



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99830** (13) **C2**  
(51) МПК**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 47/34** (2006.01)**A61K 38/09** (2006.01)**A61P 5/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2009 13838</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Дюкрей Берtrand (CH), Гарруст Патрик (CH), Курді Катрін (CH), Барде Марі-Анна (CH), Порше Ерве (CH), Лундстром Ейя (CH), Хаймгартнер Фредерік (CH)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>06.06.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ДЕБЮ РЕСШЕРЧІ ФАРМАСЮТІКУ С.А., rue du Levant 146, CH-1920 Martigny, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.10.2012</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>07109767.9, PCT/IB2007/054372</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>GB 2257909 A, 27.01.1993 US 5225205 A, 06.07.1993 US 5192741 A, 09.03.1993 US 5134122 A, 28.07.1992 WO 2004/096259 A1, 11.11.2004 US 2002/0013273 A1, 31.01.2002 US 2004/0170665 A1, 02.09.2004 US 5540937 A, 30.07.1996</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>06.06.2007, 27.10.2007</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP, IB</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.02.2010, Бюл.№ 4</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.10.2012, Бюл.№ 19</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/IB2008/052241, 06.06.2008</b>		

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ, ВИГОТОВЛЕНА З МІКРОЧАСТИНОК****(57) Реферат:**

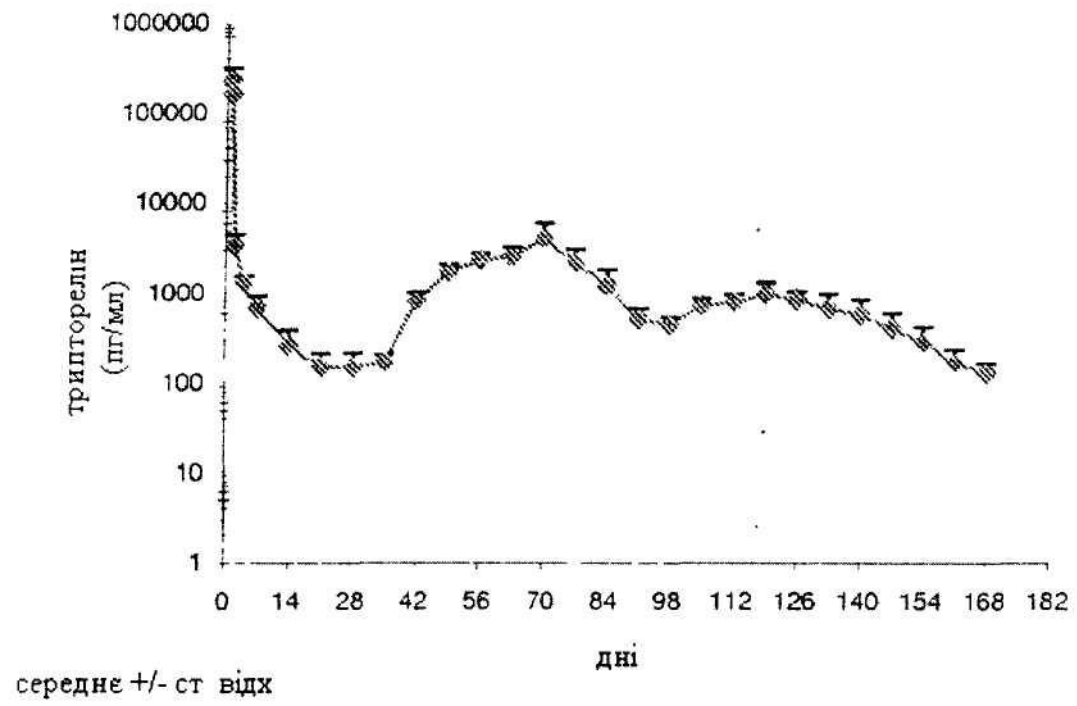
Винахід стосується фармацевтичної композиції, виготовленої з мікрочастинок, для пролонгованого вивільнення агоніста LHRH щонайменше протягом періоду, що охоплює шостий місяць після ін'єкції зазначеної композиції, яка містить суміш першої композиції мікрочастинок та другої композиції мікрочастинок, де

а) зазначену першу композицію мікрочастинок виготовлено із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі водонерозчинної пептидної солі; зазначений співполімер включає щонайменше 85 % (у мольних %) молочної кислоти та має характеристичну в'язкість між 0,50 і 0,90 дл/г, вимірювану у хлороформі при 25 °C та при концентрації полімеру 0,5 г/дл;

б) зазначену другу композицію мікрочастинок виготовлено із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі водонерозчинної пептидної солі; та включає 70-80 % (у мольних %) молочної кислоти;

зазначені перша та друга композиції мікрочастинок мають розподіл за розміром, визначений у такий спосіб: D (v,0.1) - від 10 до 30 мікрометрів; D (v,0.5) - від 30 до 70 мікрометрів; D (v,0.9) - від 50 до 110 мікрометрів.

UA 99830 C2



ФІГ. 1

Галузь техніки

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, виготовлених з мікрочастинок, які застосовуються для пролонгованого вивільнення діючої речовини.

Більш точно, він стосується таких композицій, які містять співполімер молочної та гліколевої кислот (PLGA), що включає як діючу речовину водонерозчинну пептидну сіль.

Рівень техніки

Композиції, вказані вище, розкриті у патенті Швейцарії CH 679207 A5.

Визначення

У даному тексті термін «мікрочастинка» слід розуміти як твердий об'єкт будь-якої форми, наприклад - міросфера або мікрогранула, середній діаметр якої менший за 250 мікрометрів.

Вираз  $D(v,0.5)$ , що згадується також як «середній діаметр», позначає, що 50% мікрочастинок мають діаметр менший, ніж зазначена величина.

Таким чином, якщо  $D(v,0.5)$  - 55 мікрометрів, то 50% мікрочастинок мають діаметр менший, ніж 55 мікрометрів.

Аналогічно.  $D(v,0.1)$  означає, що 10% мікрочастинок мають діаметр менший, ніж зазначена величина, а  $D(v,0.9)$  означає, що 90% мікрочастинок мають діаметр менший, ніж зазначена величина.

Усі вищевказані величини були виміряні за допомогою лазерної дифракції.

Термін «мікрогранула» стосується об'єкта, який є результатом здрібнення продукту витягнутої форми, наприклад - екструдату.

Термін PLGA XX/YY стосується полі (D,L-лактід-со-гліколід), де XX позначає вміст лактиду, а YY - вміст гліколід, причому співвідношення лактид/гліколід виражене у мольних відсотках.

Термін «місяць» відповідає 28 дням.

Загальний опис винаходу

Задача даного винаходу - запропонувати деякі поліпшення відносно існуючої ситуації у даній галузі.

Одним з подібних покращень є забезпечення тривалого та ефективного вповільненого вивільнення діючої речовини протягом періоду, що охоплює щонайменше 6-й місяць після ін'єкції композиції.

Для одержання такого ефекту, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, виготовленої з мікрочастинок для пролонгованого вивільнення діючої речовини протягом періоду, що охоплює щонайменше шостий місяць після ін'єкції зазначеної композиції, причому зазначена композиція містить групу мікрочастинок, виготовлених із співполімеру типу PLGA, що містить діючу речовину у формі водонерозчинної пептидної солі; крім того, зазначений співполімер містить щонайменше 75 % молочної кислоти та має характеристичну в'язкість між 0,1 та 0,9 дл/г виміряну у хлороформі при 25 °C та при концентрації полімеру 0,5 г/дл; крім того, зазначені мікрочастинки мають розподіл за розміром, визначений таким чином:

-  $D(v,0.1)$  - від 10 до 30 мікрометрів;

-  $D(v,0.5)$  - від 30 до 70 мікрометрів;

-  $D(v,0.9)$  - від 50 до 110 мікрометрів.

У першому втіленні композиція складається з однієї лише групи мікрочастинок. У цьому випадку вміст лактиду у PLGA становить щонайменше 85%, а характеристична в'язкість перебуває у межах від 0,1 до 0,4 дл/г.

Вивільнення протягом щонайменше 6 місяців може бути отримане за допомогою композиції за цим першим втіленням.

Мікрочастинки можуть бути міросферами або мікрогранулами.

У другому втіленні композиція включає групу мікрочастинок, де вміст лактиду у PLGA становить щонайменше 85%, а характеристична в'язкість бажано перебуває між 0,5 та 0,9 дл/г, краще - між 0,63 та 0,67 дл/г.

Мікрочастинки можуть бути міросферами або мікрогранулами.

Група мікрочастинок, визначена у другому втіленні, краще може застосовуватися для забезпечення вповільненого та значного вивільнення щонайменше протягом періоду, що починається з 4-го місяця після ін'єкції композиції, та триває до 6-го місяця включно.

У третьому втіленні фармацевтична композиція включає також іншу групу мікрочастинок, виготовлених із співполімеру типу PLGA, що має вміст лактиду між 70% та 80% та містить діючу речовину.

Обидві групи мікрочастинок можуть бути присутніми у кількісному співвідношенні (вираженому через вміст пептиду), близькому до 50:50.

Характеристична в'язкість кожної групи перебуває між 0,5 та 0,9 дл/г.

Бажано, щоб характеристична в'язкість іншої групи була між 0,60 та 0,70 дл/г. краще 0,65 дл/г, а характеристична в'язкість першої групи була такою ж, як в'язкість, визначена у другому втіленні.

Мікрочастинки іншої групи можуть бути мікросферами або мікрогранулами.

5 Краще, щоб обидві групи мікрочастинок були мікрогранулами.

Одну групу мікрочастинок краще одержують шляхом змішування, без застосування розчинника, зазначеного PLGA із зазначеною водонерозчинною пептидною сіллю.

10 Якщо присутні обидві групи мікрочастинок, одна група може бути застосована для забезпечення вповільненого та значного вивільнення водонерозчинної пептидної солі протягом щонайменше перших трьох місяців після ін'єкції композиції, у той час як інша група застосовується для вивільнення, яке починається з 4-го місяця.

У кращому втіленні діючою речовиною є агоніст LHRH трипторелін (використовуваний у вигляді водонерозчинної солі, такої як його памоатова сіль), який може ефективно застосовуватися при лікуванні раку простати.

15 Агоніст LHRH трипторелін вивільняється негайно в істотних кількостях протягом декількох годин після ін'єкції, і далі спостерігається постійне та значне його вивільнення протягом тривалого періоду, який становить щонайменше 168 днів, тобто 6 місяців.

Докладний опис винаходу

20 Даний винахід розглядається нижче більш детально на прикладах та проілюстрований за допомогою наступних фігур.

На Фіг. 1 показані сироваткові рівні триптореліну, агоністу LHRH, отримані за допомогою фармацевтичної біодеградованої композиції, обговорюваної у прикладі 1.

На Фіг. 2 показані сироваткові рівні триптореліну, агоністу LHRH, отримані за допомогою фармацевтичної біодеградованої композиції, обговорюваної у прикладі 3.

25 На Фіг. 3 показані сироваткові рівні триптореліну, агоністу LHRH, отримані за допомогою фармацевтичної біодеградованої композиції, обговорюваної у прикладі 4.

У наступних прикладах в'язкість виражена у дл/г та вимірювалася при концентрації полімеру 0,5 г/дл.

Приклад 1

30 Композицію мікрогранул памоата триптореліну готували таким чином.

Приблизно 12% (мас./мас.) памоату триптореліну змішували із приблизно 88% (мас./мас.) PLGA 75/25, що має в'язкість 0,65 дл/г, при кімнатній температурі. Дану суміш ретельно гомогенізували та піддавали її дії поступово зростаючого тиску одночасно з послідовно зростаючим нагріванням, після чого проводили екструзію. Екструдат нарізали на пелети та здрібнювали їх при температурі близько -100 °С. Мікрогранули, отримані після подрібнювання, просівали крізь сито з отворами 180 мікрометрів. Їхній розподіл за розміром був визначений таким чином:

$D(v,0.1) = 23$  мікрометрів;

$D(v,0.5) = 55$  мікрометрів;

40  $D(v,0.9) = 99$  мікрометрів.

Композицію мікросфер памоату триптореліну та PLGA 85/15, що має характеристичну в'язкість 0,68 дл/г, готували таким чином.

45 Водну фазу готували шляхом змішування, при перемішуванні на магнітній мішалці, при температурі 40 °С, 240 г полівінілового спирту та 11760 г очищеної води. Одночасно готували органічну фазу шляхом повного розчинення 12 г полімеру 85/15 полі(D,L-лактид-со-гліколід) (PLGA) у 45 г етилацетату при перемішуванні на магнітній мішалці.

50 3000 мг памоату триптореліну суспендували у 30 г етилацетату та поміщали на магнітну мішалку. Цей розчин вводили у попередньо приготовлену органічну фазу. Органічну фазу далі поміщали у камеру гомогенізатора одночасно із зазначеною водною фазою. Обидві фази змішували з метою одержання емульсії, щоб екстрагувати розчинник з органічної фази та відокремити суспензію мікросфер.

Остаточну композицію мікросфер витягали шляхом фільтрації та сушили шляхом ліофілізації.

Мікросфери мали розподіл за розміром, визначений таким чином:

55  $D(v,0.1) = 15,6$  мікрометрів;

$D(v,0.5) = 33,4$  мікрометрів;

$D(v,0.9) = 60,8$  мікрометрів.

60 Композицію мікросфер та композицію мікрогранул змішували у флаконі, так щоб одержати кількісне співвідношення 50:50 кожної композиції. Суміш суспендували у придатному водному середовищі, ліофілізували та стерилізували за допомогою гамма-випромінювання.

Чистота, визначена у отриманій фармацевтичній біодеградованій композиції, склала 98,3%, а розпадність, вимірювана *in vitro* (у фосфатному буфері з pH 7,4) протягом 6-годинного періоду, склала 22,1%.

У даному прикладі отриману фармацевтичну композицію тестували *in vivo*, і тваринною моделлю був пацюк. Композицію, описану вище, суспендували у воді для ін'єкцій та вводили дозою з концентрацією 18 мг/кг шести пацюкам.

Агоніст LHRH трипторелін у зазначеній фармацевтичній біодеградованій композиції вивільнявся у істотних кількостях протягом декількох годин після ін'єкції, і потім спостерігається постійне та значне його вивільнення протягом тривалого періоду, який дорівнює щонайменше 168 дням, тобто 6 місяцям.

#### Приклад 2

Композицію мікрогранул памоату триптореліну готували, як описано у прикладі 1.

Композицію мікросфер памоату триптореліну готували, як описано у прикладі 1, із застосуванням PLGA 90/10, що має характеристичну в'язкість 0,7 дл/г.

Мікросфери мали розподіл за розміром, визначений у такий спосіб:

$D(v,0.1) = 17,6$  мікрметрів;

$D(v,0.5) = 39,9$  мікрметрів;

$D(v,0.9) = 84,2$  мікрметрів.

Композицію мікросфер і композицію мікрогранул змішували у флаконі, так щоб одержати кількісне співвідношення 50:50 кожної композиції. Суміш суспендували у придатному водному середовищі, ліофілізували та стерилізували за допомогою гамма-випромінювання.

Чистота, визначена у отриманій фармацевтичній біодеградованій композиції, склала 98,3%, а розпадність, вимірювана *in vitro* (у фосфатному буфері з pH 7,4) протягом 6-годинного періоду, склала 19,4%.

Агоніст LHRH трипторелін у зазначеній фармацевтичній біодеградованій композиції вивільнявся в істотних кількостях протягом декількох годин після ін'єкції, і потім спостерігалось постійне та значне його вивільнення протягом тривалого періоду, який дорівнює щонайменше 168 дням, тобто 6 місяцям.

#### Приклад 3

Композицію мікрогранул памоату триптореліну готували, як описано у прикладі 1.

Готували іншу композицію мікрогранул, як описано у прикладі 1, із застосуванням PLGA 85/15, що має характеристичну в'язкість 0,66 дл/г.

Приблизно 20% (мас./мас.) памоату триптореліну змішували із приблизно 80% (мас./мас.) PLGA 85/15 при кімнатній температурі. Дану суміш ретельно гомогенізували, піддавали її дії поступово зростаючого тиску одночасно з послідовно зростаючим нагріванням, після чого проводили екструзію. Екструдат нарізали на пелети та здрібнювали останні при температурі близько -100 °C. Мікрогранули, отримані після подрібнювання, просівали крізь сито з отворами 180 мікрметрів. Їхній розподіл за розміром визначався у такий спосіб:

$D(v,0.1) = 20,5$  мікрметрів;

$D(v,0.5) = 51,7$  мікрметрів;

$D(v,0.9) = 96,9$  мікрметрів.

Ці дві композиції мікрогранул змішували у флаконі, так щоб одержати кількісне співвідношення 50:50 кожної композиції. Суміш суспендували у придатному водному середовищі, ліофілізували та стерилізували за допомогою гамма-випромінювання.

Чистота, визначена у отриманій фармацевтичній біодеградованій композиції, склала 98,8%, а розпадність, вимірювана *in vitro* (у фосфатному буфері з pH 7,4) протягом 6-годинного періоду, склала 45,0%.

У даному прикладі отриману фармацевтичну композицію тестували *in vivo*, і тваринною моделлю був пацюк. Композицію, описану вище, суспендували у воді для ін'єкцій та вводили дозою з концентрацією 18 мг/кг 6 пацюкам.

Агоніст LHRH трипторелін у зазначеній фармацевтичній біодеградованій композиції вивільнявся у істотних кількостях негайно протягом декількох годин після ін'єкції, і надалі спостерігалось постійне та значне його вивільнення протягом тривалого періоду, який дорівнює щонайменше 168 дням, тобто 6 місяцям (див. Фіг. 2).

#### Приклад 4

Композицію мікросфер памоату триптореліну та PLGA 95/5, що має характеристичну в'язкість 0,18 дл/г, готували таким чином.

Водну фазу готували шляхом змішування, при перемішуванні на магнітній мішалці при температурі 40 °C, 800 г полівінілового спирту та 40 л очищеної води. Одночасно готували

органічну фазу шляхом повного розчинення 80 г PLGA 95/15 у 334 г ізопропілацетату при перемішуванні на магнітній мішалці.

20 г памоату триптореліну суспендували у 100 г ізопропілацетату та поміщали на магнітну мішалку. Цей розчин вносили у попередньо приготовлену органічну фазу. Органічну фазу далі поміщали у камеру гомогенізатора одночасно із зазначеною водною фазою. Обидві фази змішували, щоб одержати емульсію, екстрагувати розчинник з органічної фази та відокремити суспензію мікросфер.

Остаточну композицію мікросфер витягали шляхом фільтрації та сушили шляхом ліофілізації.

Мікросфери мали розподіл за розміром, визначений у такий спосіб:

$D(v,0.1) = 17,8$  мікрметрів;

$D(v,0.5) = 37,1$  мікрметрів;

$D(v,0.9) = 74,8$  мікрметрів.

Дану композицію мікросфер суспендували у придатному водному середовищі, ліофілізували та стерилізували за допомогою гамма-випромінювання.

Чистота, визначена у отриманій фармацевтичній біодеградуваній композиції, склала 99,2%, а розпадність, вимірювана *in vitro* (у фосфатному буфері з pH 7,4) протягом 6-годинного періоду, склала 10,9 %.

У даному прикладі отриману фармацевтичну композицію тестували *in vivo*, і тваринною моделлю був пацюк. Композицію, описану вище, суспендували у воді для ін'єкцій і вводили дозою з концентрацією 18 мг/кг 6 пацюкам.

Агоніст LHRH трипторелін у зазначеній фармацевтичній біодеградуваній композиції вивільнявся в істотних кількостях негайно протягом декількох годин після ін'єкції, і надалі спостерігалось його постійне та значне вивільнення протягом тривалого періоду, який дорівнює щонайменше 168 дням, тобто 6 місяцям (див. Фіг. 3).

#### Приклад 5

З метою підвищення рівня задоволення та комфорту пацієнтів, автори винаходу розробили також композицію, визначену у наведеному раніше прикладі 3, яка дозволяє робити одну ін'єкцію кожні 6 місяців (24 тижня). У ході дослідження, обговорюваного у даному прикладі, були вивчені ефективність та безпечність цієї композиції після двох послідовних внутрішньом'язових ін'єкцій 22,5 мг памоату триптореліну у 120 пацієнтів з прогресуючим раком простати. Протягом 48 тижнів кожні чотири тижні проводили оцінку тестостерону.

Сироваткові концентрації тестостерону досягали рівня, характерного для кастратів ( $\leq 1,735$  нмоль/л), у 97,5% пацієнтів на D29 (29-й день), і у 93% відбулася кастрація на період з 8 по 48 тиждень. П'ятеро з 8 пацієнтів, у яких не відбулося кастрації, мали тільки ізольований підйом тестостерону без підвищення рівня простат-специфічного антигену (PSA, Prostate Specific Antigen), що вказувало на підтримувану ефективність. Тільки один з цих ізольованих підйомів був справжнім гострим явищем на тлі хронічного процесу ("acute-on-chronic") після другої ін'єкції.

Середні відносні зниження рівня PSA відносно базової лінії склали 96.9% на 24-ому тижні та 96,4% на 48-ому тижні, у той час як 80,9% пацієнтів мали нормальний рівень PSA.

Тип та випадки побічних ефектів (AEs, Adverse Events) були порівняними з такими, що відмічені для зареєстрованих композицій тринтореліну. Як і на випадок інших агоністів GnRH, найбільш частими AEs. пов'язаними з ліками, були гарячі припливи (у 71.7% пацієнтів). Досліджені ліки мали добру місцеву переносність.

Обговорюване вище дослідження показує, що 6-місячна композиція триптореліну є ефективною та безпечною для застосування з метою індукції хімічної кастрації у пацієнтів із прогресуючим раком простати. Для цієї нової композиції потрібна тільки одна ін'єкція кожні 24 тижні, і вона має ефективність та безпечність на рівні з наявними у продажу 1- та 3-місячними композиціями.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, виготовлена з мікрочастинок, для пролонгованого вивільнення агоніста LHRH щонайменше протягом періоду, що охоплює шостий місяць після ін'єкції зазначеної композиції, причому зазначена композиція містить суміш першої композиції мікрочастинок та другої композиції мікрочастинок, де

а) зазначену першу композицію мікрочастинок виготовлено із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі водонерозчинної пептидної солі; зазначений співполімер включає щонайменше 85 % (у мольних %) молочної кислоти та має

характеристичну в'язкість між 0,50 і 0,90 дл/г, вимірювану у хлороформі при 25 °С та при концентрації полімеру 0,5 г/дл;

b) зазначену другу композицію мікрочастинок виготовлено із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі водонерозчинної пептидної солі; та включає 70-80 % (у мольних %) молочної кислоти;

зазначені перша та друга композиції мікрочастинок мають розподіл за розміром, визначений у такий спосіб:

- D (v,0.1) - від 10 до 30 мікрометрів;

- D (v,0.5) - від 30 до 70 мікрометрів;

- D (v,0.9) - від 50 до 110 мікрометрів.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де зазначений співполімер у першій композиції має характеристичну в'язкість між 0,55 та 0,75 дл/г.

3. Фармацевтична композиція за пп. 1 або 2, де зазначена перша композиція мікрочастинок або зазначена друга композиція мікрочастинок, або обидві композиції є мікросферами.

4. Фармацевтична композиція за пп. 1 або 2, де зазначена перша композиція мікрочастинок або зазначена друга композиція мікрочастинок, або обидві композиції є мікрогранулами.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, де характеристична в'язкість співполімеру у зазначеній другій композиції перебуває між 0,50 і 0,90, бажано від 0,60 до 0,70 дл/г.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, де обидві композиції мікрочастинок присутні у кількісному співвідношенні 50:50, вираженому через вміст пептиду.

7. Фармацевтична композиція за пп. 1 або 2, де щонайменше одна з зазначених композицій мікрочастинок отримана шляхом змішування у відсутності розчинника зазначеного PLGA із зазначеною водонерозчинною пептидною сіллю.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, де зазначена водонерозчинна пептидна сіль є памоатом триптореліну.

9. Фармацевтична композиція за п. 1 для пролонгованого вивільнення агоніста LHRH триптореліну, де

a) зазначена перша композиція мікрочастинок є мікросферами, які виготовлені із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі солі памоату, зазначений співполімер включає 85 % (у мольних %) молочної кислоти та має характеристичну в'язкість між 0,55 і 0,75 дл/г, вимірювану у хлороформі при 25 °С та при концентрації полімеру 0,5 г/дл;

b) зазначена друга композиція мікрочастинок є мікрогранулами, що виготовлені із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі солі памоату; та зазначений співполімер включає 75 % (у мольних %) молочної кислоти.

10. Фармацевтична композиція за п. 1 для пролонгованого вивільнення агоніста LHRH триптореліну, де

a) зазначена перша композиція мікрочастинок є мікросферами, які виготовлені із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі солі памоату; зазначений співполімер включає 90 % (у мольних %) молочної кислоти та має характеристичну в'язкість між 0,55 і 0,75 дл/г, вимірювану у хлороформі при 25 °С та при концентрації полімеру 0,5 г/дл;

b) зазначена друга композиція мікрочастинок є мікрогранулами, що виготовлені із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі солі памоату; зазначений співполімер включає 75 % (у мольних %) молочної кислоти.

11. Фармацевтична композиція за п. 1 для пролонгованого вивільнення агоніста LHRH триптореліну, де

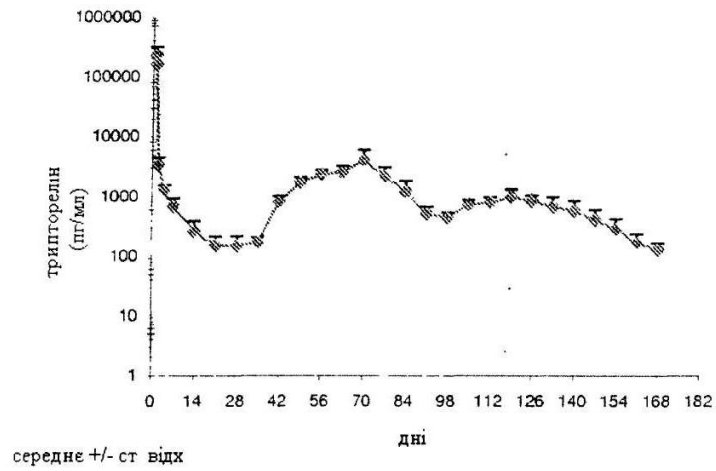
a) зазначена перша композиція мікрочастинок є мікрогранулами, які виготовлені із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі солі памоату; зазначений співполімер включає 85 % (у мольних %) молочної кислоти та має характеристичну в'язкість між 0,55 і 0,75 дл/г, вимірювану у хлороформі при 25 °С та при концентрації полімеру 0,5 г/дл;

b) зазначена друга композиція мікрочастинок є мікрогранулами, що виготовлені із співполімеру типу PLGA, що включає зазначений агоніст LHRH у формі солі памоату; та зазначений співполімер включає 75 % (у мольних %) молочної кислоти.

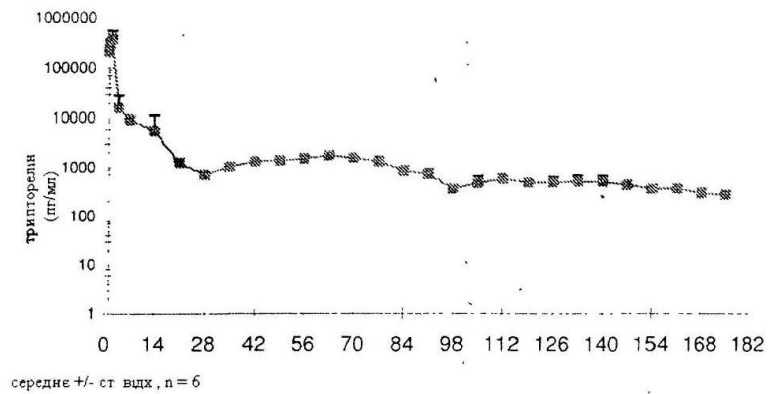
12. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-11 при виготовленні ліків для лікування раку простати, яке характеризується тим, що зазначену композицію вводять один раз кожні 6

місяців.

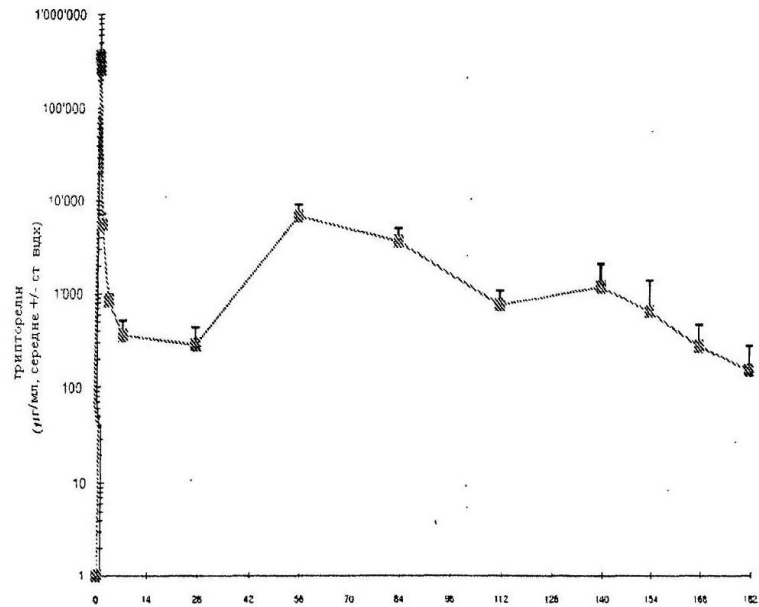
13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11 для застосування в лікуванні раку простати, де зазначена композиція вводиться один раз кожні 6 місяців.



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601