



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105502** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 9/00**  
**A61K 38/08** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 05430</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Кузма Петр (US), Куандт Гарі (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>29.09.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕНДО ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ СОЛЮШНЗ ІНК., 100 Endo Boulevard, Chadds Ford, PA 19317, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>26.05.2014</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Слободянюк Олександр Валентинович, реєстр. №138</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/101,552</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2006/099288 A2, 21.09.2006 US 5 035 891 A, 30.07.1991 WO 2005/013936 A2, 17.02.2005 WO 2006/078320 A2, 27.07.2006</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>30.09.2008</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.07.2011, Бюл.№ 14</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>26.05.2014, Бюл.№ 10</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2009/058801, 29.09.2009</b>		

**(54) ІМПЛАНТОВАНИЙ ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ОКРЕАТИДУ ТА СПОСІБ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ**

**(57) Реферат:**

Винахід належить до застосування полімеру на основі поліуретану, який містить полільний фрагмент  $[-O-(CH_2)_n-O-]$ , як пристрою для доставки твердого лікарського засобу октреотиду з постійною швидкістю протягом тривалого періоду часу, і до способів його отримання. Пристрій має високу біосумісність і біостійкість і може застосовуватись як імплантат для пацієнтів (людей і тварин) для доставки октреотиду до тканин або органів.

UA 105502 C2



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до застосування полімеру на основі поліуретану в якості пристрою для доставки лікарського засобу для доставки біологічно активного октреотиду з постійною швидкістю протягом тривалого періоду часу і до способів його отримання. Пристрій

добре біосумісний і біостійкий і застосовується як імплантат для пацієнтів (людей і тварин) для доставки октреотиду до тканин або органів.

Рівень техніки

Завдяки відмінній біологічній сумісності, біологічній стійкості і фізичним властивостям поліуретан або поліуретанвмісні полімери використовують для виготовлення великої кількості придатних для застосування як імплантати пристроїв, включаючи електроди кардіостимулятора, штучні серця, серцеві клапани, покриття стентів, штучні сухожилля, артерії і вени. Проте композиції для доставки активних агентів з використанням поліуретанових пристроїв, що імплантуються, вимагають рідкого середовища або носія для дифузії лікарського засобу по нульовому порядку.

Розкриття винаходу

Описані в даному документі способи і композиції засновані на тому несподіваному відкритті, що тверді композиції, що включають один або декілька активних агентів, можуть бути застосовані в серцевині (ядрі) поліуретанового пристрою, що імплантується, так, що активний агент вивільняється з пристрою, що імплантується, з регульованою постійною в часі швидкістю. Активні агенти і поліуретанове покриття можуть бути вибрані на основі різних фізичних параметрів, і потім швидкість вивільнення активного агента з пристрою, що імплантується, може бути оптимізована до клінічно релевантної швидкості вивільнення на основі клінічних випробувань і/або in vitro випробувань.

Одне з втілень винаходу відноситься до способу доставки суб'єктові ефективної кількості октреотиду, що включає імплантацію суб'єктові пристрою, що імплантується, пристрій, що при цьому імплантується, містить октреотид, оточений полімером на основі поліуретану. У особливому втіленні полімер на основі поліуретану вибирають з групи, що складається з полімеру Tecophilic®, полімеру Tecoflex® і полімеру Carbothane®. У особливому втіленні, полімер на основі поліуретану є полімером Tecophilic® із змістом рівноважної вологи, щонайменше, приблизно 24 %. У особливому втіленні полімер на основі поліуретану є полімером Tecoflex® з модулем пружності при вигині приблизно 2300.

Одне з втілень винаходу відноситься до пристрою для доставки лікарського засобу для регульованого вивільнення октреотиду протягом тривалого періоду часу для того, щоб забезпечити місцевий або системний фармакологічний ефект, що включає а) полімер на основі поліуретану, сформований для утворення порожнини; і b) тверду композицію лікарського засобу, яка включає октреотид і, необов'язково, один або більш фармацевтично прийнятних носіїв, при цьому тверда композиція лікарського засобу знаходиться в порожнині резервуару циліндрової форми, і при цьому пристрій забезпечує бажану швидкість вивільнення октреотиду з пристрою після імплантації. У особливому втіленні пристрій для доставки лікарського засобу кондиціонують і prіmed в умовах, вибраних як відповідні характеристикам водорозчинності, щонайменше, одного активного агента. У особливому втіленні фармацевтично прийнятний носій є стеариновою кислотою. У особливому втіленні, полімер на основі поліуретану вибирають з групи, що складається з полімеру Tecophilic®, полімеру Tecoflex® і полімеру Carbothane®. У особливому втіленні полімер на основі поліуретану є полімером Tecophilic® із змістом рівноважної вологи, щонайменше, приблизно 24 %. У особливому втіленні полімер на основі поліуретану є полімером Tecoflex® з модулем пружності на вигині, рівним приблизно 2300. У особливому втіленні можуть бути вибрані відповідні параметри кондиціонування і prіming для встановлення бажаних швидкостей доставки, щонайменше, одного активного агента, при цьому параметри prіming є часом, температурою, середовищем для кондиціонування і середовищем для prіming.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 є видом збоку імплантату з двома відкритими кінцями.

Фіг. 2 є видом збоку готових кінцевих заглушок, що використовуються для закупорювання імплантатів.

Фіг. 3 є видом збоку імплантату з одним відкритим кінцем.

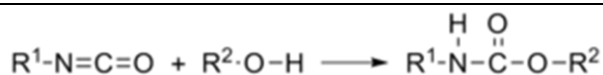
Здійснення винаходу

Для того, щоб отримувати вигоду від відмінних властивостей полімерів на основі поліуретану, даний винахід відноситься до застосування полімерів на основі поліуретану в якості пристрою для доставки лікарських засобів для вивільнення лікарських засобів з регульованими швидкостями протягом тривалого періоду часу для отримання місцевої або

системної фармакологічної дії. Пристрій для доставки лікарського засобу може включати резервуар циліндрової форми, оточений полімером на основі поліуретану, який регулює швидкість доставки лікарського засобу усередині резервуару. Резервуар містить композицію, наприклад, тверду композицію, що включає один або більше активних інгредієнтів і, не обов'язково, фармацевтично прийнятні носії. Носії включають для полегшення дифузії активних інгредієнтів через полімер і гарантії стійкості лікарських засобів усередині резервуару.

Поліуретаном є будь-який полімер, що складається з ланцюга органічних ланок, сполучених уретановими сполучними ланками. Поліуретанові полімери отримують взаємодією мономера, що містить, щонайменше, дві ізоціанатні функціональні групи, з іншим мономером, що містить, щонайменше, дві спиртні групи, у присутності каталізатора. Характеристики жорсткості, твердості і щільності поліуретанових композицій знаходяться в надзвичайно широкому діапазоні.

Реакція отримання поліуретану в загальному вигляді



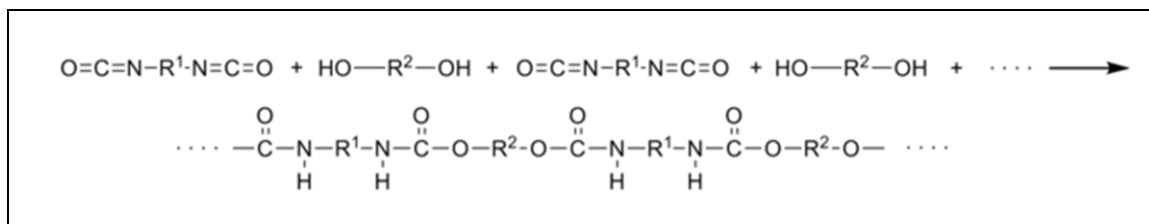
Поліуретани належать до класу сполук, так званих "реакційноздатні полімери", який включає епоксидні смоли, ненасичені складні полієфіри і феноло-альдегідні смоли. Уретанову групу отримують взаємодією ізоціанатної групи  $\text{-N}=\text{C}=\text{O}$  з гідроксильною (спиртовою) групою  $\text{-OH}$ . Поліуретани отримують поліадитивною реакцією поліізоціанату з багатоатомним спиртом (поліол) у присутності каталізатора і інших добавок. У такому разі поліізоціанат є молекулою з двома або більшою кількістю ізоціанатних функціональних груп  $\text{R}(\text{-N}=\text{C}=\text{O})_{n \geq 2}$ , і поліол є молекулою з двома або більшою кількістю гідроксильних функціональних груп  $\text{R}'(\text{-OH})_{n \geq 2}$ . Продуктом реакції є полімер, що містить уретанову групу  $\text{-RNHCOOR}'$ . Ізоціанати реагують з будь-якою молекулою, яка містить активний водень. Важливо, що ізоціанати реагують з водою з утворенням сечовинної групи і вуглекислого газу; вони також реагують з полієфірамінами з утворенням полісечовин.

Поліуретани отримують комерційно взаємодією рідкого ізоціанату з рідкою сумішшю поліолів, каталізатора і інших добавок. Ці два компоненти називають поліуретановою системою або просто системою. У Північній Америці ізоціанат зазвичай позначають як "А-сторона" або просто "ізо", і він є жорсткою основою (або "жорсткий сегмент") системи. Суміш поліолів і інших добавок зазвичай позначають як "В-сторона" або як "полі", і вона є функціональною частиною (або "м'який сегмент") системи. Така суміш також може називатися "смолою" або "смоляною сумішшю". Добавки смоляної суміші можуть включати подовжувачі ланцюгів, зшивачі агенти, поверхнево-активні речовини, антипрени, пороутворювачі, пігменти і наповнювачі. У застосуваннях для доставки лікарських засобів "м'які сегменти" є частиною полімеру, яка додає характеристики, які визначають здібність до дифузії активного фармацевтичного інгредієнта (API) через цей полімер.

Пружні властивості таких матеріалів визначаються фазовим розділенням жорстких і м'яких сополімерних сегментів полімеру, так що домени жорстких уретанових сегментів служать як зшивання між доменами м'яких сегментів аморфного простого полієфіру (або складного полієфіру). Таке розділення фаз відбувається тому, що в основному неполярні легкоплавкі м'які сегменти є несумісними з полярними високоплавкими жорсткими сегментами. М'які сегменти, які утворюються з високомолекулярних поліолів, рухомі і в нормі присутні в згорнутій формі, тоді як жорсткі сегменти, які утворюються з ізоціанату і подовжувачів ланцюгів, жорсткі і нерухомі. Оскільки жорсткі сегменти ковалентно пов'язані з м'якими сегментами, вони інгібують пластичний перебіг ланцюгів полімеру, створюючи, таким чином, еластомерну пружність. При механічній деформації частина м'яких сегментів піддається напрузі за рахунок розгортання, і жорсткі сегменти орієнтуються у напрямку навантаження. Така переорієнтація жорстких сегментів і подальше утворення численних водневих зв'язків роблять внесок до високих величин міцності при розтягуванні, подовженні і опору розриву.

Реакцію полімеризації каталізують третинними амінами, такими як, наприклад, диметилциклоексиламін, і металоорганічними сполуками, такими як, наприклад, ділаурат дібутилолова або октаноат вісмуту. Крім того, каталізатори можуть бути вибрані на основі того, чи сприяють вони уретановій (гелевій) реакції, як, наприклад, 1,4-дізабіцикло[2.2.2]октан (також названий DABCO або TEDA), або сечовинній (видування) реакції, як, наприклад, біс(2-діметиламіноетиловий) ефір, або специфічно сприяють реакції тримеризації ізоціанату, як, наприклад, октоат калію.

Поліуретановий полімер, утворений взаємодією діізоціанату з поліолом

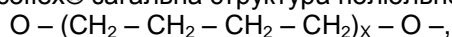


Для утворення поліуретанів потрібні ізоціанати з двома або більшою кількістю функціональних груп. В розумних межах ароматичні ізоціанати визначають значну більшість світового виробництва діізоціанатів. Аліфатичні і циклоаліфатичні ізоціанати також є важливими будівельними блоками для поліуретанових матеріалів, але в значно менших об'ємах. Це пояснюється великою кількістю причин. По-перше, ізоціанатна група, пов'язана з ароматичною групою, значно більш реакційноздатна, ніж аліфатична ізоціанатна група. По-друге, ароматичні ізоціанати економічніші в застосуванні. Аліфатичні ізоціанати використовують, якщо тільки для кінцевого продукту потрібні спеціальні властивості. Наприклад, світлостійкі покриття і еластomers можна отримати тільки з аліфатичними ізоціанатами. Аліфатичні ізоціанати також сприяють отриманню поліуретанових біоматеріалів через властиву їм стійкість і пружні властивості.

Приклади аліфатичних і циклоаліфатичних ізоціанатів включають, наприклад, 1,6-гексаметилендіізоціанат (HDI), 1-ізоціанато-3-ізоціанатометил-3,5,5-триметилциклогексан (ізофорондіізоціанат, IPDI), і 4,4'-діізоціанатодиметилциклогексилметан (H12MDI). Їх використовують для отримання світлостійких, нежовтіючих поліуретанових покриттів і еластомерів. Преполімери H12MDI використовують для отримання оптично прозорих і стійких до гідролізу покриттів і еластомерів з високими експлуатаційними якість. Все поліуретани Tecoflex®, Tesophylic® і Carbothane® отримують з преполімерів H12MDI.

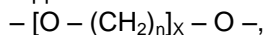
Полііоли є більш високомолекулярними матеріалами, що виробляються з ініціатора і мономерних будівельних блоків і при включенні в поліуретанові системи є "м'якими сегментами" полімеру. Їх найлегше класифікувати як прості поліефіри полііолів, які отримують при взаємодії епоксидних полімерів (оксиранів) з початковими сполуками, що містять активний водень, або як складні поліефіри полііолів, які отримують поліконденсацією поліфункціональних карбонових кислот і гідроксилвмісних сполук.

Поліуретани Tecoflex® і поліуретани Tesophylic® є циклоаліфатичними полімерами і є сполуками того типу, які отримують з полііолів на основі простих поліефірів. Для поліуретанів Tecoflex® загальна структура полііольного сегменту має вигляд



відповідно до чого збільшення в "x" відображає зростання в еластичності (знижений "модуль пружності при вигині"; "FM"), і приводить до FM, що коливається в інтервалі приблизно 6895 – 634330 кПа (1000 – 92000 ф/д<sup>2</sup>). З погляду вивільнення лікарського засобу з таких матеріалів вивільнення відносно гідрофобного API знижується при збільшенні FM.

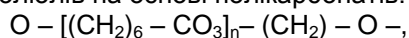
Для поліуретанів Tesophylic® (гідрофільних) загальна структура полііольного сегменту має вигляд



відповідно до чого збільшення в "n" і "x" відбиває зміни в гідрофільності і призводить до вмісту рівноважної вологи (%EWC), що коливається в інтервалі приблизно 5 % – 43 %. З погляду вивільнення лікарського засобу з таких матеріалів вивільнення відносно гідрофільного API збільшується при зростанні %EWC.

Спеціальні полііоли включають, наприклад, полііоли полікарбонати, полііоли полікапролактони, полііоли полібутадієни і полііоли полісульфіди.

Поліуретани Carbothane® є циклоаліфатичними полімерами і є типом полімерів, отриманим з полііолів на основі полікарбонатів. Загальна структура полііольного сегменту має вигляд



відповідно до чого збільшення в "n" представляє збільшення в еластичності (понижений FM) і приводить до FM в діапазоні приблизно 4275 – 634330 кПа (620 – 92000 ф/д<sup>2</sup>). З погляду вивільнення лікарського засобу з таких матеріалів вивільнення відносно гідрофобного API знижуватиметься при збільшенні FM.

Подовжувачі ланцюгів і зшиваючі агенти є низькомолекулярними гідроксил- і амінокінцевими

сполуками, які грають важливу роль в полімерній морфології поліуретанових волокон, еластомерів, клеїв і деяких цілісних плівок і мікропористих пінопластів. Приклади подовжувачів ланцюгів включають, наприклад, етилгліколь, 1,4-бутандіол (1,4-BDO або BDO), 1,6-гександіол, циклогександіметанол і біс(2-гідроксиетилловий) ефір гідрокінону (HQEE). Всі ці гліколи

утворюють поліуретани, фази яких добре розділяються, утворюють чітко певні домени жорстких сегментів і можуть бути перероблені в розплаві. Вони всі підходять для термопластичних поліуретанів за винятком етилгліколю, оскільки отриманий з нього бісфенілуретан зазнає небажану деградацію при високих рівнях жорстких сегментів. Все поліуретани Tecophilic®, Tecoflex® і Carbothane® включають використання 1,4-бутандіола в якості подовжувача ланцюга.

Даний винахід відноситься до пристрою для доставки лікарського засобу, за допомогою якого можна досягти наступних цілей: регульована швидкість вивільнення (наприклад, швидкість вивільнення нульового порядку) для максимізації терапевтичних дій і мінімізації небажаних побічних дій, легкий шлях витягання пристрою, якщо необхідно закінчити лікування, збільшення в біодоступності з меншими варіаціями в поглинанні і відсутність пресистемного метаболізму.

Швидкість вивільнення лікарського засобу підкоряється закону дифузії Фіка стосовно пристрою у вигляді резервуару циліндрової форми (картриджу). Наступне рівняння описує співвідношення між різними параметрами:

$$dM = 2 \pi h r \Delta C$$

$$dt \ln(r_o/r_i)$$

де

$dM/dt$ : швидкість вивільнення лікарського засобу;

$h$ : довжина заповненої частини пристрою;

$\Delta C$ : градієнт концентрації через стінку резервуару;

$r_o/r_i$ : відношення зовнішнього радіуса пристрою до внутрішнього; і

$r$ : коефіцієнт проникності використовуваного полімеру.

Коефіцієнт проникності в першу чергу регулюється гідрофільністю або гідрофобністю полімеру, структурою полімеру і взаємодією лікарського засобу і полімеру. Після того, як полімер і активний інгредієнт вибрані,  $r$  є постійною величиною,  $h$ ,  $r_o$  і  $r_i$  фіксують і зберігають постійними як тільки пристрій циліндрової форми отриманий. Величину  $\Delta C$  підтримують постійною.

Для того, щоб зберегти геометрію пристрою настільки точно, наскільки можливо, пристрій, наприклад пристрій циліндрової форми, можна отримати прецизійною екструзією або прецизійним литтям у разі термопластичних поліуретанів і реакційного лиття під тиском або відцентровим литтям у разі термотвердіючих поліуретанів.

Картридж може бути виготовлений або з одним закритим кінцем або з обома відкритими кінцями. Відкритий кінець може бути закупорений, наприклад, готовою кінцевою заглушкою (кінцевими заглушками) для забезпечення гладкого кінця і щільної ізоляції, або, у разі термопластичних поліуретанів, з використанням методів термозварювання, відомих фахівцям в даній галузі техніки. Тверді активні інгредієнти і носії можуть бути спресовані у формі гранул для максимізації навантаження активними інгредієнтами.

Для того, щоб ідентифікувати місцезнаходження імплантату, в пристрій для доставки може бути включений непроникний для променів матеріал шляхом введення його в резервуар або включення його в кінцеву заглушку, яку використовують для закупорки картриджа.

Як тільки картриджі закупорені по обох кінцях заповненого резервуару, їх, необов'язково, кондиціонують і *primed* (ґрунтують) протягом відповідного періоду часу для того, щоб гарантувати постійну швидкість доставки.

Кондиціонування пристроїв для доставки лікарських засобів включає завантаження активних інгредієнтів (лікарського засобу) в полімер на основі поліуретану, який оточує резервуар. *Priming* проводять для того, щоб зупинити навантаження лікарського засобу в полімер на основі поліуретану і таким чином запобігти втраті активного інгредієнта до фактичного використання імплантату. Умови, вжиті для стадії кондиціонування і *priming*, залежать від активного інгредієнта, температури і середовища, в якому їх здійснюють. Умови для кондиціонування і *priming* можуть бути в деяких випадках однаковими.

Стадію кондиціонування і *priming* в процесі отримання пристроїв для доставки лікарських засобів виконують для отримання заданої швидкості вивільнення конкретного лікарського засобу. Стадія кондиціонування і *priming* імплантату, що містить гідрофільний лікарський засіб, може бути здійснена у водному середовищі, наприклад, в сольовому розчині. Стадію кондиціонування і *priming* пристрою для доставки лікарського засобу, що включає гідрофобний лікарський засіб, зазвичай проводять в гідрофобному середовищі, такому, наприклад, як

середовище на основі масла. Стадії кондиціонування і priming можуть бути виконані шляхом регулювання трьох специфічних чинників, а саме, температури, середовища і тимчасового інтервалу.

Фахівцеві в даній галузі техніки зрозуміло, що на стадію кондиціонування і пристрої для доставки лікарського засобу впливає середовище, в яке поміщають пристрій. Гідрофільний лікарський засіб може бути кондиціонований і primed, наприклад, у водному розчині, наприклад, в сольовому розчині. Імпланти з октреотидом, наприклад, можуть бути кондиціоновані і primed в сольовому розчині, конкретніше, кондиціоновані в сольовому розчині із вмістом хлориду натрію 0,9 % і primed в сольовому розчині із вмістом хлориду натрію 1,8 %.

Температура, вжита для кондиціонування і prime пристрою для доставки лікарського засобу, може змінюватися в широкому інтервалі температур, наприклад, складати приблизно 37°C.

Часовий інтервал, використаний для кондиціонування і priming пристроїв для доставки лікарських засобів, може змінюватися від приблизно однієї доби до декількох тижнів, залежно від швидкості вивільнення, потрібної для конкретного імплантату або лікарського засобу. Бажану швидкість вивільнення визначає фахівець в даній галузі техніки, зважаючи на конкретний активний засіб, використовуваний в композиції гранул.

Фахівець в даній галузі техніки усвідомлюватиме, що стадії кондиціонування і priming імплантатів повинні оптимізувати швидкість вивільнення лікарського засобу, що міститься в імплантаті. А саме, коротший період часу, витрачений на кондиціонування і priming пристрою для доставки лікарського засобу, призводить до меншої швидкості вивільнення лікарського засобу в порівнянні з таким же пристроєм для доставки лікарського засобу, який зазнає тривалішу стадію кондиціонування і priming.

Температура на стадії кондиціонування і priming також впливатиме на швидкість вивільнення таким чином, що нижча температура призводить до меншої швидкості вивільнення лікарського засобу, що міститься в пристрої для доставки лікарського засобу, в порівнянні з таким же пристроєм для доставки лікарського засобу, який піддавали обробці при більшій температурі.

Так само, у разі водних розчинів, наприклад, сольових розчинів, вміст хлориду натрію в розчині визначає, який тип швидкості вивільнення буде отриманий для пристрою для доставки лікарського засобу. Конкретніше, нижчий вміст хлориду натрію призводить до вищої швидкості вивільнення лікарського засобу при порівнянні з пристроєм для доставки лікарського засобу, який зазнає стадію кондиціонування і priming, коли вміст хлориду натрію вищий.

Такі ж умови застосовують для гідрофобних лікарських засобів, де основна відмінність на стадії кондиціонування і priming полягає в тому, що середовищем для кондиціонування і priming є гідрофобне середовище, конкретніше, середовище на основі масла.

Октреотид є октапептид, який імітує дію природного соматостатину, хоча він є сильнішим інгібітором гормону зростання, глюкагону і інсуліну, ніж природний гормон. Октреотид може бути застосований для лікування, наприклад, акромегалії, діареї і епізодичних гарячкових станів, пов'язаних з карциноїдним синдромом, діареї у пацієнтів з пухлинами, що секретують вазоактивний інтестинальний пептид (VIPoma), важкої стійкої діареї іншого походження, затяжної рецидивуючої гіпоглікемії після передозування сульфонілсечовини, дітей з гіперплазією панкреатичних островців для сприяння зниженню гіперсекреції інсуліну, варикозного розширення вен стравоходу, хронічного панкреатиту, тимусних новоутворень, гіпертрофічної легеневої остеопатії (HPOA), вторинної по відношенню до недрібноклітинної карциноми легенів, і болю, пов'язаного з HPOA. Ефективні рівні октреотиду в крові відомі і встановлені і можуть коливатися, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 8 нг/мл, від приблизно 0,25 до приблизно 6 нг/мл або від приблизно 0,3 до приблизно 4 нг/мл.

Даний винахід фокусується на застосуванні полімерів на основі поліуретану, термопластичних або термотвердіючих, для створення імплантуємих пристроїв для доставки лікарських засобів, що доставляють біологічно активні сполуки з регульованими швидкостями протягом тривалого часу. Поліуретани можна переробити, наприклад, в циліндрові порожнисті трубки з одним або двома відкритими кінцями за допомогою екструзії, (реакційного) інжекційного лиття під тиском, прямого пресування або відцентрового лиття (див., наприклад, пат. США №№ 5266325 і 5292515), залежно від типу використовуваного поліуретану.

Термопластичний поліуретан може бути перероблений екструзією, інжекційним литтям під тиском або прямим пресуванням. Термотвердіючий поліуретан може бути перероблений реакційним інжекційним литтям під тиском, прямим пресуванням або відцентровим литтям. Розміри циліндрової порожнистої трубки повинні бути дотримані настільки точно, наскільки можливо.

Полімери на основі поліуретану синтезують з поліфункціональних поліолів, ізоціанатів і

подовжувачів ланцюгів. Характеристики кожного поліуретану можуть бути пояснені його структурою.

Термопластичні поліуретани отримують з макродіолів, діізоціанатів і біфункціональних подовжувачів ланцюгів (наприклад, пат. США №№ 4523005 і 5254662). Макродіоли створюють м'які домени. Діізоціанати і подовжувачі ланцюгів створюють жорсткі домени. Жорсткі домени служать як фізичні ділянки зшивання для полімерів. Змінюючи відношення вказаних двох доменів можна змінювати фізичні характеристики поліуретанів, наприклад, модуль пружності при вигині.

Термотвердіючі поліуретани можуть бути отримані з поліфункціональних (вище, ніж біфункціональних) поліолів і/або ізоціанатів і/або подовжувачів ланцюгів (наприклад, пат. США №№ 4386039 і 4131604). Термотвердіючі поліуретани також можна отримати введенням в ланцюзі полімерів ненасичених зв'язків і відповідних зшиваючих агентів і/або ініціаторів для хімічного зшивання (наприклад, пат. США № 4751133). Регулюючи кількості місць утворення поперечних зв'язків і те, як вони розподілені, можна регулювати швидкості вивільнення активних інгредієнтів.

Залежно від бажаних властивостей, в ланцюзі поліуретану за допомогою модифікацій основних ланцюгів поліолів можуть бути введені різні функціональні групи. Коли пристрій використовують для доставки водорозчинних лікарських засобів, в поліолі включають гідрофільні бічні групи, такі як йонні, карбоксильні, прості ефірні і гідроксигрупи, для збільшення гідрофільності полімеру (наприклад, пат. США №№ 4743673 і 5354835). Коли пристрій використовують для доставки гідрофобних лікарських засобів, в поліолі включають гідрофобні бічні групи, такі як алکیلні, силоксанові групи, для збільшення гідрофобності полімеру (наприклад, пат. США № 6313254). Швидкості вивільнення активних інгредієнтів також можна регулювати співвідношенням гідрофільність/гідрофобність полімерів на основі поліуретану.

У разі термопластичних поліуретанів прецизійна екструзія і інжекційне лиття під тиском є переважним вибором для отримання порожнистих трубок з двома відкритими кінцями (Фіг. 1) і відповідних фізичних розмірів. Резервуар вільно може бути завантажений відповідними композиціями, що містять активні інгредієнти і носії, або заповнений заздалегідь отриманими гранулами для максимізації навантаження активними інгредієнтами. Необхідно, щоб перед завантаженням композиції в порожнисту трубку один з відкритих кінців спочатку був закупорений. Для того, щоб закупорити два відкриті кінці, можна використовувати дві готові кінцеві заглушки (Фіг. 2). Стадія закупорювання може бути виконана через застосування нагрівання або розчинника або будь-якого іншого способу закупорювання кінців, переважно, перманентно.

У разі термотвердіючих поліуретанів переважним вибором є прецизійне реакційне інжекційне лиття під тиском або відцентрове лиття, залежно від механізму затвердіння. Реакційне інжекційне лиття під тиском застосовують, якщо механізм затвердіння здійснюється через нагрівання, і відцентрове лиття застосовують, якщо механізм затвердіння здійснюється за рахунок освітлення і/або нагрівання. Порожністі трубки з одним відкритим кінцем (Фіг. 3) можуть бути отримані, наприклад, за допомогою відцентрового лиття. Порожністі трубки з двома відкритими кінцями можуть бути отримані, наприклад, за допомогою реакційного інжекційного лиття під тиском. Резервуар може бути завантажений таким же шляхом, як термопластичні поліуретани.

Для того, щоб закупорити відкритий кінець, для його заповнення можна використовувати відповідну композицію термотвердіючого поліуретану, затвердіння якої ініціюється світлом і/або нагріванням, і отвердити її за допомогою світла і/або тепла. Також, наприклад, можна використовувати готові кінцеві заглушки для закупорювання відкритого кінця, застосовуючи відповідну композицію термотвердіючого поліуретану, затвердіння якої ініціюється світлом і/або нагріванням, в місці контакту між готовою кінцевою заглушкою і відкритим кінцем, і отверджувати її за допомогою світла і/або тепла або будь-яким іншим способом для закупорювання кінців, переважно, перманентно.

Завершальний процес включає кондиціонування і priming імплантатів для досягнення швидкостей доставки, потрібних для активних інгредієнтів. Залежно від типів активного інгредієнта – гідрофільного або гідрофобного вибирають відповідні середовища для кондиціонування і priming. Водні середовища переважні для гідрофільних активних інгредієнтів, і середовища на основі масла переважні для гідрофобних активних інгредієнтів.

Як легко може з'ясувати фахівець в даній галузі техніки, можна здійснити багато змін переважних втілень винаходу без відступу від його об'єму. Передбачається, що всі приклади, що містяться в даному документі, розглядаються як ілюстрації винаходу, а не в сенсі його обмеження.



## Пояснення на прикладах

## Приклад 1

- Трубки з поліуретану Tecophilic® надані Thermedics Polymer Products і виготовлені  
 5 прецизійною екструзією. Поліуретани Tecophilic® є сімейством аліфатичних термопластичних  
 поліуретанів на основі простих поліефірів, які можуть бути складені для різного вмісту  
 рівноважної вологи (EWC), – до 150 % від маси сухої смоли. Створені композиції екструзій  
 різних марок для забезпечення максимальних фізичних властивостей термоформованих трубок  
 або інших компонентів. Приклад пристрою трубки і кінцевої заглушки показаний на Фіг. 1-3.  
 10 Нижче приводяться фізичні характеристики полімерів, надані Thermedics Polymer Products  
 (випробування проводили відповідно до рекомендацій Американського суспільства по  
 випробуванню матеріалів (ASTM), таблиця 1).

Таблиця 1

Типові результати фізико-механічних випробувань для Tecophilic®

	ASTM	HP-60D-20	HP-60D-35	HP-60D-60	HP-93A-100
Дюрометр (твердість за Шором)	D2240	43D	42D	41D	83A
Відносна щільність	D792	1,12	1,12	1,15	1,13
Модуль пружності при вигині (кПа/ф/д <sup>2</sup> )	D790	~29650/ 4300	~27580/ 4000	~27580/ 4000	~19995/ 2900
Межа міцності при розтягуванні для сухої речовини (кПа/ф/д <sup>2</sup> )	D412	~61360/ 8900	~53780/ 7800	~57230/ 8300	~15170/ 2200
Межа міцності при розтягуванні для вологої речовини (кПа/ф/д <sup>2</sup> )	D412	~35160/ 5100	~33780/ 4900	~21375/ 3100	~9655/ 1400
Подовження для сухої речовини (%)	D412	430	450	500	1040
Подовження для вологої речовини (%)	D412	390	390	300	620

## 15 Приклад 2

- У таблицях 2A-D наводяться швидкості вивільнення октреотиду з трьох різних класів  
 поліуретанів (Tecophilic®, Tecoflex® і Carbothane®). Швидкості вивільнення нормалізують до  
 площі поверхні імплантату, причому за допомогою цього коректують незначні відмінності у  
 розмірі різних пристроїв, що імплантуються. Октреотид є водорозчинною сполукою, як показує  
 20 величина Log P; для цілей даних, що надаються, величину Log P, що перевищує приблизно 2,0,  
 розглядають як низьку розчинність у водному розчині. Поліуретани вибирають так, щоб  
 отримати спорідненість до водорозчинних активних агентів, що змінюється, і пружність, що  
 змінюється (як указує зміна модуля пружності при вигині).

- Для застосування поліуретанів, що застосовуються для пристроїв і способів, описаних в  
 25 даному документі, поліуретан виявляє фізичні властивості, відповідні для доставки композиції з  
 октреотидом. Поліуретани доступні або можуть бути отримані, наприклад, з інтервалом величин  
 EWC або модулів пружності при вигині (таблиця 2). Таблиці 2A-B показують нормалізовані  
 швидкості вивільнення для різних активних інгредієнтів з поліуретанових сполук. Таблиці 2C-D  
 30 показують ненормалізовані швидкості вивільнення для тих же активних інгредієнтів, разом з  
 композицією імплантату.

Таблиця 2a

	Тип поліуретану	Tecophilic				
	Марка поліуретану	HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
	%EWC/Модуль пружності при вигині	31 % EWC	24 % EWC	15 % EWC	8,7 % EWC	5,5 % EWC
Активний інгредієнт	Відносна розчинність у воді					
Октреотиду ацетат (M.W. 1019)	Добре розчинний, Log P=0,43	–	2022 мг/доба/см <sup>2</sup> 2 % SA, 50 мг API	758 мг/ доба /см <sup>2</sup> 5 % HPC, 2 % SA, 50 мг API	11 мг/ доба /см <sup>2</sup> 10 % HPC, 2 % SA, 50 мг API	0 10 % HPC, 2 % SA, 50 мг API

Таблиця 2b

	Тип поліуретану	Tecoflex		
	Марка поліуретану	EG-85A	EG 100A	EG-65D
	%EWC / Модуль пружності при вигині	F.M.: 2300 (≈15860 кПа)	F.M.: 10000 (≈68950 кПа)	F.M.: 37000 (≈255110)
Активний інгредієнт	Відносна розчинність у воді			
Октреотиду ацетат (M.W. 1019)	Добре розчинний, Log P=0,43	16 мкг/доба/см <sup>2</sup> 10 % HPC, 2 % SA, 50 мг API	–	–

Таблиця 2c

	Поліуретан	Tecophilic				
	Марка	HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
	%EWC	31 % EWC	24 % EWC	15 % EWC	8,7 % EWC	55 % EWC
Активний інгредієнт	Відносна розчинність у воді					
Октреотиду ацетат (M.W. 1019)	Добре розчинний, Log P=0,43	–	4000 мкг/ доба ID 1,80 мм, стінка 0,30 мм, L 30 мм, 1,978 см <sup>2</sup>	1500 мкг/ доба ID 1,80 мм, стінка 0,30 мм, L 30 мм, 1,978 см <sup>2</sup>	25 мкг/доба ID 1,83 мм, стінка 0,30 мм, L 34 мм, 2,274 см <sup>2</sup>	0

Таблиця 2d

	Тип поліуретану	Tecoflex		
	Марка поліуретану	EG-85A	EG 100A	EG-65D
	Модуль пружності при вигині	F.M.: 2,300 15860 кПа)	F.M.: 10000 (≈68950 кПа)	F.M.: 37000 (≈255110 кПа)
Активний інгредієнт	Відносна розчинність у воді			
Октреотиду ацетат (M.W. 1019)	Добре розчинний, Log P=0,43	30 мкг/доба ID 1,85 мм, стінка 0,20 мм, L 30 мм, 1,931 см <sup>2</sup>	–	–

5

Розчинність активного агента у водному оточенні можна виміряти і передбачити на основі

його коефіцієнта розподілу (що визначається як відношення концентрації сполуки у водній фазі до концентрації в розчиннику, що не змішується). Коефіцієнт розподілу (P) є мірою того, наскільки добре речовина розподіляється між ліпідом (маслом) і водою. Міру розчинності на основі P часто виражають як  $\log P$ . Взагалі, розчинність визначають через  $\log P$  і температуру плавлення (на яку впливає розмір і структура сполук). Зазвичай чим нижче величина  $\log P$ , тим більше розчинно сполуки у воді. Проте можливо отримати сполуки з високими величинами  $\log P$ , які все ще розчинні, наприклад, унаслідок їх низької температури плавлення. Так само, можливо мати сполуки з низьким  $\log P$  з високою температурою плавлення, які є вельми нерозчинним.

Модуль пружності при вигині для даного поліуретану є відношенням напруги до деформації. Він є мірою "жорсткості" сполуки. Цю жорсткість зазвичай виражають в паскалях (Па) або у фунтах на квадратний дюйм ( $\text{ф/д}^2$ ).

Швидкість елюції активного агента з поліуретану може змінюватися залежно від безлічі чинників, включаючи, наприклад, відносну гідрофобність/гідрофільність поліуретану (указується, наприклад,  $\log P$ ), відносну "жорсткість" поліуретану (указується, наприклад, модулем пружності при вигині) і/або молекулярну масу активного агента, який вивільняється.

#### Еквіваленти

Дане розкриття не обмежується з погляду певних втілень, описаних в даній заявці, які призначені для ілюстрації різних аспектів. Може бути виконано безліч модифікацій і варіацій без відхилення від суті і об'єму розкриття, як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки. Функціонально еквівалентні способи, системи і прилади в рамках об'єму розкриття, окрім тих, що перераховані в даному документі, будуть зрозумілі для фахівців в даній галузі техніки з приведення вище опису. Передбачається, що такі модифікації і варіації входять в рамки обсягу формули винаходу, що додається. Дане розкриття повинне бути обмежене тільки умовами формули, що додається, винаходу разом з повним об'ємом еквівалентів, для яких така формула винаходу правомочна. Слід розуміти, що дане розкриття не обмежується певними способами, реагентами, сполуками, композиціями або біологічними системами, які можуть, звичайно, змінюватися. Також слід розуміти, що термінологія, використана в даному документі, призначена тільки для опису певних втілень і не призначена для обмеження. Як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, для будь-яких і всіх цілей, таких як в термінах забезпечення письмового опису, всі діапазони, розкриті в даному документі, також охоплює будь-хто і всі їх можливі піддіапазони і комбінації піддіапазонів.

Хоча в даному документі розкриті різні аспекти і втілення, інші аспекти і втілення будуть очевидні для фахівців в даній галузі техніки. Всі посилання, що цитуються в даному документі, включені в нього шляхом посилань.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб доставки суб'єктові октреотиду або його фармацевтично прийнятної солі, який включає введення суб'єктові імплантованого пристрою, який містить гідрофільний полімер на основі поліуретану, що має полільний фрагмент загальної формули  $[\text{O}-(\text{CH}_2)_n]_x\text{-O-}$ , де n та x вибрані таким чином, щоб забезпечити процентний вміст рівноважної вологи (% EWC) приблизно 5-43 % на вагу сухої поліуретанової смоли, сформований для забезпечення резервуара циліндричної форми, при цьому резервуар закупорюють після завантаження ефективною кількістю твердої композиції, яка містить октреотид або його фармацевтично прийнятну сіль, таким чином, що вивільнення октреотиду або його фармацевтично прийнятної солі здійснюється по суті із швидкістю нульового порядку *in vitro* та при їх дифузії через полімер на основі поліуретану в цілому збільшується з вибором полімерів на основі поліуретану з процентним вмістом рівноважної вологи, що збільшується (% EWC).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що % EWC полімеру на основі поліуретану коливається від приблизно 8 % до 30 % від маси сухої поліуретанової смоли.

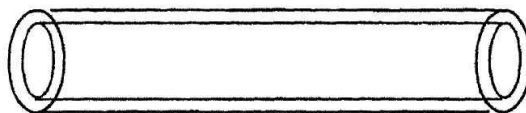
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що % EWC полімеру на основі поліуретану коливається від приблизно 9 % до приблизно 24 %.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тверда композиція включає ацетат октреотиду.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що тверда композиція додатково містить стеаринову кислоту (SA), гідроксипропілцелюлозу (HPC) або їх комбінацію.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що октреотид або його фармацевтично прийнятна сіль вивільняються зі швидкістю, що коливається від приблизно 10 до приблизно 2000 мкг/доба/см<sup>2</sup>.

7. Імплантований пристрій для доставки лікарського засобу для вивільнення октреотиду або його фармацевтично прийнятної солі з швидкістю, по суті, нульового порядку *in vitro* шляхом дифузії через полімер на основі поліуретану протягом тривалого періоду часу, причому
- 5 на основі поліуретану, що має полільний фрагмент загальної формули  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ , де  $n$  та  $x$  вибрані таким чином, щоб забезпечити процентний вміст рівноважної вологи (% EWC) приблизно 5-43 % на вагу сухої поліуретанової смоли, сформований для забезпечення резервуара циліндричної форми, при цьому резервуар закупорюють після завантаження ефективною кількістю твердої композиції, яка містить октреотид або його фармацевтично
- 10 прийнятну сіль.
8. Імплантований пристрій за п. 7, який **відрізняється** тим, що полімер на основі поліуретану виявляє % EWC приблизно 30 % або менше.
9. Імплантований пристрій за п. 8, який **відрізняється** тим, що полімер на основі поліуретану виявляє % EWC, що коливається від приблизно 8 % до приблизно 30 %.
- 15 10. Імплантований пристрій за п. 8, який **відрізняється** тим, що полімер на основі поліуретану виявляє % EWC, що коливається від приблизно 9 % до приблизно 24 %.
11. Імплантований пристрій за п. 7, який **відрізняється** тим, що тверда композиція включає один або більш фармацевтично прийнятних носіїв, які не потрібні для забезпечення вивільнення *in vitro* октреотиду або його фармацевтично прийнятної солі через полімер на
- 20 основі поліуретану зі швидкістю, по суті, нульового порядку.
12. Імплантований пристрій за п. 11, який **відрізняється** тим, що один або більш фармацевтично прийнятних носіїв не потрібні для забезпечення вивільнення *in vitro* октреотиду або його фармацевтично прийнятної солі згідно з законом дифузії Фіка.
13. Імплантований пристрій за п. 7, який **відрізняється** тим, що тверда композиція включає
- 25 ацетат октреотиду.
14. Імплантований пристрій за п. 13, який **відрізняється** тим, що тверда композиція додатково включає стеаринову кислоту (SA), гідроксипропілцелюлозу (HPC) або їх комбінацію.
15. Імплантований пристрій за п. 7, який **відрізняється** тим, що октреотид або його фармацевтично прийнятна сіль вивільняються зі швидкістю, що коливається від приблизно 10
- 30 до приблизно 2000 мкг/доба/см<sup>2</sup>.



Фіг. 1



Фіг. 2

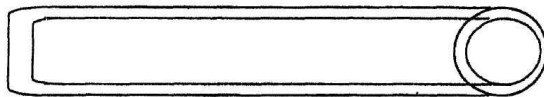


Fig. 3

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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