



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81612 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 9/08

A61K 47/26

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ, ЯКИЙ МІСТИТЬ АНТАГОНІСТ LHRH

1

(21) 20040503816  
(22) 15.11.2002  
(24) 25.01.2008  
(86) PCT/EP02/12798, 15.11.2002  
(31) 101 57 628.5  
(32) 26.11.2001  
(33) DE  
(72) САРЛІКЮТІС ВЕРНЕР, БАУЕР ХОРСТ, РІХЕР МАТІАС, ЕНГЕЛ ЮРГЕН, ГЮТЛАЙН ФРАНК, ДІ СТЕФАНО ДОМІНІК  
(73) ЦЕНТАРІС ГМБХ  
(56) WO 01872659 (ZENTARIS AG) 22 November 2001  
WO 0121194 (RIETHMUELLER WINZEN HILDE; ENGEL JUERGEN(DE); ASTA MEDICA AG(AG)) 29 March 2001  
(57) 1. Водний ін'єкційний розчин антагоніста LHRH, що містить глюконову кислоту і наповнювач, який **відрізняється** тим, що як антагоніст LHRH містить цетрорелікс, теверелікс, D-63 153 (Ac-D-Nal-pCI-D-Phe-3-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-H-Cit-Iso-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>), ганітелікс, абарелікс, антид або азалін В, а також тим, що глюконова кислота присутня в щонайменше еквімолярній кількості, відносно кількості антагоніста LHRH, та тим, що глюонову кислоту містить у формі дельта-лактону глюконової кислоти і тим, що як наповнювач містить манітол.  
2. Водний ін'єкційний розчин за п. 1, що додатково містить Tween 80 як поверхнево-активну речовину.  
3. Водний ін'єкційний розчин за пп. 1-2, що містить:  
500 мг цетрореліксу  
2,4 г дельта-лактону глюконової кислоти  
2,0 г Tween 80

2

95,0 г манітолу  
у 2 л води для ін'єкції.  
4. Водний ін'єкційний розчин за пп. 1-2, що містить:  
500 мг D-63 153  
100 мг Tween 80  
475 мг манітолу,  
доведений до 50 мл, із застосуванням насиченого розчину дельта-лактону глюконової кислоти.  
5. Водний ін'єкційний розчин за пп. 1-2, що містить:  
100 мг тевереліксу  
100 мг Tween 80  
475 мг манітолу,  
доведений до 10 мл, із застосуванням насиченого розчину дельта-лактону глюконової кислоти.  
6. Спосіб одержання водного ін'єкційного розчину антагоніста LHRH за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що, як альтернатива:  
LHRH антагоніст, глюонову кислоту у формі дельта-лактону глюконової кислоти, де глюконова кислота присутня в щонайменше еквімолярній кількості, відносно кількості антагоніста LHRH, манітол як наповнювач та необов'язково Tween 80 як поверхнево-активну речовину розчиняють у воді для ін'єкцій, гомогенізують й обробляють для ін'єкційних цілей, або  
LHRH антагоніст, манітол як наповнювач та необов'язково Tween 80 як поверхнево-активну речовину розчиняють у водному насиченому розчині дельта-лактону глюконової кислоти, гомогенізують й обробляють для ін'єкційних цілей.

Винахід стосується водних розчинів для ін'єкцій, які містять антагоніст LHRH, використовуючи додавання органічних, фізіологічно прийнятних кислот та/або сурфактантів, і їх одержання для запобігання агрегації антагоніста LHRH у розчині. Розчини для

ін'єкцій, одержані згідно з винаходом, додатково призводять до підвищення біодоступності й роблять можливим зменшення об'єму ін'єкції для введення.

За контрольованої стимуляції яєчника з наступним видаленням яйцеклітини та способами

(19) UA (11) 81612 (13) C2

штучного запліднення, окрім LHRH агоністів (наприклад, трипторелін, бузерелін), LHRH антагоністи (цетрорелікс, ганірелікс) особливо використовувались деякий час, оскільки вони не викликають початкового підвищення секреції ендогенних гонадотропінів і миттєво призводять до конкурентного інгібування гонадотропінвільнюючого гормону [EP 0 788 799 A2; EP 0 299 402 B1]. LHRH антагоніст ганірелікс використовується зараз у рецептурі, яка містить 0,25 мг ганіреліксу в 0,5 мл водного, манітольованого розчину у формі готової до використання ін'єкції (Orgalutran®). LHRH антагоніст цетрорелікс (Cetrotide®) постачається зараз у двох формах уведення: ліофілізату, що містить 0,25мг цетрореліксу разом із готовим до використання шприцом, що містить 1 мл води для розчинення, і ліофілізату, що містить 3мг цетрореліксу разом із готовим до використання шприцом, що містить 3 мл води для розчинення. LHRH антагоністи, проте, не лише використовуються для контрольованої стимуляції яєчників, але можуть також використовуватися для терапії гормонзалежних типів раку, таких як, наприклад, карцинома простати.

Сполуки, такі як абарелікс [WO 98/25642] або цетрорелікс [WO 00/47234], могли б використовуватись для цього так, що LHRH антагоністи могли бути альтернативою агоністам, домінуючим на ринку (лейпролід, гозерелін) для цієї терапії. Стосовно відносно слабкої розчинності абареліксу у воді або фізіологічному середовищі, депо-рецептура повинна використовуватись для того, щоби досягти довготривалої дії. Проте, відомо, що довготривала дія може також бути викликана доброю розчинністю антагоністів LHRH [G. Jiang, J. Stakewski, R. Galyean, J. Dykert, C. Schteingart, P. Broqua, A. Aebi, M. L. Aubert, G. Semple, P. Robson, K. Akinsanya, R. Haigh, P. Riviere, J. Trojnar, J. L. Junien i J. E. Rivier, J. Med. Chem., 2001, 44, 453-467].

Об'єктом винаходу є одержання розчину для ін'єкцій, якому властивий низький об'єм ін'єкції разом із підвищеною концентрацією антагоніста LHRH за рахунок його поліпшеної розчинності. Водночас потрібно запобігти агрегації антагоніста LHRH у відносно висококонцентрованому розчині для ін'єкцій.

Несподівано було виявлено, що органічні, фізіологічно прийнятні кислоти, зокрема карбонові кислоти, зокрема гідроксикарбонові кислоти, але краще, якщо глюконова кислота сама або разом з сурфактантами, такими як, наприклад, Tween, значно покращують розчинність антагоністів LHRH і, таким чином, значно зменшують схильність до агрегації цих сполук.

Винахід, таким чином, робить можливим одержання LHRH антагоністів у відносно високих концентраціях у водних розчинах для ін'єкцій. LHRH антагоністи, які можуть бути наведені, це, наприклад, цетрорелікс, теверелікс, D-63153 (Ac-D-Nal(2)<sup>1</sup>-D-Cpa<sup>2</sup>-D-Pal(3)<sup>3</sup>-Ser<sup>4</sup>-N-Me-Tyr<sup>5</sup>-D-Hci<sup>6</sup>-Nle<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>-Pro<sup>9</sup>-D-Ala<sup>10</sup>-NH<sub>2</sub>) ганірелікс, абарелікс, антид, азалін В. Було показано, що повинен використовуватись надлишок відповідної

карбонової кислоти; еквімолярна кількість не є достатньою. Вочевидь, цей ефект не можна пояснити лише одним

утворенням *in situ* солі з залишками основної амінокислоти, що присутня, такої як, наприклад, аргінін, піридилаланін, лізин. Подібним чином, концентрація сурфактанта не має бути занадто високою, оскільки іншим чином піна розчинів є надто великою й, у свою чергу, сурфактанти викликають агрегацію.

Водночас, ці додавання роблять можливим підвищення біодоступності, оскільки вони, вочевидь, також уповільнюють спонтанну агрегацію в організмі після ін'єкції або роблять можливим швидше поглинання речовини з місця дії. Було показано, що знижений pH такого розчину для ін'єкцій (наприклад pH = 2,5-3) не має жодного впливу на локальну толерантність до ін'єкції. З підвищенням концентрації стає можливим зменшення введеного об'єму, наприклад, у випадку цетрореліксу з 3 мл до 1 мл для 3 мг форми. Подібним чином було показано, що завдяки цьому додаванню може бути досягнута достатня стабільність зберігання (див. Приклад 1). Хоча зберігання протягом більше 6 місяців за 25°C/60% викликає підвищення кількості неспецифічних речовин, значення вмісту в кожному випадку становило чітко більше 90% (як правило, найнижче значення параметру періоду використання фармацевтичних засобів). Мутність, як ознака агрегації, підвищувалась лише незначно. Значення мутності до 8 FTU (одиниця мутності по формазину згідно з Європейською Фармакопеею) є абсолютно прийнятною.

Консерванти, такі як, наприклад, фенол або л-хлор-м-крезол не впливають на активність і можуть додатково використовуватись для зберігання розчинів. Так само можливе використання звичайних наповнювачів, таких як манітол, лактоза, глюкоза та фруктоза.

Опис способу втілення винаходу

Приклад 1

500мг цетрореліксу

2г Tween 80

2,4г дельта-лактону глюконової кислоти 95 г манітолу

змішували з водою для ін'єкції до 2 літрів для одержання гомогенного розчину. Розчин потім фільтрували стерильно й розливали в ампули. Ампули вивчали аналітично на чистоту (HPLC), вміст (HPLC), pH і агрегацію (мутність) спочатку й після зберігання протягом 6 місяців при 2-8°C і 25°C/60% відносної вологості. Аналітичні результати:

|                | Дослідження на початку | Дослідження 6 місяців за |
|----------------|------------------------|--------------------------|
| Чистота [%]    | 0,37                   | 0,69                     |
| Вміст [%]      | 100,0                  | 98,7                     |
| pH             | 3,12                   | 3,16                     |
| Мутність [FTU] | 1,88                   | 2,62                     |

Приклад 2

Приблизно 500мг D-63153

Приблизно 100мг Tween 80  
Приблизно 475мг манітолу  
доводили до рН приблизно 2,5,  
використовуючи водний, насичений розчин  
дельта-лактону глюконової кислоти. Об'єм  
приблизно 50мл суміші, що утворилася,  
перемішували доки не одержували прозорий  
розчин.

Аналітичні результати:

Мутність розчину становила спочатку 2,4 FTU.  
Після 24 годин визначали 2,1 FTU. Чистота та  
вміст розчину (HPLC) залишалися незмінними.

Структура антагоніста LHRH D-63153:

Ac-D-Nal(2)<sup>1</sup>-D-Cpa<sup>2</sup>-D-Pal(3)<sup>3</sup>-Ser<sup>4</sup>-N-Me-Tyr<sup>5</sup>-  
D-Hci<sup>6</sup>-Nle<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>-Pro<sup>9</sup>-D-Ala<sup>10</sup>-NH<sub>2</sub>

Приклад 3

Приблизно 100мг тевереліксу  
Приблизно 100 MrTween 80  
Приблизно 475 мг манітолу  
доводили до рН приблизно 2,5,  
використовуючи водний, насичений розчин  
дельта-лактону глюконової кислоти. Об'єм  
приблизно 10мл суміші, що утворилася,  
перемішували доки не одержували прозорий  
розчин.

Аналітичні результати:

Мутність розчину становила спочатку 6,8 FTU.  
Після 24 годин визначали 8,4 FTU. Чистота та  
вміст розчину (HPLC) залишалися незмінними.

Структура антагоніста LHRH теверелікс:

Ac-O-Nal-pCl-O-Phe-3-O-Pal-Ser-Tyr-O-H-Cit-  
Leu-iPr-Lys-Pro-O-Ala-NH<sub>2</sub>