрилату і приблизно 80%

гідроксипропілметакрилату. У додатковому прикладі здійснення винаходу лікарська форма додатково містить приблизно 10% гідроксипропілцелюлози і 2% стеарату магнію з ацетатом октреотиду.

В іншому прикладі здійснення винаходу фармацевтичний склад відповідно до даного винаходу містить лікарську форму в кількості приблизно 83 міліграм октреотиду в суміші співполімера гідроксиетилметакрилату і гідроксипропілметакрилату, що переважно містить приблизно 40% гідроксиетилметакрилату і приблизно 60% гідроксипропілметакрилату. У додатковому прикладі здійснення винаходу лікарська форма додатково містить приблизно 10% гідроксипропілцелюлози і 2% стеарату магнію з ацетатом октреотиду.

У додатковому прикладі здійснення даного винаходу фармацевтичний склад відповідно до даного винаходу містить лікарську форму в кількості від приблизно 20 міліграм до приблизно 150 міліграм, переважніше від приблизно 40 міліграм до приблизно 90 міліграм октреотиду в полімері на основі поліуретану.

Також передбачається створення способу лікування захворювань, пов'язаних з гормональними порушеннями. Спосіб може включати введення октреотиду і підтримка концентрації октреотиду в плазмі при стаціонарному стані в межах від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 9нг/мл протягом тривалого періоду часу, переважно, щонайменше, приблизно 2-х місяців і переважніше приблизно протягом 6 місяців і до приблизно двох років. У переважному прикладі здійснення даного винаходу концентрація октреотиду в плазмі при стаціонарному стані підтримується в межах від приблизно 1нг/мл до приблизно 2нг/мл, переважніше від приблизно 1,2нг/мл до приблизно 1,6нг/мл протягом тривалого періоду часу. Такі гормональні порушення включають акромегалію або аналогічні захворювання.

У одному прикладі здійснення даного винаходу передбачається спосіб зниження рівнів гормону росту шляхом введення октреотиду і підтримка концентрації октреотиду в плазмі при стаціонарному стані в межах від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 9нг/мл, переважно від приблизно 1нг/мл до приблизно 2нг/мл, переважніше від приблизно 1,2нг/мл до приблизно 1,6нг/мл протягом тривалого періоду часу, переважно, щонайменше, приблизно 2-х місяців і переважніше приблизно 6-ти місяців і до приблизно двох років.

В іншому прикладі здійснення винаходу передбачається створення способу зменшення рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 шляхом введення октреотиду і підтримка концентрації октреотиду в плазмі в межах від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 9нг/мл, переважно від приблизно 1нг/мл до приблизно 2нг/мл, переважніше від приблизно 1,2нг/мл до приблизно 1,6нг/мл протягом тривалого періоду часу, переважно, щонайменше, приблизно 2-х місяців і переважніше приблизно 6-ти місяців і до приблизно двох років.

В іншому прикладі здійснення винаходу передбачається створення способу лікування акромегалії, що включає введення, щонайменше, одного імплантату відповідно до даного винаходу,

переважно двох імплантатів відповідно до даного винаходу. Відповідно до способу кожен введений імплантат може містити від приблизно 20 до приблизно 150 міліграм октреотиду, переважно від приблизно 40 до приблизно 90 міліграм октреотиду, переважніше приблизно 50 міліграм октреотиду, і вивільняти терапевтично ефективну кількість октреотиду протягом періоду, щонайменше, двох місяців, переважно приблизно шести місяців і до приблизно двох років.

В іншому прикладі здійснення винаходу передбачається створення способу лікування симптомів, пов'язаних з карциноїдними пухлинами і ВІПама. У одному прикладі здійснення винаходу передбачається створення способу лікування важкої діареї і епізодів приливів, пов'язаних з карциноїдними пухлинами, шляхом введення лікарської форми октреотиду, що імплантується, що вивільняє терапевтично ефективну кількість октреотиду протягом, щонайменше, приблизно 2 місяців, переважно приблизно 6 місяців і до приблизно двох років. В іншому прикладі здійснення винаходу передбачається створення способу лікування водної діареї, пов'язаної з ВІПама, шляхом введення лікарської форми октреотиду, що імплантується, що вивільняє терапевтично ефективну кількість октреотиду протягом, щонайменше, приблизно двох місяців, переважно приблизно 6 місяців і до приблизно двох років.

Додатковою особливістю є терапевтична композиція гідрогелю і октреотиду, в якій при імплантації октреотид вивільняється із швидкістю, що забезпечує або підтримує показник C_{ss} в межах від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 9нг/мл, переважно від приблизно 1нг/мл до приблизно 2нг/мл, переважніше від приблизно 1,2нг/мл до приблизно 1,6нг/мл. Додатковий приклад здійснення винаходу передбачає створення терапевтичної композиції гідрогелю і октреотиду, в якій при імплантації октреотид вивільняється з швидкістю від приблизно 10мкг до приблизно 1000мкг на добу протягом тривалого періоду часу, переважно від приблизно 20мкг до приблизно 800мкг, переважніше від приблизно 30мкг до приблизно 300мкг на добу. У переважних прикладах здійснення даного винаходу октреотид вивільняється протягом, щонайменше, приблизно двох місяців, переважніше протягом приблизно шести місяців і до приблизно двох років. Гідрогель може містити полімери на основі метакрилату або полімери на основі поліуретану.

Іншим прикладом здійснення винаходу є лікарська форма з контрольованим вивільненням, що містить октреотид, і гідрофільний полімер, що забезпечує вивільнення октреотиду з швидкістю від приблизно 30мкг до приблизно 250мкг на добу протягом, щонайменше приблизно двох місяців, переважніше, протягом приблизних шести місяців до приблизно двох років *in vitro*, переважніше від приблизно 100мкг до приблизно 130мкг на добу. У додатковому прикладі здійснення винаходу гідрофільний полімер лікарської форми забезпечує вивільнення октреотиду з середньою швидкістю приблизно 100мкг на добу *in vitro*. Гідрофільний полімер переважно вибирають з полімерів на ос-

нові поліуретану або полімерів на основі метакрилату.

Додатковим прикладом здійснення даного винаходу є лікарська форма з контрольованим вивільненням, що містить октреотид, для імплантації, при цьому лікарська форма містить октреотид в гідрофільному полімері, що ефективно забезпечує вивільнення *in vitro* не більш приблизно 20% октреотиду з лікарської форми через приблизно 6 тижнів; і приблизно 60% октреотиду з лікарської форми через приблизно шість місяців.

Кількість фармацевтично прийнятної октреотиду, солі, сольватів або його пролекарської форми, включених у фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу, змінюється залежно від широкого діапазону факторів, включаючи, наприклад, використовуваний конкретний октреотид, необхідний рівень дозування, тип і кількість використовуваного гідрогелю і наявність, типи і кількість додаткових матеріалів, включених в композицію. Кількість октреотиду або його похідного в лікарській формі змінюється залежно від необхідної дози для ефективної доставки лікарського засобу, молекулярної ваги і активності сполуки. Фактична кількість використовуваних ліків може залежати від віку пацієнта, ваги, статі, медичного стану, захворювання або будь-яких інших медичних критеріїв. Фактична кількість лікарського засобу визначається відповідно до цільового медичного використання за допомогою методів, відомих в даній області техніки. Фармацевтичний препарат, складений відповідно до винаходу, може бути введений приблизно раз на шість місяців відповідно до рішення, прийнятого лікарем, що лікує.

Зазвичай октреотид вводять до складу імплантату або іншої фармацевтичної композиції в кількості від приблизно 20 міліграм до приблизно 150 міліграм, переважно від приблизно 40 міліграм до приблизно 90 міліграм октреотиду, переважніше від приблизно 50 міліграм до приблизно 85 міліграм. Для дорослих щоденна доза для лікування акромегалії зазвичай складає від приблизно 300мкг до приблизно 600мкг октреотиду негайного вивільнення на добу (100 або 200мкг Sandostatin® t.i.d.). Переважна кількість октреотиду в композиції складено так, щоб забезпечувалося вивільнення від приблизно 10мкг до приблизно 1000мкг на добу протягом тривалого періоду часу, переважно від приблизно 20мкг до приблизно 800мкг на добу, переважніше від приблизно 30мкг до приблизно 300мкг на добу. Такі швидкості вивільнення забезпечують підтримку необхідних терапевтичних рівнів в крові пацієнта від приблизно 0,1нг/мл до приблизно 9нг/мл протягом тривалого періоду часу.

Гідрогелевий пристрій, в якому міститься октреотид, забезпечує контрольоване вивільнення октреотиду в плазму пацієнта. Гідрогелі, прийнятні для контролю швидкості вивільнення октреотиду для використання у фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу, включають полімери гідрофільних мономерів, включаючи без обмежень гідроксиетилметакрилат, гідроксипропілметакрилат і т.і. Такі гідрогелі також дозволяють запобігти деградації або втраті октреотиду з композиції.

У одному прикладі здійснення винаходу фармацевтична лікарська форма відповідно до даного винаходу містить ацетат октреотиду, що міститься в гідрофільному співполімері 2-гідроксиетилметакрилату і гідроксипропілметакрилату. У переважному прикладі здійснення винаходу співполімер фармацевтичної лікарської форми містить приблизно 20% гідроксиетилметакрилату і 80% гідроксипропілметакрилату. В іншому переважному прикладі здійснення винаходу співполімер фармацевтичної лікарської форми містить приблизно 40% гідроксиетилметакрилату і 60% гідроксипропілметакрилату.

У додаткових прикладах здійснення винаходу гідрогель містить полімери на основі поліуретану.

Кількість гідрогелю, включеного у фармацевтичний склад даного винаходу, варіюється залежно від широкого діапазону факторів, що включають, наприклад, конкретну використовувану матрицю, її молекулярну вагу, її гідрофільність, тип і кількість використовуваного октреотиду і наявність, тип і кількість додаткових матеріалів, включених в склад.

Розмір, форма і площа поверхні імплантату також можуть бути змінені з метою збільшення або зниження швидкості вивільнення октреотиду з імплантату.

Лікарські форми відповідно до даного винаходу проявляють специфічний необхідний профіль вивільнення, який забезпечує максимальний терапевтичний ефект при зниженні до мінімуму шкідливих побічних ефектів. Необхідний профіль вивільнення може бути описаний в плані максимальної концентрації лікарського препарату або активної речовини (C_{max}) в плазмі або в плані концентрації лікарського препарату або активної речовини в плазмі при стаціонарному стані (C_{ss}).

Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу також може включати допоміжні речовини або наповнювачі, наприклад, гліданти, розчинники, поверхнево-активні речовини, розбавники, зв'язувальні речовини, включаючи речовини, що плавляться при низькій температурі, дезінтегратори і(або) лубриканти. Розчинники підвищують швидкість розчинення октреотиду з лікарської форми і підвищують розчинність октреотиду. Прийнятні розчинники включають, наприклад, органічні кислоти, такі як лимонна кислота, фумарова кислота, винна кислота, янтарна кислота, аскорбінова кислота, оцтова кислота, яблучна кислота, глутарова кислота і адипінова кислота і вони можуть бути використані окремо або в комбінації. Вказані речовини також можуть поєднуватися з солями кислот, наприклад, цитрат натрію з лимонною кислотою з метою отримання буферної системи.

Іншими речовинами, які можуть змінити pH мікросередовища при розчиненні і досягненні профілю терапевтично ефективної концентрації октреотиду в плазмі, включають солі неорганічних кислот і гідроксид магнію. Інші речовини, які можуть бути використані в композиції, включають поверхнево-активні речовини і інші солубілізуючі матеріали. Поверхнево-активні речовини, прийнятні для використання у фармацевтичній композиції

відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, лаурилсульфат натрію, стеарати поліетилену, естери сорбіту і жирної кислоти поліетилену, похідні касторової олії поліоксиетилену, алкілові етери поліоксиетилену, бензилбензоат, цетримід, цетиловий спирт, докүзат натрію, гліцерил моноолеат, гліцерил моностеарат, гліцерил пальмітостеарат, лецитин, середньоланцюгові тригліцериди, моноетаноламін, олеїнова кислота, полоксамери, полівініловий спирт і естери сорбіту і жирної кислоти.

Розбавниками, що є прийнятними для використання у фармацевтичній композиції відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, сахароза, фруктоза, глюкоза, декстроза та інші цукри, двоосновний фосфат кальцію, сульфат кальцію, целюлоза, етилцелюлоза, похідні целюлози, каолін, маніт, лактит, мальтит, ксиліт, сорбіт або інші цукрові спирти, сухий крохмаль, сахариди, декстрин, мальтодекстрин або інші полісахариди, інозитол або їх суміші. Розбавник переважно є водорозчинним розбавником. Прикладами переважних розбавників є, наприклад: мікрокристалічна целюлоза, така як Avicel PH112, Avicel PH101 і Avicel PH102, що випускається FMC Corporation; лактоза, така як моногідрат лактози, безводна лактоза і Pharmatose DCL 21, діосновний фосфат кальцію, такий як Emcompress, що випускається Penwest Pharmaceuticals; маніт; крохмаль; сорбіт; сахароза; і глюкоза. Розбавники ретельно підбирають так, щоб вони відповідали специфічній композиції, при цьому увагу звертають на властивості пресування. Розбавник переважно використовують в кількості від приблизно 2% до приблизно 80% вагових, переважно від приблизно 20% до приблизно 50% вагових композиції з контрольованим вивільненням.

Гліданти використовують для підвищення текучості і пресованості компонентів в процесі їх обробки. Прийнятні гліданти включають, наприклад, колоїдний двоокис кремнію, субмікронний колоїдний двоокис кремнію, який може бути отриманий, наприклад, шляхом гідролізу з парової фази кремнієвої сполуки, такої як тетрахлорид кремнію. Колоїдний двоокис кремнію є субмікронним аморфним порошком, що випускається в промисловому масштабі рядом фірм, включаючи Cabot Corporation (під торговою маркою Cab-O-Sil); Degussa, Inc. (під торговою маркою Aerosil); і E.I. DuPont & Co. Колоїдний двоокис кремнію також відомий під назвою колоїдний кремній, пірогенний кремнезем, слабка безвода кремнієва кислота, кремнієвий ангідрид і колоїдний діоксид кремнію. У одному прикладі здійснення винаходу глідант містить Aerosil 200.

Іншою речовиною, яка може бути використана в композиції, є поверхнево-активна речовина, розчинник і інші солубілізуючі матеріали. Поверхнево-активні речовини, що є прийнятними для використання у фармацевтичній композиції відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, лаурилсульфат натрію, стеарати поліетилену, естери сорбіту і поліетилену жирної кислоти, похідні по-

ліоксietiлену касторової олії, алкілові етери поліоксietiлену, бензилбензоат, цетримід, цетиловий спирт, докузат натрію, гліцерил моноолеат, гліцерил моностеарат, гліцерил пальмітостеарат, лецитин, середньоланцьгові тригліцериди, моноетаноламін, олеїнова кислота, полоксамери, полівініловий спирт і естери сорбіту і жирної кислоти. Розчинники підвищують швидкість розчинення октреотиду і підвищують розчинність октреотиду. Прийнятні розчинники включають, наприклад, органічні кислоти, такі як лимонна кислота, фумарова кислота, винна кислота, янтарна кислота, аскорбінова кислота, оцтова кислота, яблучна кислота, глутарова кислота і адипінова кислота і вони можуть бути використані окремо або в поєднанні. Вказані речовини також можуть поєднуватися з солями кислот, наприклад, цитрат натрію з лимонною кислотою з метою отримання буферної системи. Інші речовини, які можуть бути використані для зміни pH мікросередовища при розчиненні, включають солі неорганічних кислот і гідроксид магнію.

Дезінтегратори, що є прийнятними для використання у фармацевтичній композиції відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, крохмалі, крохмал-гліколят натрію, кросповедон, кроскармелозу, мікрокристалічну целюлозу, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, пектини, співполімер метакрилат-дивінілбензол калія, полівініловий спирт, тиламід, бікарбонат натрію, карбонат натрію, похідні крохмалю, декстрин, бета-циклодекстрин, похідні декстрину, оксид магнію, глини, бентоніт і їх суміші.

Активний компонент відповідно до даного винаходу можна змішати з наповнювачами, що є фармацевтично прийнятними і сумісними з активним компонентом, і в кількостях прийнятних для використання в описаних в даному патенті терапевтичних способах. Різні наповнювачі можуть бути однорідно змішані з октреотидом даного винаходу, що є відомим фахівцям в даній області техніки. Наприклад, октреотид можна змішати або може бути доданий до наповнювачів, таких як мікрокристалічна целюлоза, колоїдний двоокис кремнію, лактоза, крохмаль, сорбіт, циклодекстрин або їх поєднання, але не обмежуючись ними.

Лубриканти, що є прийнятними для використання у фармацевтичній композиції даного винаходу, включають речовини, що впливають на текучість пресованого порошку, включають без обмежень двоокис кремнію, наприклад, Aerosil 200, тальк; стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію, гідрогенізовані рослинні олії, бензоат натрію, хлорид натрію, карбовакс лейцину, лаурилсульфат магнію і гліцерил моностеарат.

Відповідно до іншої особливості даного винаходу передбачається створення лікарської форми, що імплантується, із стабільним контрольованим вивільненням включає ефективну кількість октреотиду в гідрогелі, і яка при введенні пацієнтові або у вигляді частини терапевтичної схеми забезпечує профіль вивільнення (терапевтично ефективного рівня октреотиду в плазмі крові) протягом періоду, щонайменше, приблизно 2 місяці переважно приблизно 6 місяців і до приблизно двох років.

Лікарська форма відповідно до даного винаходу може також містити один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів, про що вказувалося вище. У переважних прикладах здійснення винаходу лікарська форма містить розбавники і лубриканти додатково до уніфікованої дози октреотиду і полімеру, контролюючому швидкість вивільнення. Виключно переважним наповнювачем є стеарат магнію. При використанні вказаних матеріалів склад стеарату магнію переважно становить від приблизно 0,5 до приблизно 5% вагового співвідношення лікарської форми, переважніше приблизно 2%, тоді як на гідрогель і октреотид становлять решту частини лікарської форми.

Іншим переважним наповнювачем є гідроксипропілцелюлоза. При використанні вміст гідроксипропілцелюлози переважно становить від приблизно 0,5 до приблизно 20% вагового відношення лікарської форми, переважніше приблизно 10%, тоді як на гідрогель і октреотид становлять решту частини лікарської форми.

У переважному прикладі здійснення винаходу фармацевтичний склад містить як стеарат магнію, так і гідроксипропілцелюлозу, переважно приблизно 2% стеарату магнію і приблизно 10% гідроксипропілцелюлози, тоді як на гідрогель і октреотид становлять решту частини лікарської форми.

Для цілей даного опису термін «контрольоване вивільнення» включає тривале постійне вивільнення активної речовини з лікарської форми з швидкістю, що забезпечує підтримку терапевтично ефективного рівня активної речовини в крові нижче за токсичні рівні протягом періоду часу, щонайменше, приблизно 2 місяці, переважно приблизно 6 місяців або більш. Переважно, щоб кількість активної речовини в лікарській формі, що імплантується, забезпечувала досягнення терапевтично корисної концентрації в плазмі шляхом введення фармацевтичної композиції, щонайменше, приблизно кожні два місяці, переважно приблизно кожні шість місяців і до приблизно двох років.

Композиції відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися для лікування гормональних порушень, що характеризуються підвищеними рівнями гормону росту і інсуліноподібного фактора росту-1, шляхом введення пацієнтові лікарської форми, що імплантується, відповідно до даного винаходу. Імплантат вводять, переважно приблизно кожні шість місяців, і він вивільняє терапевтично ефективну кількість октреотиду, переважно ацетату октреотиду. Композиція, що імплантується, вивільняє концентрацію октреотиду в організмі пацієнта при приблизно мінімальном терапевтично ефективному рівні з метою зменшення інтенсивності симптомів гормонального захворювання, і, проте, при відносно нижчому рівні в порівнянні з максимальною концентрацією з метою збільшення спокійних періодів для пацієнта протягом доби. Композиції можуть бути введені суб'єктові в достатній дозі і на достатній період часу, що дозволяють суб'єктові переносити вказану дозу без прояву яких-небудь шкідливих ефектів з подальшим збільшенням дози активної речовини, при необхідності, у вибрані інтервали часу до тих пір, поки в організмі суб'єкта не буде досягнута терапевтична

доза. Наприклад, активну речовину переважно вводять в дозі від приблизно 10мкг до приблизно 1000мкг, переважно від приблизно 20мкг до приблизно 800мкг, переважніше від приблизно 30мкг до приблизно 300мкг октреотиду щодня протягом періоду, щонайменше, приблизно два місяці, переважніше приблизно шість місяців і приблизно до двох років.

Композиції відповідно до даного винаходу, в яких октреотид є ацетатом октреотиду, є виключно прийнятними для лікування гормональних порушень, що характеризуються підвищеними рівнями гормону росту і інсуліноподібного фактора росту-1, зокрема, акромегалії. Відповідно до даного винаходу ацетат октреотиду також є прийнятним для лікування симптомів, пов'язаних з карциноїдним синдромом і ВІПама.

Як описувалося вище, до імплантації імплантуємі лікарські форми можуть бути гідратовані або «наповнені» протягом певного періоду часу. Прийнятні гідратуючі речовини включають без обмежень воду і інші водні розчини, що включають без обмежень фармакологічні сольові розчини і т.і. Лікарські форми, що імплантуються, можуть бути наповнені на період менше однієї доби і до декількох місяців, або на триваліший період. Згідно із спостереженнями етап наповнення впливає на вивільнення активного компоненту після імплантації. Наприклад, наповнення забезпечує початкову інфільтрацію активного компоненту і насичення їм стінок гідрогелю і потенційне початкове вилугування з гідрогелю до імплантації залежно від періоду часу, протягом якого здійснюється наповнення імплантату. Наповнений імплантат починає вивільняти активні компоненти в основному при імплантації і може привести до максимального вивільнення лікарського препарату безпосередньо після імплантації. В протилежність цьому, короткочасне

наповнення або його відсутність не забезпечать в цілому вивільнення активного компоненту після імплантації протягом періоду часу до тих пір, поки не відбудеться гідратування імплантату і не почнеться вивільнення активного компоненту.

У одному прикладі здійснення винаходу способом введення лікарської форми октреотиду з контрольованим вивільненням включає гідратування лікарської форми октреотиду відповідно до даного винаходу протягом одного місяця або менш, переважно протягом одного тижня або менш, і імплантація в пацієнта.

У додатковому прикладі здійснення винаходу способом введення лікарської форми октреотиду з контрольованим вивільненням включає імплантацію пацієнтові дегідратованої лікарської форми октреотиду відповідно до даного винаходу.

Додаткові особливості і приклади здійснення даного винаходу проілюстровані наступними необмежуваними прикладами.

Приклад 1

Швидкості вивільнення октреотиду in vitro

Даний приклад ілюструє приготування лікарських форм октреотиду, що імплантуються, відповідно до даного винаходу і вивільнення ними октреотиду in vitro. У даному дослідженні були випробувані ряд імплантатів з метою визначення стабільності і характеристик вивільнення октреотиду in vitro з гідрогелевої лікарської форми протягом більш приблизно 22 тижнів (№146), 28 тижнів (№136) і 33 тижнів (всі інші лікарські форми). Кожен імплантат містив приблизно 50 міліграм ацетату октреотиду і приблизно 2% стеаринової кислоти, але полімерні картриджі містили різну кількість гідроксиетилметакрилату і гідроксипропілметакрилату і, таким чином, мали різний % рівноважної вологості, як показано в таблиці 1.

Таблиця 1

Номер лікарської форми	% гідроксиетилметакрилату	% гідроксипропілметакрилату	% рівноважної вологості	Наповнювачі / інші компоненти
146	0	99,5	22,9	2% стеаринової кислоти
145	10	89,5	23,4	2% стеаринової кислоти
147	15	84,5	24,4	2% стеаринової кислоти
133	20	79,5	25,2	2% стеаринової кислоти
144	25	74,5	25,6	2% стеаринової кислоти
143	30	69,5	26,1	2% стеаринової кислоти
142	35	64,5	26,6	2% стеаринової кислоти
136	40	59,5	27,6	2% стеаринової кислоти

На Фіг.2, 3 і 4 проілюстровано вивільнення октреотиду з імплантату за добу відносно кожної з вищенаведених лікарських форм. Як видно з Фіг.2, початкове вивільнення було відносно високим і впало відносно швидко для лікарської форми №136. Як видно з Фіг.3, початкова швидкість вивільнення для лікарської форми №146 була відносно низької. На Фіг.4 приведені профілі вивільнення для лікарських форм №145, 147, 133, 144, 143 і 142. Як видно з Фіг.4, початкові швидкості вивільнення вказують на достатню залежність від % рівноважної вологості, і вони знаходяться в межах від 20 до 450мкг на добу при % рівноважної вологості

від 22,9 до 27,6%. Проте, виникли проблеми відносно осмотичного перепаду тиску всередині імплантату і середовищ вивільнення. Таким чином, з метою стабілізації лікарських форм октреотиду були розроблені ряд експериментів з використанням наповнювачів, які дозволили б забезпечити вищу стабільність на основі принципу «вибіркової гідратації».

Приклад 2

Дослідження лікарських форм в сироватці теляти

З метою визначення впливу осмотичного тиску на проблему набухання в сироватку теляти були

елюйовані два імплантату відповідно до даного винаходу, що відповідають лікарській формі №136 і лікарській формі №143. Зокрема, було проведено випробування лікарської форми №136, що складається з приблизно 40% гідроксиетилметакрилату і 60% гідроксипропілметакрилату, що містить ацетат октреотиду з 2% стеаринової кислоти, і лікарської форми №143, що складається з приблизно 30% гідроксиетилметакрилату і 70% гідроксипропілметакрилату, що містить 20% PEG3300 і 80% ацетату октреотиду. Через три місяці зовнішній вигляд імплантатів залишався нормальним, при цьому вони були відносно прямими і лише дещо набряклими.

Приклад 3

Дослідження лікарських форм

Зважаючи на осмотичний перепад тиску спостерігалось істотне набухання імплантатів, описаних в Прикладі 1, що кінець кінцем приводило до розриву імплантатів. У даному прикладі ілюструються лікарські форми, призначені для скринінгу (визначення) речовин, що є ефективними для стабілізації імплантату октреотиду. У даному дослідженні проводили моніторинг за рядом імплантатів з метою визначення впливу наповнювача на форму і довговічність імплантату. Кожний з полімерних картриджів складався з приблизно 28% гідроксиетилметакрилату, приблизно 66,5% гідроксипропілметакрилату і 5% гліцерину. У таблиці 2 приведені дані про вміст різних наповнювачів в ацетаті октреотиду.

Таблиця 2

№ зразка	Наповнювачі / інші компоненти
1	Відсутні
2	20% PEG 3300
3	40% PEG 3300
4	2% стеаринової кислоти (контрольний)
5	10% гліколевої кислоти
6	20% полімолочної кислоти
7	10% маніту
8	10% мікрокристалічної целюлози
9	20% мікрокристалічної целюлози
10	10% сезамового масла

Такі гідрофобні речовини як сезамове масло і мікрокристалічна целюлоза, що розділені в лікарській формі і не забезпечували «вибіркової гідратації», були менш переважними відповідно до даного винаходу. Такі гідрофільні речовини, як PEG 3300 підвищували осмотичний перепад тиску і збільшували набухання. Такі добавки з низькою молекулярною вагою як маніт і гліколева кислота не забезпечували стабілізуючого ефекту і призводили до зниження цілісності. Жодна з вказаних речовин не забезпечувала задовільної стабілізації лікарських форм октреотиду. Таким чином, було розпочато друге дослідження, проілюстроване в Прикладі 4.

Приклад 4

Дослідження лікарських форм і швидкості вивільнення октреотиду *in vitro*

Дане дослідження було проведене з метою оцінки стабільності октреотиду в гідрогелевих імплантатах з використанням різних наповнювачів, приведених в таблиці 3. Були вибрані наповнювачі, що мають високу молекулярну вагу і певний гідрофільний характер. Кожен імплантат був виготовлений з полімерних картриджів, що складаються з приблизно 20% гідроксиетилметакрилату і приблизно 80% гідроксипропілметакрилату. Проводили моніторинг зовнішнього вигляду імплантатів у фізіологічному сольовому розчині і давали оцінку в балах протягом дев'яти тижнів. Результати приведені в таблиці 3.

Таблиця 3

№ лікарської форми	Наповнювачі / інші компоненти	Зовнішній вигляд імплантату через 9 тижнів (див. позначення нижче)
133	20% декстрану	3
133	20% токоферол поліетиленгліколь сукцината (похідне вітаміну Е)	2
133	20% гідроксиетилцелюлози	3
133	20% гідроксипропілцелюлози	2
133	20% альбуміну	2
133	20% пектину	2
133	20% Ақдизолу	1.5
133	20% карбополу	1
133	2% стеаринової кислоти - контрольний	4

0 - прямої, відсутність набухання, 1 - прямої при деякому набуханні, 2 - невелике вигинання

при деякому набуханні 3 - вигнутий і набряклий, 4 - зігнутий із значною деформацією

Як показано на Фіг.5, лікарська форма, що містить декстран, проявила найбільш високу швидкість елюювання. Лікарські форми, що містять пектин, Акдизол і Карбопол, характеризувалися менш ніж задовільною швидкістю вивільнення після двох тижнів гідратації і дев'яти тижнів елюювання. Відповідним чином, переважний приклад здійснення винаходу, був досягнутий з використанням гідроксипропілцелюлози, що має чудовий стабілізуючий ефект з поєднанням достатнього елюювання і зовнішнього вигляду.

Приклад 5

Дослідження ефекту 1-місячної імплантації у здорового собаки

У даному прикладі ілюструється приготування лікарських форм даного винаходу і вивільнення ними октреотиду або його фармацевтично прийнятних солей. Здоровому собаці імплантували один підшкірний імплантат октреотиду відповідно до даного винаходу. Влагноміст лікарської форми підшкірного імплантату октреотиду складав 26,6% і вміст ацетату октреотиду - 44 міліграми. Відповідно до оцінки швидкості вивільнення *in vitro* складала приблизно 500мкг/добу в тиждень 1 і знизилася до приблизно 300мкг/добу в тиждень 4, що в цілому склало вивільнення приблизно 10 міліграм октреотиду протягом періоду дослідження. Імплантат видалили на 28-й день після імплантації. Довжина імплантату, що використався в даному дослідженні, складала приблизно 3,5мм. На дні 0, 1-7, 11, 14, 18, 21, 25 і 28 відбирали зразки крові (1,5мл) шляхом проколювання яремної вени без анестезії і не натщесерце для визначення концентрації ацетату октреотиду, інсуліноподібного фактора росту-1 і фактора росту в сироватці.

На основі клінічних спостережень було зроблено висновок, що лікарська форма імплантату октреотиду була добре переносима, їжа була нормальною і не було відмічено аномальної поведінки.

Результати аналізу сироватки показали максимум ацетату октреотид на день 4 і кількості ацетату октреотиду, що виявлялися, впродовж всіх інтервалів вимірювання. Після імплантації концентрації інсуліноподібного фактора росту-1 знижувалися до дня 4, потім повернулися до рівнів до введення дози до дня 25. Як видно з Фіг.6, рівні інсуліноподібного фактора росту-1 знизилися з 40 до 90% від рівня до імплантації.

Приклад 6

Дослідження ефекту 6-місячної імплантації у шести здорових собак

У даному прикладі ілюструється одержання лікарських форм відповідно до даного винаходу і вивільнення ними октреотиду або його фармацевтично прийнятних солей. Шість здорових собак розділили на дві групи, і вводили один або два підшкірних імплантату октреотиду відповідно до даного винаходу, відповідно. Влагноміст підшкірних імплантатів октреотиду складав 25,2% і вміст ацетату октреотиду - 60 міліграм. Імплантати були видалені через шість місяців після імплантації. Раз

на день протягом перших 7 днів після імплантації відбирали проби крові (10мл) з метою визначення концентрації ацетату октреотиду, ІФР-1 і ФР, потім проби крові відбирали двічі в тиждень протягом трьох тижнів і потім раз на тиждень до завершення шестимісячного періоду. За чотири дні до імплантації відбирали початкові зразки сироватки як контрольні.

Результати показали, що рівні октреотиду в сироватці знаходилися в межах від 200 до 700пг/мл у собак, яким був введений один імплантат, і від 400 до 1000пг/мл у собак, яким було введено два імплантату. Як можна бачити на Фіг.7 і 8, рівні ІФР-1 були понижені на 90 відсотків в обох групах, що проходили лікування. Проведення вимірювань рівнів фактора росту в сироватці було припинене після приблизно першого місяця досліджень, оскільки виключно низькі рівні у здорових собак не дозволяють виявити їх подальше зниження. На основі клінічних спостережень було зроблено висновок, що лікарська форма імплантату октреотиду була добре переносима, їда була нормальною і не було відмічено аномальної поведінки.

Приклад 7

Дослідження ефекту 6-місячної імплантації у людей

У даному прикладі ілюструється одержання лікарських форм відповідно до даного винаходу і вивільнення ними октреотиду або його фармацевтично прийнятних солей. Шестимісячне дослідження було проведене із залученням одинадцяти пацієнтів, що страждають акромегалією. 11 пацієнтам з діагнозом акромегалії, які раніше проходили лікування з використанням лікарської форми, що випускалася промислово, октреотид LAR (тривалої дії), був імплантований підшкірно один або два імплантату відповідно до даного винаходу. Вимірювалися рівні фактора росту і інсуліноподібного фактора росту-1 як вихідні і далі кожного місяця протягом шестимісячного періоду. Кожен імплантат містив приблизно 60 міліграм ацетату октреотиду в співполімері 20% гідроксипропілметакрилату і 79,5% гідроксипропілметакрилату, при цьому рівноважний вміст води складав приблизно 25,2%. Імплантати, що використалися в даному дослідженні, мали приблизно 44мм в довжину в сухому стані і 50мм в довжину в гідратованому стані. Імплантати мали діаметри приблизно 2,8мм в сухому стані і приблизно від 3,5 до приблизно 3,6мм в гідратованому стані. Імплантати гідратували протягом приблизного 1 тижня до імплантації.

Еталонні межі для фактора росту складають до 2,5 міліграма/л, не залежні від віку. У таблиці 4 нижче приведені базальні рівні фактора росту в міліграм/л через шість тижнів після імплантації імплантатів октреотиду відповідно до даного винаходу. Пацієнт №11 не брав участь в дослідженні з огляду на те, що він не відповідав критеріям скринінгу.

Таблиця 4

Рівні базального фактора росту

Пацієнт №	Вік	№ введених імплантатів	Скринінг ФР (мг/л)	Візит 1 (Введення імплантату) Базальний ФР (мг/л)	Візит 2 (Місяць 1) Базальний ФР (мг/л)	Візит 3 (Місяць 2) Базальний ФР (мг/л)	Візит 4 (Місяць 3) Базальний ФР (мг/л)	Візит 5 (Місяць 4) Базальний ФР (мг/л)	Візит 6 (Місяць 5) Базальний ФР (мг/л)	Візит 7 (Місяць 6) Базальний ФР (мг/л)
001	39	1	26	16,3	0,9	1,5	1,1	1,1	1,1	2,1
002	38	2	17,8	20,7	1,4	0,2	0,3	0,2	0,3	0,48
003	49	1	67	55	2,8	3,1	3,3	5,0	5,3	5,8
004	47	2	7,9	7	2,6	3,8	2,8	3,7	4,0	2,4
005	43	1	10,8	11	2,2	1,8	2,2	1,6	2,2	1,3
006	43	1	1,7	1,7	1,8	2,3	1,9	1,7	1,8	1,9
007	30	2	23,3	21,8	2,4	2,2	2,9	2,0	1,1	0,51
008	58	2	1,9	3,2	0,1	0,1	2,0	0,1	0,6	0,11
009	47	2	14,9	14,1	1,4	0,9	1,5	1,1	1,4	1,4
010	78	1	4	5,2	0,4	0,2	0,5	0,2	0,3	1,0
012	40	2	21,1	27,8	13,5	13,7	14	11,9	8,9	13,1
Середнє				16,7	2,7	2,7	3,0	2,6	2,7	2,7

Як показано вище, до шостого місяця у 89% суб'єктів виявилися нормалізовані рівні гормону росту.

Еталонні межі для ІФР-1: (i) 17-24 роки - приблизно 180-780нг/мл; (ii) 25-39 років - приблизно

114-400нг/мл; (iii) 40-54 років - приблизно 90-360нг/мл; i (iv) >54 років - приблизно 70-290нг/мл. У таблиці 5 нижче приведені базальні рівні ІФР-1 в нг/мл через шість місяців після імплантації імплантатів октреотиду відповідно до даного винаходу.

Таблиця 5

Рівні ІФР-1 в сироватці

Пацієнт №	Вік	№ введених імплантатів	Скринінг ІФР-1 (нг/мл)	Візит 1 (Введення імплантату) ІФР-1 (нг/мл)	Візит 2 (Місяць 1) ІФР-1 (нг/мл)	Візит 3 (Місяць 2) ІФР-1 (нг/мл)	Візит 4 (Місяць 3) ІФР-1 (нг/мл)	Візит 5 (Місяць 4) ІФР-1 (нг/мл)	Візит 6 (Місяць 5) ІФР-1 (нг/мл)	Візит 7 (Місяць 6) ІФР-1 (нг/мл)
001	39	1	1500	1500	820	600	900	880	790	750
002	38	2	1700	1300	210	180	190	170	130	230
003	49	1	1100	1200	610	550	750	660	850	660
004	47	2	1700	1800	1100	1200	1200	1100	910	990
005	43	1	1100	1000	450	510	480	600	490	430
006	43	1	520	580	470	430	440	480	440	460
007	30	2	1900	1700	440	560	560	600	430	520
008	58	2	1700	1200	220	240	170	260	160	240
009	47	2	2200	1800	590	830	950	930	1100	1100
010	78	1	590	490	270	260	230	310	220	350
012	40	2	1600	1600	1300	1500	1400	1700	1500	1400
Середнє				1288	589	624	661	699	602	648

Як показано вище, до шостого місяця у 22% суб'єктів виявився нормалізований рівень ІФР-1.

На Фіг.9А і 9В проілюстроване порівняння імплантату октреотиду відповідно до даного винаходу з лікарською формою ацетату октреотиду, що промислово випускається, і, як видно з малюнків, ефективність імплантату є, щонайменше, такою ж високою, як і ефективність лікарської форми октреотиду LAR, що комерційно випускається (тривалої дії). Терапевтичний ефект вказаних імплантатів успішно зберігався протягом всіх 6 місяців проведення дослідження.

У всіх пацієнтів спостерігалось зниження рівнів ІФР-1, при нормалізації рівнів у двох пацієнтів. Зниження рівнів вже спостерігалось на першому місяці проведення терапії, і середній рівень ІФР-1 залишався стабільним протягом 5 подальших місяців. Проведення порівняння зниження рівнів, що раніше спостерігалось у тих же самих пацієнтів, що проходили терапію з використанням промислово випущеного октреотиду LAR (тривалої дії), виявилось можливим у 8 з 9 пацієнтів. У 6 з 8 пацієнтів процентне зниження ІФР-1 при використанні імплантату було більшим, ніж при використанні лікарської форми октреотид LAR (тривалої дії), що

промислово випускається, тоді як у двох пацієнтів воно було менше. Через 6 місяців лікування з використанням імплантатів рівні фактора росту у трьох пацієнтів складалі <1нг/мл і у інших п'яти пацієнтів - <2,5нг/мл. Результати порівняння перевершили результати використання лікарської форми октреотиду LAR (тривалої дії), що випускалася

промислово, відповідно до яких рівні фактора росту тільки у 2 пацієнтів були <1нг/мл і у інших 2 пацієнтів були нижче 2,5нг/мл.

Як показано в таблиці 6 нижче, були також проведені вимірювання рівнів октреотиду в сироватці пацієнтів.

Таблиця 6

Рівні октреотиду в сироватці

	Місяць	1	2	3	4	5	6	7	
№ імплантатів	Позначення пацієнта	Візит 2	Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7	Візит 8	Стать
1	Пацієнт 1	1181	874,5	738,0	894,3	699,2	722,3	169,0	Ж
2	Пацієнт 2	2686	2478	1625	1833	1388	1203	280	М
1	Пацієнт 3	2570	2351	1332	980,5	1131	775,2	173	Ж
2	Пацієнт 4	4268	3308	2582	2650	2455	1984	166	М
1	Пацієнт 5	1218	1022	610,0	783,2	709,4	545,8	144	Ж
1	Пацієнт 6	1899	1445	1427	1123	1148	747,7	206	Ж
2	Пацієнт 7	5524	2621	3656	3141	2205	1466	154	Ж
2	Пацієнт 8	8684	3387	4899	3336	3454	1765	170	Ж
2	Пацієнт 9	3850	860,6	2638	1766	1729	1510	203	М
1	Пацієнт 10	2055	1628	1192	863,9	1641	1231	1130	Ж
2	Пацієнт 12	2527	1366	2006	962,8	1484	1156	189	М

* У пацієнта 10 не був видалений імплантат під час візиту 7

На графіці Фіг.10 проілюстровано порівняння рівнів октреотиду з використанням одного і двох імплантатів.

В цілому, результати вказують на те, що імплантат октреотиду відповідно до даного винаходу є, щонайменше, настільки ж ефективним, як і лікарська форма ацетату октреотиду LAR (тривалої дії), що випускається промислово, для зниження рівнів гормону росту і рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 у пацієнтів, що страждають акромегалією.

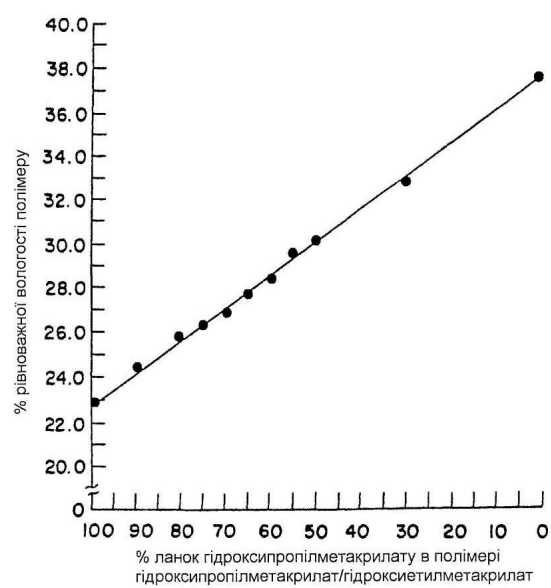
Приклад 8

У даному прикладі ілюструється приготування лікарських форм відповідно до даного винаходу і вивільнення ними октреотиду або його фармацевтично прийнятних солей. Двом здоровим собакам імплантували один підшкірний імплантат октреотиду відповідно до даного винаходу. До імплантації імплантати не були гідратовані. Підшкірні імплантати октреотиду склалися з приблизно 59,5% гідроксипропілметакрилату і приблизно 40% гідроксипропілметакрилату, і їх рівноважна вологість

складала приблизно 27,6%. Імплантати містили приблизно 84 міліграми ацетату октреотиду, гідроксипропілцелюлозу і стеарат магнію. Імплантати були видалені через 6 місяців після імплантації. Раз на день через день протягом перших чотирьох тижнів після імплантації брали проби крові (10мл) з метою визначення концентрації ацетату октреотиду і ІФР-1 в сироватці, потім проби крові брали двічі в тиждень протягом чотирьох тижнів і потім раз в тиждень до завершення шестимісячного періоду. За два дні до імплантації були узяті початкові зразки сироватки як контрольні.

На Фіг.11 приведені рівні октреотиду в сироватці собак, і на Фіг.12 - рівні ІФР-1 у собак.

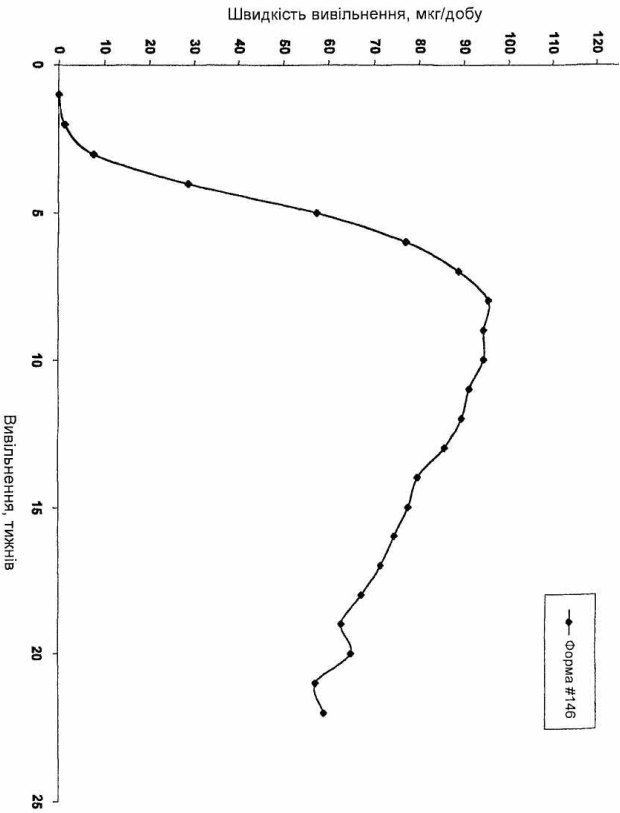
Не дивлячись на те, що було приведено виключно детальний опис даного винаходу з посиланнями на його конкретні переважні приклади здійснення, можливі інші варіанти. Таким чином, сутність і об'єм формули, що додається, не повинні бути обмежені описом і переважними варіантами, що містяться в даному описі винаходу.



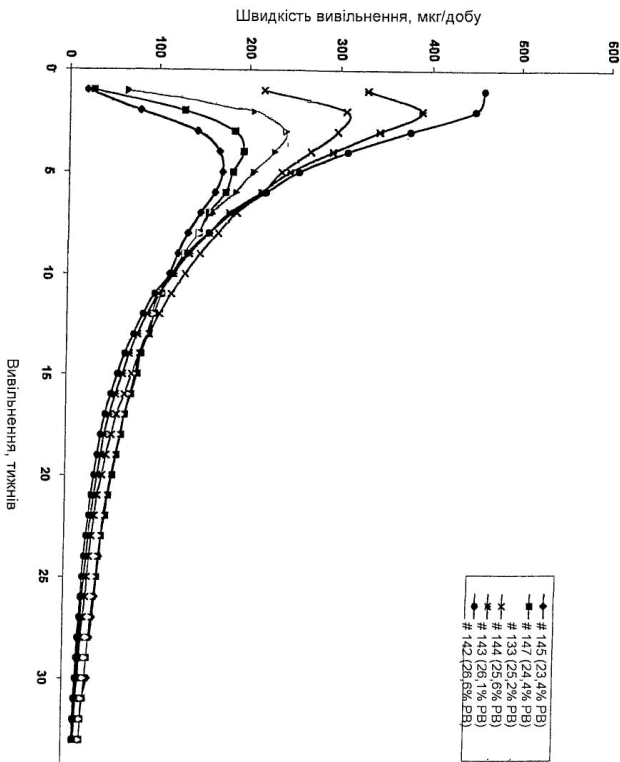
ФІГ. 1



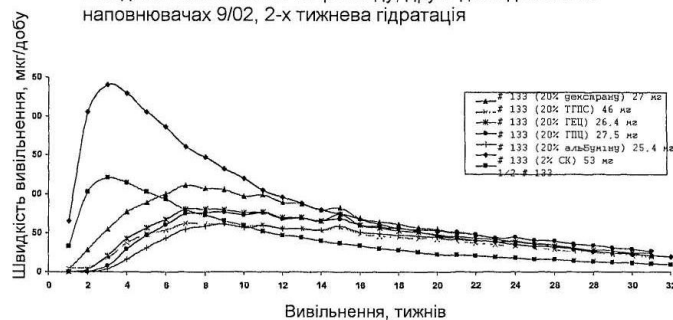
ФІГ. 3



ФІГ. 4

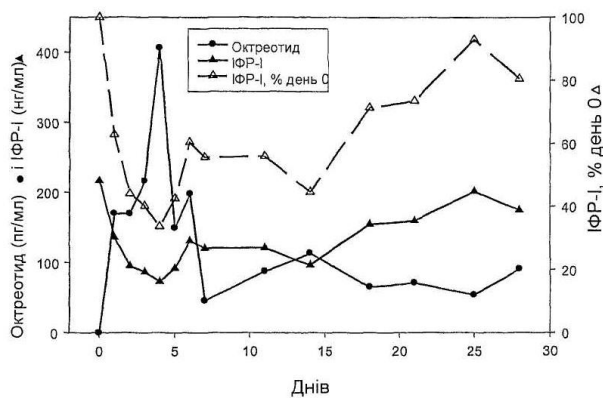


Швидкості вивільнення октреотиду, друге дослідження по наповнювачах 9/02, 2-х тижнева гідратація



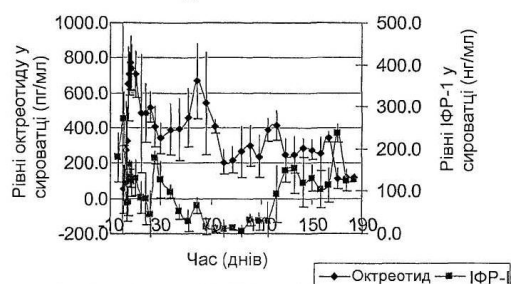
ФІГ. 5

Дослідження 02-3025 (собака)



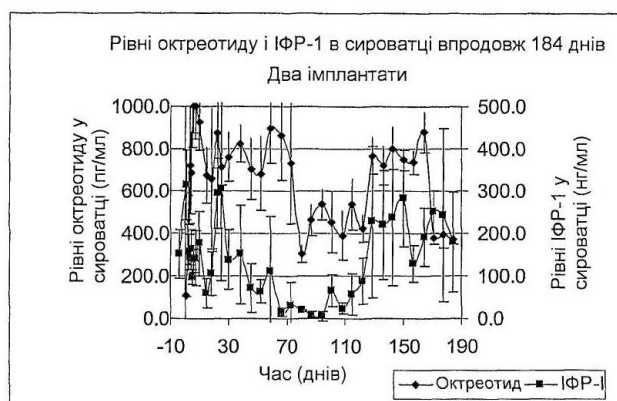
ФІГ. 6

Рівні октреотиду і ІФР-1 в сироватці впродовж 184 днів
Один імплантат

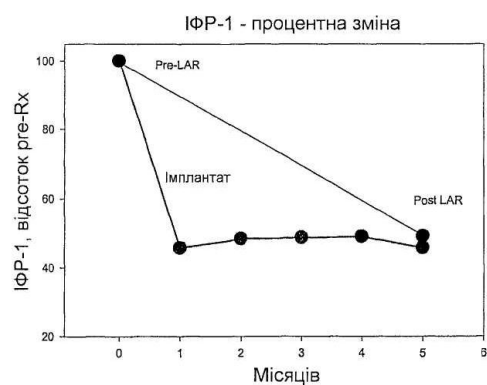
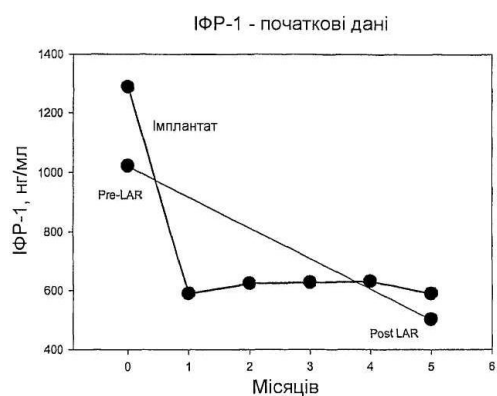


ФІГ. 7

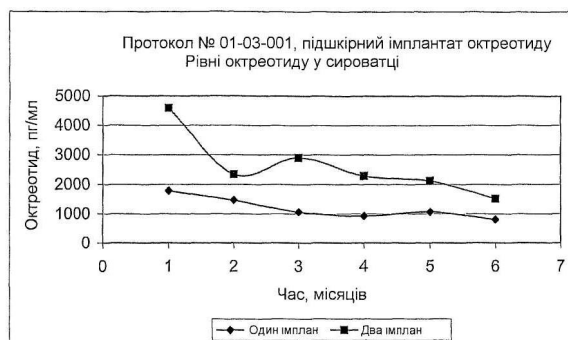
Рівні октреотиду і ІФР-1 в сироватці впродовж 184 днів
Два імпланти



ФІГ. 8

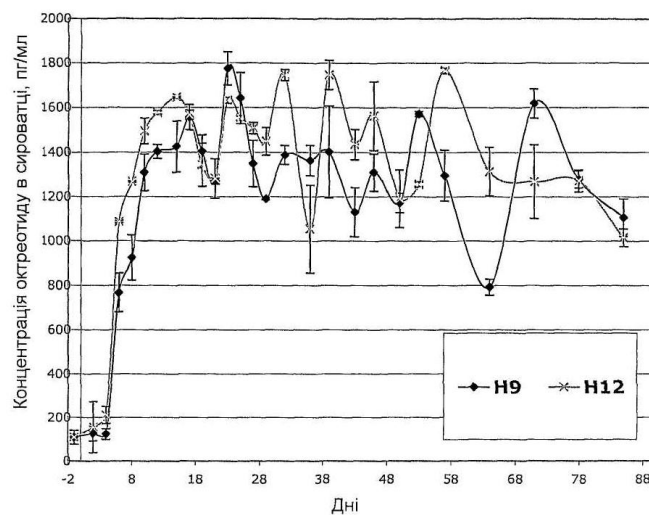


ФІГ. 9

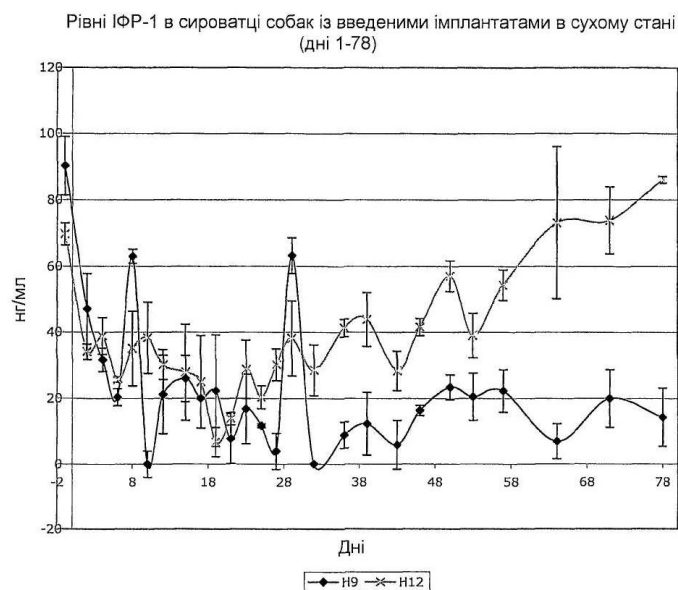


ФІГ. 10

Рівні октреотиду в сироватці собак для імплантатів великого розміру,
введених на суху



ФІГ. 11



ФІГ. 12