

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202192878 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.03.28(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 38/09* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2017.01)  
*A61P 5/02* (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2020.04.21

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РЕБЕНКА С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПОЛОВЫМ СОЗРЕВАНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОЗИЦИИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(31) 62/837,094; 16/451,625

(72) Изобретатель:

(32) 2019.04.22; 2019.06.25

Нангия Авинаш, Маклейн Джон  
Артур (US)

(33) US

(86) PCT/IB2020/053767

(74) Представитель:

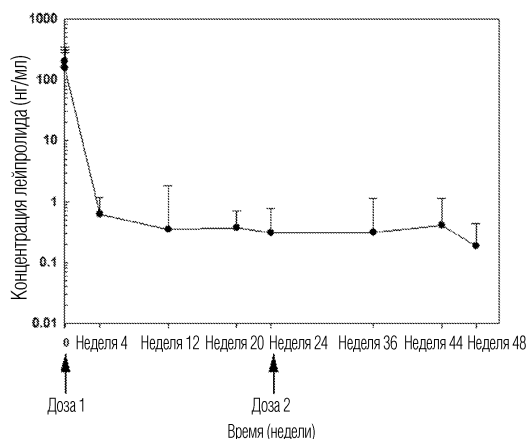
(87) WO 2020/217170 2020.10.29

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ТОЛМАР ИНТЕРНЭШНЛ, ЛТД. (IE)

(57) Предоставляется композиция с пролонгированным высвобождением для применения при лечении преждевременного полового созревания центрального генеза (СПР) у педиатрических пациентов в возрасте 2 лет или старше. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, биоразлагаемый полимер и биосовместимый органический растворитель. Биоразлагаемый полимер состоит из сегментов сополимера лактида и гликолида (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации. Композицию с пролонгированным высвобождением вводят в виде подкожной инъекции текучей композиции, которая образует твердое депо *in situ*. Композиция с пролонгированным высвобождением высвобождает лейпролид в течение периода времени, составляющего 6 месяцев, для эффективного лечения СПР у педиатрического пациента.



A1

202192878

202192878

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571526EA/081

### **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РЕБЕНКА С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПОЛОВЫМ СОЗРЕВАНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОЗИЦИИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

#### **Область техники**

[0001] Это заявка относится к области лечения преждевременного полового созревания центрального генеза (СРР) у детей в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, с использованием биоразлагаемых полимерных композиций, которые могут вводиться в организм с помощью шприцев или игл для доставки агониста GnRH (гонадотропин-рилизинг-гормона) в организм на протяжении пролонгированного периода времени.

#### **Предпосылки создания изобретения**

[0002] Преждевременное половое созревание (РР) характеризуется ранним возникновением пубертатных (подростковых) изменений у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года. РР далее подразделяется на два класса: преждевременное половое созревание периферического генеза (РРР) или преждевременное половое созревание центрального генеза (СРР) (Fuqua JS. "Treatment and outcomes of precocious puberty: an update". J Clin Endocrinol. Metab. 2013; 98(6): 2198-2207). РРР характеризуется ранним половым развитием, вызванным половыми стероидами, происходящими из аномальных эндогенных или экзогенных источников, таких как болезнь или воздействие окружающей среды. Связанные с РРР симптомы, такие как развитие двойственных гениталиев или вирилизация у лиц женского пола, могут быть результатом недостаточных уровней андрогенов, вызванных различными опухолями (например, опухолями гонад, надпочечников, половых клеток и т.д.). Наоборот, СРР характеризуется ранним половым развитием, вызванным продукцией и выделением гонадотропинов и/или половых стероидов из нормальных эндогенных источников, включающих гипоталамус или гипофиз. Идентификация СРР может быть осуществлена с помощью теста на стимуляцию (Carretto, F., et al. "The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls". Horm Metab Res. 2014; 46(13): 959-963). Отклонения уровней концентрации гонадотропинов и/или половых гормонов у детей с СРР могут происходить из различных источников, включая, но без ограничения этим, физическое повреждение, инфекцию, генетическое заболевание или связанные с ним опухоли. СРР, вызванное генетической или неопределенной патологией, классифицируется как идиопатическое по своей природе, тогда как СРР, вызванное опухолью и/или поражением центральной нервной системы (ЦНС), классифицируется как органическое по своей природе. СРР сопровождается увеличением костного возраста, увеличением скорости роста и активацией гипоталамно-гипофизарно-гонадной оси. Идиопатическое СРР чаще встречается у детей женского пола, тогда как у лиц мужского пола чаще проявляются различные органические патологии

СРР.

[0003] Как идиопатическое СРР, так и органическое СРР можно лечить с помощью терапии на основе гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRHа) (Antoniazzi, F., "Central precocious puberty: current treatment options". Paediatr. Drugs. 2004; 6(4): 211-231). Современные способы лечения ребенка с СРР основаны на введении GnRH или агонистов GnRH. Длительная доставка GnRH или агонистов GnRH приводит к постоянной стимуляции рецепторов GnRH в гипофизе, что после начального кратковременного повышения приводит к последующему подавлению активности рецепторов GnRH. Подавление активности рецепторов GnRH снижает GnRH-зависимую секрецию гонадотропинов, в том числе, но без ограничения этим, лютеинизирующего гормона (LH) и фолликулостимулирующего гормона (FSH), которые являются ключевыми факторами нормального развития в период полового созревания. Следовательно, снижение секреции гонадотропинов, также известное как гипогонадизм, помогает замедлить раннее возникновение пубертатных изменений и симптомов, связанных с СРР, и потенциально вызвать его реверсию. Напротив, GnRH и агонисты GnRH не используются для лечения СРР. Вместо этого варианты терапии для СРР включают, но без ограничения этим, использование ингибиторов P450, антиандрогенов, ингибиторов ароматазы и ингибиторов рецепторов эстрогена.

[0004] Несмотря на доступность лечения СРР на основе GnRH, недостатки существующих вариантов терапии подчеркивают непрекращающуюся потребность в новых композициях с желательными свойствами пролонгированного высвобождения для продолжительного высвобождения GnRH или агонистов GnRH для лечения СРР у детей в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года. Одобренные и продаваемые продукты с пролонгированным высвобождением, основанные на использовании агонистов GnRH, для лечения СРР у детей, включают, но без ограничения этим: 1) LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup>, рассчитанный на 1 или 3 месяца препарат на основе ацетата лейпролида в виде микросфер, вводимый внутримышечно в объеме 1,0 или 1,5 мл, в различной и регулируемой дозе (7,5, 11,125 или 15 мг в течение 1 месяца; 11,25 или 30 мг в течение 3 месяцев) в зависимости от веса ребенка и/или клинического ответа ребенка на препарат; 2) TRIPTODUR<sup>®</sup>, фиксированная доза (22,5 мг), рассчитанный на 6 месяцев препарат на основе ацетата трипторелина в виде микрогранул, вводимый внутримышечно в объеме 2 мл; и 3) SUPPRELIN LA<sup>®</sup>, фиксированная доза (50 мг), рассчитанный на 12 месяцев небiorазлагаемый, гидрогелевый полимерный резервуар на основе ацетата гистрелина, который имплантируется подкожно.

[0005] Однако все одобренные и продаваемые в настоящее время препараты для СРР у детей имеют ограничения и недостатки, такие как сложность приготовления и введения препарата, проблемы с несоответствующим дозированием, недостаточный/неудобный период действия (т.е. интервал между дозами слишком короткий), дискомфорт пациента, несоблюдение пациентом схемы лечения, вариабельность от пациента к пациенту и сложность удаления/устранения препарата, если желательно прекратить лечение.

Например, как LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup>, так и TRIPTODUR<sup>®</sup> состоят из микросфер или микрогранул на полимерной основе, в случае которых требуются дорогостоящие и сложные производственные процессы. Кроме того, известно, что микросферы со временем выпадают из раствора. Следовательно, препараты на основе микросфер, такие как LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup> и TRIPTODUR<sup>®</sup>, должны быть надлежащим образом приготовлены и введены врачом для обеспечения достижения и поддержания правильного дозирования. Как LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup>, так и TRIPTODUR<sup>®</sup> вводятся в больших по объему дозах (т.е. до 2 мл на дозу) детям посредством глубокой внутримышечной инъекции. Такие инъекции могут быть чрезвычайно болезненными и трудными для выполнения, особенно в случае маленьких и более легко пугаемых детей. Так же SUPPRELIN LA<sup>®</sup> вводят в виде небиоразлагаемого имплантата, который необходимо хирургическим путем ввести во внутреннюю часть плеча с помощью канюли, как правило, под местной или общей анестезией или воздействием седативных средств; для удаления имплантата требуется аналогичная хирургическая процедура. Кроме того, в случае LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup> требуется, чтобы вводимая доза постоянно подбиралась индивидуально и корректировалась в зависимости от веса ребенка и/или достаточности клинического ответа ребенка на терапию на протяжении всего курса лечения.

[0006] Хотя LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup>, TRIPTODUR<sup>®</sup> и SUPPRELIN LA<sup>®</sup> обеспечивают непрерывное высвобождение агониста GnRH в течение 1, 3, 6 и 12 месяцев, соответственно, существует острая потребность в сбалансировании соблюдения схемы лечения пациентом и его комфорта, что особенно сложно в случае детей в возрасте от 2 лет, с эффективным и удобным лечением. Лечение CPP у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, может длиться годами и, как таковое, требует многочисленных посещений врача. Следовательно, в данной области техники существует потребность в эффективном, более переносимом лечении, которое включает пролонгированное высвобождение GnRH или агониста GnRH в течение клинически полезного периода времени, что сводит к минимуму повторные введения и корректировку дозы в зависимости от веса тела, а также сводит к минимуму трудности, боль и кровотечение, связанные с указанным введением. Такая терапия будет иметь большие преимущества по сравнению с существующими вариантами терапии для CPP.

#### **Краткое изложение сущности настоящего изобретения**

[0007] Настоящим изобретением предоставляются способы лечения ребенка (также называемого здесь педиатрическим пациентом) в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, с преждевременным половым созреванием центрального генеза (CPP) путем осуществления подкожной инъекции композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей биоразлагаемый полимер, способный обеспечивать пролонгированное высвобождение лекарственного средства агониста GnRH *in vivo* при инъекции один раз в шесть месяцев. Препарат с пролонгированным высвобождением, содержащий биоразлагаемый полимер, содержит, кроме того, агонист GnRH, такой как лейпролид, или его фармацевтически приемлемая соль, для лечения CPP. Настоящим изобретением также

предоставляются способы применения необязательной стимулирующей композиции в комбинации с композицией с пролонгированным высвобождением для лечения CPP у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года. Стимулирующая композиция содержит GnRH, или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, и вводится подкожно ребенку для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови у ребенка. Наконец, настоящим изобретением также предоставляется набор, содержащий композицию с пролонгированным высвобождением и стимулирующую композицию для лечения ребенка с CPP.

[0008] В первом аспекте настоящим изобретением предоставляется композиция с пролонгированным высвобождением для применения при лечении преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель, лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера, состоящего из лактида и гликолида (PLG) в весовом соотношении 85:15, сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинаций, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. Композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной инъекции каждые шесть месяцев. Количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением. При контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется (рассеивается) и образуется твердое депо *in situ*. Композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации (уровня концентрации в период, предшествующий периоду половой зрелости), составляющего <4 МЕ/л при введении каждые шесть месяцев.

[0009] Во втором аспекте настоящим изобретением предоставляется продукт для применения при лечении преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, при этом продукт включает композицию с пролонгированным высвобождением и стимулирующую композицию. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель, лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу

не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. Стимулирующая композиция содержит GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль. Композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной инъекции каждые шесть месяцев, а стимулирующая композиция составлена для инъекции через три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением. Количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением. При контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*. Композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л, при введении каждые шесть месяцев. Стимулирующая композиция поддерживает снижение концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л.

[0010] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг.

[0011] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов лейпролид, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой ацетат лейпролида, и количество ацетата лейпролида в композиции с пролонгированным высвобождением составляет приблизительно 45 мг.

[0012] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением выбирают из: от приблизительно 40 мг до приблизительно 45 мг эквивалента в свободном основании лейпролида и приблизительно 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида.

[0013] В некоторых вариантах осуществления второго аспекта стимулирующая композиция содержит по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина.

[0014] В некоторых вариантах осуществления второго аспекта стимулирующая композиция включает раствор GnRH, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы, составляющей приблизительно 2,5 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0015] В некоторых вариантах осуществления второго аспекта стимулирующая композиция включает раствор ацетата лейпролида, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: общей дозы от приблизительно 500 мкг до

приблизительно 1000 мкг и дозы от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса тела.

[0016] В некоторых вариантах осуществления второго аспекта стимулирующая композиция включает раствор ацетата нафарелина, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы, составляющей приблизительно 1 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0017] В некоторых вариантах осуществления второго аспекта стимулирующая композиция включает раствор бусерелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0018] В некоторых вариантах осуществления второго аспекта стимулирующая композиция включает раствор ацетата трипторелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0019] В некоторых вариантах осуществления и в первом и втором аспектах композиция с пролонгированным высвобождением: снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до концентрации, составляющей  $\leq 2,5$  МЕ/л; снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови лица женского пола до концентрации, составляющей  $< 73,4$  пмоль/л ( $< 20$  пг/мл); и/или снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови лица мужского пола до концентрации, составляющей  $< 1$  нмоль/л ( $< 28,8$  нг/дл).

[0020] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов композиция с пролонгированным высвобождением содержит приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP), приблизительно 45 мг ацетата лейпролида и приблизительно 165 мг сегментов сополимера DL-лактида (приблизительно 85%) и гликолида (приблизительно 15) (PLG).

[0021] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу, выбираемую из 15 кДа - 45 кДа и 20 кДа - 26 кДа.

[0022] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов биоразлагаемый полимер включает полимер формулы:



где Ra представляет собой бирадикал в ряду алканов, содержащий от приблизительно 4 до приблизительно 8 атомов углерода, и является остатком алкандиола, и каждый P независимо представляет собой сегмент полимера и/или сополимера.

[0023] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов композиция с пролонгированным высвобождением: снижает среднюю скорость роста костей на приблизительно 25% в течение приблизительно двенадцатимесячного периода лечения; и/или уменьшает среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту на момент измерения на приблизительно 5% в конце лечения (через приблизительно двенадцать месяцев).

[0024] В некоторых вариантах осуществления первого и второго аспектов композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, выбираемый из приблизительно 0,5 мл или меньше и приблизительно 0,375 мл.

[0025] В третьем аспекте в настоящем изобретении предусматривается применение композиции с пролонгированным высвобождением при производстве лекарственного средства для лечения преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель, лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинаций, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. Композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной инъекции каждые шесть месяцев. Количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением. При контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*. Композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л, при введении каждые шесть месяцев.

[0026] В четвертом аспекте в настоящем изобретении предусматривается применение продукта при производстве лекарственного средства для лечения преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, при этом продукт включает композицию с пролонгированным высвобождением и стимулирующую композицию. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель, лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. Стимулирующая композиция содержит GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль. Композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной инъекции каждые шесть месяцев, а стимулирующая композиция составлена для инъекции через три-



шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением. Количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением. При контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*. Композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л, при введении каждые шесть месяцев. Стимулирующая композиция поддерживает снижение концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л.

[0027] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг.

[0028] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов лейпролид, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой ацетат лейпролида, и количество ацетата лейпролида в композиции с пролонгированным высвобождением составляет приблизительно 45 мг.

[0029] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением выбирают из: от приблизительно 40 мг до приблизительно 45 мг эквивалента в свободном основании лейпролида и приблизительно 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида.

[0030] В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта стимулирующая композиция содержит по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина.

[0031] В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта стимулирующая композиция включает раствор GnRH и приготовлена для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы, составляющей приблизительно 2,5 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0032] В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта стимулирующая композиция включает раствор ацетата лейпролида, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: общей дозы от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг и дозы от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса тела.

[0033] В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта стимулирующая композиция включает раствор ацетата нафарелина, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы, составляющей приблизительно 1 мкг на кг веса

тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0034] В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта стимулирующая композиция включает раствор бусерелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0035] В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта стимулирующая композиция включает раствор ацетата трипторелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0036] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов композиция с пролонгированным высвобождением: снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до концентрации, составляющей  $\leq 2,5$  МЕ/л; снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови лица женского пола до концентрации, составляющей  $< 73,4$  пмоль/л ( $< 20$  пг/мл); и/или снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови лица мужского пола до концентрации, составляющей  $< 1$  нмоль/л ( $< 28,8$  нг/дл).

[0037] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов композиция с пролонгированным высвобождением содержит приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP), приблизительно 45 мг ацетата лейпролида и приблизительно 165 мг сегментов сополимера DL-лактида (приблизительно 85) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG).

[0038] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу, выбираемую из 15 кДа - 45 кДа и 20 кДа - 26 кДа.

[0039] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов биоразлагаемый полимер включает полимер формулы:



где Ra представляет собой бирадикал в ряду алканов, содержащий от приблизительно 4 до приблизительно 8 атомов углерода, и является остатком является остатком алкандиола, и каждый P независимо представляет собой сегмент полимера и/или сополимера.

[0040] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов композиция с пролонгированным высвобождением снижает среднюю скорость роста костей на приблизительно 25% в течение приблизительно двенадцатимесячного периода лечения и/или уменьшает среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту на момент измерения на приблизительно 5% в конце лечения (через приблизительно двенадцать месяцев).

[0041] В некоторых вариантах осуществления третьего и четвертого аспектов композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, выбираемый из приблизительно 0,5 мл или меньше и приблизительно 0,375 мл.

[0042] В другом варианте осуществления настоящего изобретения ребенку в

возрасте, составляющем по крайней мере два года, у которого есть СРР, делают подкожную инъекцию композиции с пролонгированным высвобождением один раз в приблизительно шесть месяцев. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель, лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер. Количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции. Биоразлагаемый полимер включает сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации. Биоразлагаемый полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. При контакте с жидкостью организма органический растворитель в композиции с пролонгированным высвобождением диссипируется, так что образуется твердое депо *in situ*. При введении ребенку с СРР один раз в приблизительно шесть месяцев композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л.

[0043] В другом варианте осуществления настоящего изобретения педиатрическому пациенту двухлетнего возраста, у которого есть СРР, делают подкожную инъекцию композиции с пролонгированным высвобождением один раз в приблизительно шесть месяцев. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель, лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер. Количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции. Биоразлагаемый полимер включает сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA) или их комбинации. Биоразлагаемый полимер по существу не имеет титруемые карбоксильные группы, и по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. При контакте с жидкостью организма органический растворитель в композиции с пролонгированным высвобождением диссипируется, так что образуется твердое депо *in situ*. При введении педиатрическому пациенту с СРР один раз в приблизительно шесть месяцев композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови педиатрического пациента до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой N-метил-2-пирролидон (NMP).

[0044] В другом варианте осуществления настоящего изобретения ребенку в

возрасте, составляющем по крайней мере два года, у которого есть CPP, делают подкожную инъекцию композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей органический растворитель, лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер. Количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции. Биоразлагаемый полимер включает сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации. Биоразлагаемый полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. По крайней мере один раз через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением ребенку делают подкожную инъекцию стимулирующей композиции, содержащей GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, для поддержания снижения максимальной концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л у ребенка. Если максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением составляет <4 МЕ/л, то дополнительные введения композиции с пролонгированным высвобождением и стимулирующей композиции могут быть повторены по мере необходимости для продолжения лечения CPP у ребенка. При контакте с жидкостью организма органический растворитель в композиции с пролонгированным высвобождением диссипируется, так что образуется твердое депо *in situ*. При введении ребенку с CPP один раз в приблизительно шесть месяцев композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л.

[0045] В другом варианте осуществления настоящего изобретения педиатрическим пациентам в возрасте двух лет и старше, у которых есть CPP, делают подкожную инъекцию стимулирующей композиции для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови из образца крови, полученного от педиатрического пациента в пределах приблизительно по крайней мере тридцать минут от введения стимулирующей композиции. Стимулирующая композиция содержит GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль. Затем педиатрическому пациенту вводят подкожную инъекционную дозу композиции с пролонгированным высвобождением, эффективную для лечения CPP в течение приблизительно шести месяцев, если у педиатрического пациента максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови >5 МЕ/л. Доза композиции с пролонгированным высвобождением не подбирается индивидуально для педиатрического пациента. Лекарственный продукт

также позволяет делать инъекции в любое место с достаточным количеством подкожной клетчатки. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель N-метил-2-пирролидон (NMP), лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер. Биоразлагаемый полимер включает сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации. Биоразлагаемый полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. Через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением педиатрическому пациенту делают дополнительную инъекцию стимулирующей композиции для поддержания снижения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л, исходя из образца сыворотки крови, полученного от педиатрического пациента в пределах по крайней мере приблизительно тридцати минут от введения дополнительной стимулирующей композиции для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови. Если максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением составляет <4 МЕ/л, то дополнительные введения композиции с пролонгированным высвобождением и стимулирующей композиции могут быть повторены по мере необходимости для продолжения лечения СРР у педиатрического пациента. Доза композиции с пролонгированным высвобождением не подбирается индивидуально для педиатрического пациента, и при контакте с жидкостью организма органический растворитель в композиции с пролонгированным высвобождением диссипируется, так что образуется твердое депо *in situ*. При введении педиатрическому пациенту с СРР один раз в приблизительно шесть месяцев композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л.

[0046] В некоторых вариантах осуществления количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг. В других вариантах осуществления лейпролид, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой ацетат лейпролида в количестве, составляющем приблизительно 45 мг.

[0047] В некоторых вариантах осуществления количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет приблизительно 40-45 мг эквивалента в свободном основании лейпролида. В других вариантах осуществления количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет

приблизительно 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида.

[0048] В некоторых вариантах осуществления стимулирующую композицию, содержащую GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят подкожно ребенку для измерения максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови ребенка перед введением композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления стимулирующую композицию, содержащую GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят подкожно педиатрическому пациенту для измерения максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови у педиатрического пациента перед введением композиции с пролонгированным высвобождением для поддержания базовой максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления стимулирующую композицию, содержащую GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят подкожно педиатрическому пациенту для измерения максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови у педиатрического пациента через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением для поддержания снижения максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л. В некоторых вариантах осуществления образец крови ребенка получают в пределах по крайней мере приблизительно тридцати минут от введения стимулирующей композиции(й) для измерения максимальной концентрации(й) после стимуляции LH в сыворотке крови.

[0049] В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может содержать по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтическую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина. В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может включать раствор GnRH, вводимый, как правило, путем подкожной инъекции в дозе: или 1) приблизительно 2,5 мкг на кг веса тела ребенка, или 2) общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может включать раствор ацетата лейпролида, вводимый подкожно в дозе: или 1) от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса тела ребенка, или 2) общей дозе от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг. В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может включать раствор ацетата нафарелина, вводимый подкожно в дозе: или 1) приблизительно 1 мкг на кг веса тела ребенка, или 2) общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может включать раствор бусерелина, вводимый подкожно в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может включать раствор ацетата трипторелина, вводимый подкожно в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0050] В некоторых вариантах осуществления максимальные уровни концентраций

после стимуляции в сыворотке крови одного или более дополнительных ассоциированных с СРР гормонов, выбираемых из группы, состоящей из фолликулостимулирующего гормона (FSH), тестостерона и эстрадиола, могут быть измерены в образцах крови, полученных от ребенка после введения стимулирующей композиции. В некоторых вариантах осуществления введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до концентрации, составляющей  $\leq 2,5$  МЕ/л. В некоторых вариантах осуществления введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови лица женского пола до концентрации, составляющей  $< 73,4$  пмоль/л ( $< 20$  пг/мл). В некоторых вариантах осуществления введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови лица женского пола до концентрации, составляющей  $< 73,4$  пмоль/л ( $< 20$  пг/мл). В некоторых вариантах осуществления введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови лица мужского пола до концентрации, составляющей  $< 1$  нмоль/л ( $< 28,8$  нг/дл). В некоторых вариантах осуществления введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови педиатрического пациента мужского пола до концентрации, составляющей  $< 1$  нмоль/л ( $< 28,8$  нг/дл).

[0051] В некоторых вариантах осуществления доза композиции с пролонгированным высвобождением может содержать: 1) приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP), 2) приблизительно 165 мг сегментов сополимера DL-лактида (приблизительно 85%) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG) и 3) приблизительно 45 мг ацетата лейпролида.

[0052] В некоторых вариантах осуществления биоразлагаемый полимер композиции с пролонгированным высвобождением может иметь средневесовую молекулярную массу от 15 кДа до 45 кДа, предпочтительно от 20 кДа до 26 кДа. В некоторых вариантах осуществления биоразлагаемый полимер композиции с пролонгированным высвобождением может иметь средневесовую молекулярную массу от 15 кДа до 45 кДа, предпочтительно от 20 кДа до 26 кДа.

[0053] В некоторых вариантах осуществления биоразлагаемый полимер композиции с пролонгированным высвобождением может включать полимер формулы:  $\text{HO-(P)-C(=O)O-Ra-O(O=C)-(P)-OH}$ , где Ra представляет собой бирадикал в ряду алканов, содержащий от приблизительно 4 до приблизительно 8 атомов углерода, и является остатком алкандиола, и где P представляют собой сегменты полимера.

[0054] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением может снижать среднюю скорость роста костей у ребенка с СРР на приблизительно 25% в течение приблизительно двенадцатимесячного периода лечения. В некоторых вариантах осуществления введение композиции с пролонгированным

высвобождением может уменьшать среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту у ребенка на момент измерения на приблизительно 3% через приблизительно шесть месяцев и на приблизительно 5% в конце лечения (через приблизительно двенадцать месяцев). В некоторых вариантах осуществления введение композиции с пролонгированным высвобождением может уменьшать среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту у ребенка на момент измерения на приблизительно 5% в течение приблизительно двенадцатимесячного периода лечения.

[0055] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, составляющий приблизительно 0,5 мл или меньше. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, составляющий приблизительно 0,375 мл.

[0056] В некоторых вариантах осуществления педиатрического пациента с CPP подвергают лечению композицией с пролонгированным высвобождением в течение периода времени, составляющего приблизительно 6 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 24 месяца или дольше.

[0057] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением предоставляется в системе из двух шприцев, включающей первый шприц, содержащий приблизительно 45 мг лиофилизованного ацетата лейпролида или эквивалентное количество другой фармацевтически приемлемой соли лейпролида, и второй шприц, содержащий раствор приблизительно 165 мг сегмента сополимера лактида (приблизительно 85%) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG), растворенного в приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP). Первый шприц соединяют со вторым шприцем таким образом, что между первым шприцем и вторым шприцем создается перепускной канал, позволяющий текучей композиции перетекать из одного шприца в другой шприц. Композицию с пролонгированным высвобождением готовят путем непрерывного перемешивания содержимого второго шприца взад и вперед с содержимым первого шприца системы из двух соединенных шприцев в течение по крайней мере приблизительно 45 секунд - по крайней мере приблизительно 60 секунд или дольше для образования однородной суспензии.

[0058] В некоторых вариантах осуществления лечение педиатрического пациента в возрасте 2 лет и старше с CPP путем сначала осуществления инъекции стимулирующей композиции, содержащей GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, педиатрическому пациенту в возрасте 2 лет или старше, у которых есть CPP, причем образец крови педиатрического пациента получают в пределах по крайней мере приблизительно тридцати минут от введения стимулирующей композиции для измерения максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови. Во-вторых, вводят подкожную дозу композиции с пролонгированным высвобождением, эффективную для лечения CPP в течение приблизительно шести месяцев, если у педиатрического пациента максимальная концентрация после стимуляции LH в сыворотке крови  $>5$  МЕ/л. Композиция с пролонгированным высвобождением содержит N-метил-2-



пирролидон (NMP), лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль; и биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. В-третьих, педиатрическому пациенту педиатрическому пациенту осуществляют дополнительную инъекцию стимулирующей композиции через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением для поддержания снижения концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего, составляющего  $<4$  МЕ/л, причем образец крови от педиатрического пациента получают в пределах по крайней мере приблизительно тридцати минут от введения следующей стимулирующей композиции для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови. Наконец, повторение второй и третьей стадий по мере необходимости для лечения CPP, если максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови на третьей стадии через приблизительно три-шесть месяцев после второй стадии составляет  $<4$  МЕ/л. Доза композиции с пролонгированным высвобождением не подбирается индивидуально для педиатрического пациента, и при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*. Препарат с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови педиатрического пациента до препубертатного уровня концентрации, составляющего  $<4$  МЕ/л.

[0059] В другом варианте осуществления настоящего изобретения набор, включающий по крайней мере одну дозу инъекционной стимулирующей композиции и по крайней мере одну дозу инъекционной композиции с пролонгированным высвобождением, предоставляется для лечения ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере два года, у которого есть CPP, вместе с инструкциями по его применению. Доза стимулирующей композиции содержит GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, эффективный для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови у ребенка. Доза композиции с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель N-метил-2-пирролидон (NMP), от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг ацетата лейпролида, или фармацевтически приемлемой соли лейпролида, и биоразлагаемый полимер. Биоразлагаемый полимер включает сегменты полимеров, выбираемые из сегмента сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегмента сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации. Биоразлагаемый полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую

гидроксильную группу. Доза композиции с пролонгированным высвобождением эффективна для лечения CPP у ребенка за счет снижения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня концентрации, составляющего  $<4$  МЕ/л, при введении приблизительно один раз в шесть месяцев. При контакте с жидкостью организма NMP в композиции с пролонгированным высвобождением диссипируется, так что образуется твердое депо *in situ*. Набор включает, кроме того, инструкции по его применению для лечения CPP у ребенка.

[0060] В другом варианте осуществления настоящего изобретения набор, содержащий по крайней мере одну дозу инъекционной стимулирующей композиции и по крайней мере одну дозу инъекционной композиции с пролонгированным высвобождением, предоставляется для лечения педиатрического пациента в возрасте двух лет или старше, у которого есть CPP, вместе с инструкциями по его применению. Доза стимулирующей композиции содержит GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, эффективный для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови у ребенка. Доза композиции с пролонгированным высвобождением содержит органический растворитель N-метил-2-пирролидон (NMP), от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг ацетата лейпролида, или фармацевтически приемлемой соли лейпролида, и биоразлагаемый полимер. Биоразлагаемый полимер включает сегменты полимеров, выбираемые из сегмента сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегмента сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA) или их комбинации. Биоразлагаемый полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. Доза композиции с пролонгированным высвобождением эффективна для лечения CPP у педиатрических пациентов за счет снижения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня концентрации, составляющего  $<4$  МЕ/л, при введении приблизительно один раз в шесть месяцев. При контакте с жидкостью организма NMP в композиции с пролонгированным высвобождением диссипируется, так что образуется твердое депо *in situ*. Набор включает, кроме того, инструкции по его применению для лечения CPP у педиатрического пациента.

[0061] В некоторых вариантах осуществления набор, содержащий стимулирующую композицию, содержит, кроме того, по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтическую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина. В некоторых вариантах осуществления набор, содержащий предварительно наполненный шприц(ы), предварительно наполненный флакон(ы) или их комбинацию, содержит, кроме того, количество раствора GnRH, достаточное для введения подкожной дозы: или 1) приблизительно 2,5 мкг на кг веса ребенка, или 2) общей дозы составляющей приблизительно 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления набор, содержащий

предварительно наполненный шприц(ы), предварительно заполненный флакон(ы) или их комбинацию, содержит, кроме того, количество раствора ацетата лейпролида, достаточное для введения подкожной дозы: или 1) от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса ребенка, или 2) общей дозы от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг. В некоторых вариантах осуществления набор, содержащий предварительно наполненный шприц(ы), предварительно заполненный флакон(ы) или их комбинацию, содержит, кроме того, количество раствора ацетата нафарелина, достаточное для введения подкожной дозы: или 1) приблизительно 1 мкг на кг веса ребенка, или 2) общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления набор, содержащий предварительно наполненный шприц(ы), предварительно заполненный флакон(ы) или их комбинацию, может содержать количество раствора бусерелина, достаточное для введения общей подкожной дозы, составляющей приблизительно 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления набор, содержащий предварительно наполненный шприц(ы), предварительно заполненный флакон(ы) или их комбинацию, может содержать количество раствора ацетата трипторелина, достаточное для введения общей подкожной дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0062] В некоторых вариантах осуществления набор может содержать одну или более доз как стимулирующей композиции, так и композиции с пролонгированным высвобождением, достаточных для лечения ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, с СРР в течение периода времени, составляющего приблизительно 6 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 24 месяца или дольше. В других вариантах осуществления набор может содержать одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более доз стимулирующей композиции. В других вариантах осуществления набор может содержать одну, две, три, четыре или более доз композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, составляющий приблизительно 0,375 мл. В некоторых вариантах осуществления каждая доза стимулирующей композиции может быть размещена отдельно или вместе внутри одного или более предварительно заполненных стерильных флаконов, одного или более предварительно наполненных шприцев или их комбинации. В других вариантах осуществления каждая доза композиции с пролонгированным высвобождением может быть размещена отдельно внутри предварительно наполненного одиночного шприца, предварительно заполненной системы из двух шприцев или их комбинации.

[0063] В некоторых вариантах осуществления набор может содержать систему из двух шприцев, состоящую из первого шприца, содержащего приблизительно 45 мг лиофилизованного ацетата лейпролида или эквивалентное количество другой фармацевтически приемлемой соли лейпролида, и второго шприца, содержащего раствор приблизительно 165 мг сегментов сополимера лактида (приблизительно 85%) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG), растворенных в приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP). В системе из двух шприцев первый шприц может быть соединен со

вторым шприцем таким образом, что между первым шприцем и вторым шприцем создается перепускной канал, позволяющий текучей композиции перетекать из одного шприца в другой шприц. В некоторых вариантах осуществления системы из двух шприцев композицию с пролонгированным высвобождением готовят путем непрерывного перемешивания содержимого второго шприца взад и вперед с содержимым первого шприца системы из двух соединенных шприцев в течение по крайней мере приблизительно 45 секунд или приблизительно 60 секунд для образования однородной суспензии.

[0064] В некоторых вариантах осуществления набор может содержать иглы, спиртовые тампоны и флаконы для сбора образцов крови вместе с дополнительными инструкциями и этикетками для их применения.

#### **Краткое описание чертежей**

[0065] Фиг. 1 представляет собой график, показывающий концентрации лейпролида в сыворотке крови у детей с СРР, проходящих 12-месячный период лечения, состоящего из двух доз (на недели 0 и недели 24) композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащих 45 мг ацетата лейпролида.

[0066] Фиг. 2 представляет собой график, отображающий концентрацию ЛН в сыворотке крови в зависимости от времени у детей с СРР, проходящих 12-месячный период лечения, состоящего из двух доз (на недели 0 и недели 24) композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащих 45 мг ацетата лейпролида. График показывает кратковременный всплеск концентрации ЛН, связанный с начальным выбросом ацетата лейпролида фазы «всплеска» сразу после начала лечения (слева), и длительное снижение концентрации ЛН, связанное с непрерывным пролонгированным высвобождением ацетата лейпролида во время курса лечения (справа).

[0067] Фиг. 3 представляет собой график, отображающий среднюю максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови в зависимости от времени у детей с СРР, проходящих 12-месячный период лечения, состоящего из двух доз (на недели 0 и недели 24) композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащих 45 мг ацетата лейпролида.

[0068] Фиг. 4 представляет собой график, отображающий среднюю максимальную концентрацию FSH после стимуляции в сыворотке крови в зависимости от времени у детей с СРР, проходящих 12-месячный период лечения, состоящего из двух доз (на недели 0 и недели 24) композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащих 45 мг ацетата лейпролида.

[0069] Фиг. 5 представляет собой график, отображающий среднюю максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови в зависимости от времени у детей мужского пола с СРР, проходящих 12-месячный период лечения, состоящего из двух доз (на недели 0 и неделя 24) композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащих 45 мг ацетата лейпролида.

[0070] Фиг. 6 представляет собой график, отображающий среднюю максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола, также известного как эстрадиол, в сыворотки крови в зависимости от времени у детей женского пола с CPP, проходящих 12-месячный период лечения, состоящего из двух доз (на недели 0 и недели 24) композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащих 45 мг ацетата лейпролида. Эстрадиол/эстрадиол измеряли в тех же образцах либо с помощью иммуноанализа (серая кривая), либо с помощью ЖХ-МС/МС (черная кривая).

[0071] Фиг. 7 представляет собой график, отображающий среднюю скорость роста в зависимости от времени у детей с CPP, проходящих 12-месячный период лечения, состоящего из двух доз (на недели 0 и неделя 24) композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащих 45 мг ацетата лейпролида.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

[0072] Теперь в деталях будут упомянуты некоторые варианты осуществления и признаки настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в сопроводительных структурах и формулах. Хотя варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны вместе с перечисленными пунктами формулы изобретения, следует понимать, что не подразумевается ограничение заявленного изобретения этими примерами. Напротив, настоящее изобретение, как подразумевается, охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определяемый формулой изобретения.

[0073] Настоящим изобретением предоставляются способы и набор, применимые для эффективного лечения педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше с преждевременным половым созреванием центрального генеза (CPP) (т.е. у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, с CPP) с помощью осуществления подкожной инъекции композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей биоразлагаемый полимер, способный к обеспечению пролонгированного высвобождения лекарственного средства GnRH или агониста GnRH *in vivo* в течение приблизительно 6 месяцев. В настоящем изобретении подробно описано применение этой текучей композиции для обеспечения биоразлагаемого депо *in situ* у ребенка с CPP для его эффективного лечения посредством модуляции гипоталамно-гипофизарно-гонадной оси (HPG) для установления гипогонадизма у ребенка. Кроме того, настоящее изобретение и набор включают необязательное применение стимулирующей композиции, содержащей агонист GnRH, для применения при правильной диагностике наличия у ребенка CPP и для определения эффективности композиции с пролонгированным высвобождением в установлении и поддержании гипогонадизма у указанного ребенка для лечения CPP в течение периода эффективного лечения. Способы и набор по настоящему изобретению представляют собой преимущественное усовершенствование по сравнению с существующими подходами, такое как проще в подготовке, длительное действие, легче в применении, терапевтическое лечение CPP с использованием фиксированной дозы, обеспечивающее увеличенную эффективность и лучшее лечение пациента и его комфорт.

[0074] Как описано подробнее ниже, авторы настоящей заявки обнаружили, что композиция с пролонгированным высвобождением, содержащая биоразлагаемый полимер с фиксированной дозой ацетата лейпролида, агониста GnRH, эффективна для лечения CPP у нуждающегося в этом ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, при введении один раз в приблизительно шесть месяцев. Препарат с пролонгированным высвобождением вводят подкожно в небольшом объеме, равном 0,375 мл, в виде текучего жидкого препарата, который образует твердое, биоразлагаемое депо *in situ* при контакте с жидкостями организма. Препарат с пролонгированным высвобождением представляет собой эффективное лечение CPP у ребенка путем установления гипогонадизма на период времени, составляющий по крайней мере 6 месяцев, за счет непрерывного длительного пролонгированного высвобождения ацетата лейпролида внутри организма по мере деградации биоразлагаемого полимера. Меньший объем инъекционной дозы и подкожный путь введения являются преимущественными факторами по сравнению с существующими подходами. Например, в случае препаратов LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup>, рассчитанных на 1 и 3 месяца, требуются объемы доз для глубокой внутримышечной инъекции, составляющие 1,0 и 1,5 мл, соответственно. В случае TRIPTODUR<sup>®</sup>, эффективного в течение 6 месяцев, требуются составляющие 2 мл объемы дозы для глубоких внутримышечных инъекций. SUPPRELIN LA<sup>®</sup> представляет собой подкожный хирургический имплант размером 3 мм на 3,5 см, требующий широкого обучения и подготовки врача к правильному разрезу, имплантации и наложению швов, закрывающих входное отверстие раны. После имплантации SUPPRELIN LA<sup>®</sup> остается пальпируемым под кожей и сопровождается значительной физической и психологической болью. Следовательно, меньший объем инъекционной дозы, подкожный путь введения и отсутствие хирургической имплантации, связанные с раскрытой здесь композицией с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, предлагают значительные преимущества, предлагая более легкую подготовку и введение врачом (т.е. более быструю подкожную инъекцию в сравнение с более медленной глубокой внутримышечной инъекцией; нехирургическое в сравнение с хирургическим), а также уменьшение физической и психологической боли, связанной с лечением. Подкожная инъекция предпочтительнее внутримышечной инъекции из-за уменьшения вероятности повреждения костей или нервов и внутримышечных гематом. Следовательно, композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению обеспечивает лучшее лечение пациента и соблюдение им терапевтического лечения и контроля за счет улучшения переносимости у педиатрических пациентов. Наконец, в отличие от других препаратов лейпролида, таких как LUPRON DEPOT-PED<sup>®</sup>, рассчитанных на 1 и 3 месяца, в случае раскрытой здесь композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению не требуется, чтобы доза постоянно подбиралась индивидуально для каждого ребенка в зависимости от его веса или клинического ответа ребенка на терапию.

[0075] Термин «композиция с пролонгированным высвобождением» может использоваться взаимозаменяемо, но без ограничения этим, с «композицией с

контролируемым высвобождением», «композицией с длительным высвобождением», «терапевтической дозой», «эффективной дозой», «дозой для лечения СРР», «схемой лечения» или любыми другими их вариантами. Композиция с пролонгированным высвобождением определяется как жидкий полимерный препарат для подкожной инъекции, содержащий органический растворитель, биоразлагаемый полимер и лейпролид, или его фармацевтически приемлемый эквивалент или соль, который образует твердое депо *in situ*, применимый для лечения СРР у ребенка через непрерывное высвобождение лейпролида внутри организма в течение 6 месяцев.

[0076] Так же термин «стимулирующая композиция» может использоваться взаимозаменяемо, но без ограничения этим, с «тестом на стимуляцию», «диагностической дозой», «дозой для скрининга», «дозой для диагностики СРР», «тестом на СРР» или любыми другими его вариантами. Стимулирующая композиция определяется как раствор GnRH или агониста GnRH для подкожной инъекции, применимый для стимуляции выделения ассоциированных с СРР гормонов.

[0077] Используемый здесь термин «гипоталамно-гипофизарно-гонадная ось (HPG)» относится к совокупному объекту, образованному этими тремя отдельными эндокринными железами. HPG играет решающую роль в развитии человека благодаря контролируемому регулируемо высвобождению GnRH, гонадотропинов и половых гормонов. Аномальная активность HPG может привести к связанным болезненным состояниям. Например, преждевременное выделение GnRH или гонадотропинов может инициировать раннее пубертатное развитие у детей (т.е. преждевременное половое созревание), что можно определить по вторичным половым признакам и физическим характеристикам. Термин «вторичные половые признаки» относится к развитию и появлению физических анатомических и физиологических половых признаков у лица мужского и женского пола в период полового созревания. Половое созревание представляет собой процесс полового созревания внутри индивидуума, когда он вступает в переходный период от детства через юность к взрослому состоянию. У лиц женского пола половое созревание, как правило, наступает в возрасте от 8 до 13 лет. У лиц мужского пола половое созревание, как правило, наступает в возрасте от 9,5 до 13,5 лет. Половое созревание или пубертатное развитие начинается после передачи сигналов от гонадотропинов из гипофиза, которая, в свою очередь, стимулирует продукцию и выделение дополнительных половых гормонов из гонад. Вторичные половые признаки могут включать, но без ограничения этим, изменения в головном мозге, костях, мышцах, крови, коже, волосах, груди, росте, весе, размере головы, скорости роста, метаболической активности, половых органах ребенка, или другие связанные с половым созреванием анатомические и физиологические изменения. Термин «вторичные половые признаки» может использоваться здесь как синоним таких терминов, как «половые характеристики», «половое созревание», «пубертатное развитие», или любого другого аналогичного значения. Однако ни один из этих терминов не следует путать с термином «первичная половая характеристика», который определяется здесь как состав половых желез у

индивидуума от рождения, как правило, определяемый хромосомным набором индивидуума (т.е. половыми хромосомами XX или XY).

[0078] Используемый на протяжении настоящего изобретения термин «ребенок» может использоваться взаимозаменяемо с «ребенком в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года», или «педиатрическим пациентом в возрасте 2 лет и старше» и определяется как любой ребенок в возрасте от 2 до 12 лет. Ребенок с ранним возникновением пубертатных признаков и симптомов, связанных с CPP, также может упоминаться как «ребенок с CPP», «педиатрический пациент с CPP» или «ребенок до половой зрелости». Эти дети определяются как дети мужского пола, как правило, в возрасте от 2 до 9 лет или как дети женского пола, как правило, в возрасте от 2 до 8 лет, которые демонстрируют признаки или симптомы полового созревания, связанные с CPP, такие как аномальные уровни гонадотропинов и/или половых гормонов, и/или вторичный половые признаки. Эффективное лечение CPP у ребенка включает в себя установление «гипогонадизма», который определяется как снижение функциональной активности гонад (т.е. яичек или яичников), что может в дальнейшем привести к снижению продукции или выделению половых гормонов. В некоторых случаях низкие уровни андрогена (т.е. тестостерона) могут быть названы «гипоандрогенизмом», тогда как низкие уровни эстрогена (т.е. эстрадиола) могут быть названы «гипоэстрогенизмом». Термин «гипогонадизм» может также использоваться для обозначения возврата к нормальному препубертатному состоянию (например, снижению LH и FSH, а затем эстрадиола и тестостерона) у ребенка с CPP при эффективном лечении.

[0079] Важно отметить, что определение наличия у ребенка CPP в сравнение с PPP применимо для установления правильного и эффективного лечения указанного ребенка, нуждающегося в этом. Дифференциальная диагностика CPP в сравнение с PPP может быть достигнута благодаря использованию теста на стимуляцию, включающего подкожную инъекцию GnRH или агониста GnRH ребенку с подозрением на PP (Carretto, F., et al. "The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls." *Horm. Metab. Res.* 2014;46(13):959-963). Введение агониста GnRH, например водного раствора ацетата лейпролида, приводит к кратковременному изменению максимальных концентраций после стимуляции различных половых гормонов в сыворотке крови. Образцы крови можно получить от ребенка в пределах приблизительно 3 часов, но их можно легко получить между 30 минутами и приблизительно 1 часом после проведения теста на стимуляцию агонистом GnRFI. Полученные образцы крови могут использоваться для измерения концентрации различных половых гормонов, ассоциированных с CPP, в том числе, но без ограничения этим, LH, FSH, тестостерона и эстрадиола. Максимальные концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови, составляющие >5 МЕ/л через приблизительно тридцать минут или позже после стимуляции агонистом GnRH, могут считаться диагностическими для CPP.

[0080] Дополнительные вспомогательные диагностические критерии для CPP



включают комбинацию клинических и физических параметров, зарегистрированных до начала лечения, в том числе, но без ограничения этим, стадию по Таннеру и костный возраст. Используемый здесь термин «стадия по Таннеру» может использоваться взаимозаменяемо со «шкалой Таннера». Стадия по Таннеру представляет собой оценку физического развития ребенка путем определения первичных и вторичных половых признаков. Стадии по Таннеру не являются представляющими хронологический возраст, а, скорее, используются для оценки половой зрелости. Наоборот, термин «костный возраст» может использоваться как синоним «соотношения с костным возрастом» или «отношения костного возраста к хронологическому возрасту» и определяется как анатомический костный возраст ребенка (определяемый с помощью таких способов, как рентгеновский анализ недоминантной руки, исходя из которого длина кости и размер эпифизарной пластинки используются для определения костного возраста с помощью метода Грейлиха и Пайла) по сравнению с хронологическим возрастом ребенка (Antoniazzi, F., et al. "Central precocious puberty: current treatment options." *Paediatr. Drugs.* 2004; 6(4):211-231). Костный возраст  $\geq 1$  года хронологического возраста свидетельствует об ускоренном росте костей (Carel, J.C., et al. "Clinical practice. Precocious puberty." *N Engl J Med.* 2008; 358(22):2366-2377). Идиопатическое СРР можно, кроме того, отличить от органического СРР посредством вторичных лабораторных исследований, таких как неврологическое обследование и физикальное обследование. МРТ может использоваться для проверки отсутствия каких-либо опухолей. Физикальные обследования могут использоваться для проверки других признаков и симптомов; например, присутствие светло-коричневых пятен на коже, называемых «кофейными» пятнами, связано с синдромом МакКьюна-Олбрайта, который связан с РРР.

[0081] Различные полимерные препараты с длительным высвобождением и желаемыми свойствами текучести для пролонгированного высвобождения терапевтических соединений были описаны ранее. Полимерные препараты с текучестью обладают преимущественными свойствами, включающими, но без ограничения этим, легкость введения, стабильность и кинетику высвобождения. Одна такая полимерная композиция с пролонгированным высвобождением, используемая в настоящем изобретении, содержит биоразлагаемый, водонерастворимый полимер или сополимер и терапевтическое соединение, такое как агонист GnRH (т.е. ацетат лейпролида), диспергированные в биосовместимом органическом растворителе. При введении в виде текучей суспензии в жидком состоянии посредством подкожной инъекции композиция с пролонгированным высвобождением затвердевает в виде депо - полутвердой-твердой массы *in situ*. Используемый здесь термин «депо *in situ*» может использоваться взаимозаменяемо с «имплантатом» или «твердой массой». Депо *in situ* может быть определено как конечный продукт композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, которая при введении в физиологическую или водную жидкость начинает затвердевать в твердую массу посредством коагуляции и/или осаждения смеси полимер-агонист GnRH по мере диссипации и диффузии

биосовместимого органического растворителя из смеси полимер-агонист GnRH в ткани хозяина. Эта остающаяся твердая масса служит в качестве депо с пролонгированным высвобождением, делающее возможным непрерывное, устойчивое диффузное высвобождение терапевтического соединения внутри организма по мере деградации биоразлагаемого полимера в течение периода времени, составляющего приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели).

[0082] Лейпролид, или любой его фармацевтически приемлемый эквивалент или соль, представляет собой синтетический пептидный аналог агониста GnRH, который, как было установлено, эффективен для применения при лечении CPP за счет снижения концентраций в сыворотке крови ассоциированных с CPP гормонов, таких как LH и FSH ((Kim, Y.J., et al. "Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty." *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013; 18(4):173-178). Подавление LH и FSH из передней доли гипофиза обратимо по своей природе после прекращения терапии. Лейпролид действует на рецепторы GnRH в гипофизе. Было продемонстрировано, что эквиваленты лейпролида, такие как ацетат лейпролида, увеличивают и/или восстанавливают прогнозируемый рост взрослого человека, а также защищают от психосоциального вреда, связанного с ранним возникновением пубертатных симптомов. Было установлено, что ацетат лейпролида безопасен и эффективен при применении при раке простаты с использованием доз до 20 мг/день в течение до 2 лет, не вызывает побочных эффектов, отличных от тех, которые наблюдались при использовании дозы 1 мг/день в течение 2 лет.

[0083] В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция с пролонгированным высвобождением используется для лечения CPP у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, и содержит биосовместимый органический растворитель, агонист GnRH лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и биоразлагаемый полимер, который образует твердое депо *in situ* при введении в организм и впоследствии обеспечивает эффективное лечение CPP у ребенка в течение приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 12 недель). Компоненты композиции с пролонгированным высвобождением подробнее описаны ниже.

#### **Растворитель:**

[0084] Используемый здесь термин «биосовместимый органический растворитель» может быть определен как любой растворитель на углеродной основе, безопасный для инъекции в организм человека, предпочтительно безопасный для ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года. Термин «биосовместимый органический растворитель» может использоваться взаимозаменяемо с такими терминами, как «органический растворитель», «растворитель» или «основная жидкость», но без ограничения этим. Биосовместимый растворитель может быть гомогенным или гетерогенным по своей природе. Органический растворитель может быть полярным апротонным растворителем, который, как правило, не токсичен для жидкостей организма. Органический растворитель может быть частично или полностью нерастворимым в воде.

[0085] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биосовместимый органический растворитель может быть любым органическим растворителем, который может быть способен к растворению биоразлагаемого полимера, а затем образованию суспензии с GnRH или агонистом GnRH, таким как ацетат лейпролида, при объединении трех компонентов. Кроме того, биосовместимый органический растворитель может быть любым органическим растворителем, который может частично или полностью диссипировать или диффундировать в окружающие ткани хозяина при его введении. Диффузия или диссипация органического растворителя при введении в жидкости организма позволяет отверждать полимер GnRH или агонист GnRH в виде твердой (т.е. нежидкой) массы посредством коагуляции или осаждения обоих компонентов в жидкостях организма. Степень нерастворимости в воде органического растворителя можно регулировать в зависимости от желаемой скорости диффузии в жидкостях организма для контролирования скорости и объема затвердевания полимера. Кроме того, степень нерастворимости в воде органического растворителя можно регулировать для контролирования вязкости текучей композиции с пролонгированным высвобождением, что важно для легкости приготовления и введения композиции с пролонгированным высвобождением.

[0086] В некоторых вариантах осуществления биосовместимый органический растворитель может по крайней мере частично состоять из одного или более органических растворителей, выбираемых из группы, состоящей из амидов, кислот, спиртов, эфиров одноосновных кислот, смесей эфиров со спиртами, сульфоксидов, лактонов, многоатомных спиртов, эфиров многоатомных спиртов, кетонов и простых эфиров.

[0087] В некоторых вариантах осуществления биосовместимый органический растворитель может, по крайней мере, частично состоять из одного или более органических растворителей, выбираемых из группы, состоящей из N-метил-2-пирролидона (NMP), 2-пирролидона, N-этил-2-пирролидона, N-циклогексил-2-пирролидона, N-гидроксиэтил-2-пирролидона, диметилацетамида, диметилформамида, уксусной кислоты, молочной кислоты, этанола, пропанола, метиллактата, этиллактата, метилацетата, монометилового эфира диэтиленгликоля, гликофуrolа, глицеролформаля, изопропилиденглицерина, диметилсульфоксида, ε-капролактона, бутиролактона, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина, 1,3-бутиленгликоля, метоксиполиэтиленгликоля, метоксипропиленгликоля, ацетона, метилэтилкетона и тетрагидрофурана.

[0088] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, выбираемый для применения в композиции с пролонгированным высвобождением для лечения СРР, представляет собой N-метил-2-пирролидон (NMP). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения приблизительно 100 мг, приблизительно 105 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 115 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 135 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 145 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 155 мг, приблизительно

160 мг, приблизительно 165 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 195 или приблизительно 200 мг NMP можно использовать в композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях приблизительно 165 мг NMP можно использовать в качестве органического растворителя для композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество NMP, используемого в композиции с пролонгированным высвобождением, может составлять приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49% или приблизительно 50% в весовом отношении (вес:вес) от композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением содержит приблизительно 44% в весовом отношении NMP.

#### **GnRH или агонист GnRH:**

[0089] Используемый здесь термин «GnRH» может относиться к «гонадотропин-рилизинг-гормону». GnRH представляет собой встречающийся в природе, эндогенный нейрого르몬, выделяемый гипоталамической областью головного мозга человека. GnRH действует на рецепторы GnRH, расположенные в области гипофиза головного мозга человека, стимулируя синтез и системное выделение гонадотропинов из гипофиза. GnRH представляет собой пептидный гормон, мишенью которого являются другие эндокринные железы, отличные от образующей этот гормон железы. GnRH синтезируется геном GNRH1 человека в виде препрогормона, который впоследствии процессируется до конечной формы под контролем гипоталамно-гипофизарно-гонадной оси. Последовательность «GnRH» полностью известна и доступна. GnRH секретируется из гипоталамуса пульсирующим образом. Концентрация «GnRH» и, соответственно, функциональная активность является в нормальном детстве очень низкой. Начало полового созревания в подростковом возрасте связано с повышением уровней GnRH и связанной с ним активности.

[0090] Используемый здесь термин «агонист GnRH» может быть определен как любое вещество, которое имитирует структуру и/или функциональную активность GnRH, например, путем связывания и активации рецептора GnRH. Агонисты GnRH могут быть пептидами или низкомолекулярными лекарственными средствами. GnRH может использоваться взаимозаменяемо с терминами «GnRHа», «аналог GnRH», «лиганд GnRH», «синтетический миметик GnRH» или «модулятор GnRH», но без ограничения этим. Термин «агонист GnRH» может, кроме того, использоваться как синоним более широкого термина GnRH. Агонисты GnRH могут быть природными и/или синтетическими по своей природе. Агонисты GnRH могут быть эндогенными или экзогенными по своей природе. Агонисты GnRH действуют на рецепторы GnRH возбуждающим образом, стимулируя выделение гонадотропинов из дельта-клеток, расположенных в гипофизарной области

головного мозга. Однако длительное воздействие GnRH или агонистов GnRH приводит к десенсбилизации рецепторов GnRH и супрессии, что приводит к «гипогонадизму».

[0091] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения GnRH или агонист(ы) GnRH, используемый в композиции с пролонгированным высвобождением, может быть пептидом или низкомолекулярным лекарственным средством, способным имитировать функциональную активность GnRH по связыванию и модуляции рецепторов GnRH. GnRH или агонист(ы) GnRH могут быть или природными, или синтетическими, а также быть эндогенными или экзогенными по своему происхождению. Примеры агонистов GnRH могут включать, но без ограничения этим, лейпролид (лейпрорелин), гонадорелин, гозерелин, гистрелин, нафарелин, бусерелин, трипторелин или любые их известные фармацевтически приемлемые эквиваленты или соли. Последовательности GnRH или любого агониста GnRH полностью известны и доступны.

[0092] В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция с пролонгированным высвобождением содержит лейпролид или его фармацевтически приемлемый эквивалент или соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API). Лейпролид представляет собой синтетический пептидный аналог агониста GnRH, эффективный для применения при лечении CPP путем снижения концентрации в сыворотке крови ассоциированных с CPP гонадотропинов и/или половых гормонов. Лейпролид действует аналогично GnRH на рецепторы GnRH. Длительное подвергание воздействию лейпролида может привести к установлению у индивидуума гипогонадизма с подавлением гонадотропинов, LH и FSH из передней доли гипофиза, что является обратимым по своей природе после прекращения подвергания воздействию лейпролида.

[0093] Известные фармацевтические эквиваленты (т.е. производные лейпролида) включают, но без ограничения этим, лейпролид 6NMeDLeu, лейпролид 8NMeArg, лейпролид 3NMe1NaI, лейпролид 2 Phe, лейпролид 2NMeHis, лейпролид 2NMePhe, лейпролид 10SarNH<sub>2</sub>, лейпролид-этил-D5, лейпролид 5NMeTyr, лейпролид 7NMeLeu, лейпролид 4NMeSer и лейпролид 3-1NaI. Последовательности и химические структуры любого из этих производных лейпролида полностью известны и доступны. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения немодифицированный лейпролид представляет собой форму, используемую в композиции с пролонгированным высвобождением.

[0094] Известные фармацевтически приемлемые соли лейпролида включают, но без ограничения этим, ацетат лейпролида, моноацетат лейпролида, олеат лейпролида, пальмитат лейпролида, мезилат лейпролида, лейпролид-трифторуксусную кислоту (TFA), трифторацетат лейпролида (5-9), (D-His<sub>2</sub>)-лейпролид-трифторуксусную кислоту (TFA), лейпролид-соляную кислоту (HCL), лейпролида-D5 ацетат и лейпролид (L-Leu). Последовательности и химические структуры любой из этих солей лейпролида полностью известны и доступны. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ацетат лейпролида представляет собой солевую форму, используемую в композиции с пролонгированным высвобождением.

[0095] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в композиции с пролонгированным высвобождением может использоваться приблизительно 40 мг, приблизительно 41 мг, приблизительно 42 мг, приблизительно 43 мг, приблизительно 44 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 46 мг, приблизительно 47 мг, приблизительно 48 мг, приблизительно 49 мг или приблизительно 50 мг ацетата лейпролида. В некоторых случаях в композиции с пролонгированным высвобождением может использоваться приблизительно 45 мг ацетата лейпролида. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество ацетата лейпролида, используемого в композиции с пролонгированным высвобождением, может составлять приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19% или приблизительно 20% в весовом отношении от композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением содержит приблизительно 12% в весовом отношении ацетата лейпролида.

[0096] Используемый здесь термин «эквивалент в свободном основании» может относиться к сопряженному основанию или депротонированной форме аминоксодержащего соединения или вещества. Например, 42 мг лейпролида представляют собой эквивалент в свободном основании 45 мг ацетата лейпролида. В некоторых вариантах осуществления количество лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента или соли в композиции с пролонгированным высвобождением может составлять приблизительно 40 мг, приблизительно 41 мг, приблизительно 42 мг, приблизительно 43 мг, приблизительно 44 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 46 мг, приблизительно 47 мг, приблизительно 48 мг, приблизительно 49 мг или приблизительно 50 мг эквивалента в свободном основании лейпролида. В некоторых случаях количество лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента в композиции с пролонгированным высвобождением может составлять приблизительно 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида.

[0097] Используемый здесь термин «рецептор GnRH» может быть определен как рецептор для гонадотропин-рилизинг-гормона, присутствующий на поверхности дельта-клеток гипофиза, расположенных в гипофизарной области головного мозга человека. GnRHR также может быть обнаружен в дополнительных тканях, таких как лимфоциты, молочная железа, яичники и предстательная железа. В некоторых случаях рецептор GnRH может использоваться взаимозаменяемо с «GnRHR» или «рецептором для рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (LHRHR)». Однако важно отметить, что термин LHRHR не следует путать с термином LHR, который, как подробнее определено ниже, отвечает за связывание LH. Рецепторы GnRH синтезируются в двух основных формах с генов GNRHR и GNRHR2. Рецепторы GnRH связаны с G-белками, которые

распространяют передачу сигнала внутри клетки-хозяина после связывания GnRH или агониста GnRH с рецептором GnRH. Активация рецепторов GnRH (т.е. LHRHR) в результате связывания GnRH приводит к синтезу и выделению гонадотропинов и половых гормонов из дельта-клеток из гипофизарной области головного мозга внутри организма в системном порядке. В ответ на связывание GnRH или агониста GnRH рецепторы GnRH могут регулироваться посредством таких генерализованных механизмов, которые включают, но без ограничения этим, 1) кратковременную активацию, 2) десенсибилизацию, 3) супрессию и/или 4) модуляцию. Последовательности любой из форм рецепторов GnRH полностью известны и доступны.

[0098] Используемый здесь термин «гонадотропоцит» или «дельта-клетка(и) гипофиза» может использоваться для обозначения линии эндокринных клеток, способной продуцировать и выделять гонадотропины. Гонадотропоцит может использоваться взаимозаменяемо с «дельта-клеткой гипофиза». Дельта-клетки гипофиза расположены в основном в передней доле гипофиза головного мозга человека и регулируются связыванием экстраклеточного GnRH или агониста GnRH с рецепторами GnRH на поверхности дельта-клеток гипофиза. Дельта-клетки гипофиза также могут регулироваться связыванием экстраклеточных половых гормонов, таких как тестостерон и эстрадиол.

[0099] Используемый здесь термин «гонадотропин(ы)» может быть определен как класс полипептидного гормона(ов) в виде гликопротеина, секретируемого дельта-клетками, расположенными в области передней доли гипофиза головного мозга человека. Гонадотропин может использовать взаимозаменяемо с «Gn», «гонадотропинами гипофиза» и в некоторых случаях «гормонами гипофиза», но без ограничения этим. Гонадотропины могут включать, но без ограничения этим, лютеинизирующий гормон (LH), фолликулостимулирующий гормон (FSH) и хорионический гонадотропин (CG). Системное выделение гонадотропинов внутри организма позволяет им воздействовать на гонады (семенники и яичники) для удлинения продукции половых гормонов и гамет. Секреция гонадотропинов происходит пульсирующим образом. Уменьшение выделения гонадотропинов приводит к гипогонадизму. Последовательность любого представляющего интерес гонадотропина полностью известна и доступна.

[0100] В некоторых вариантах осуществления введение агониста GnRH лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) в композиции с пролонгированным высвобождением может использоваться для активации рецепторов GnRH аналогично de novo GnRH. Подобно GnRH, стимуляция GnRHR лейпролидом или его фармацевтически приемлемым эквивалентом или солью вызывает активацию тирозинфосфатазы, что в конечном итоге приводит к экстраклеточному выбросу гонадотропинов, таких как LH и FSH, и последующему выделению дополнительных половых гормонов. Однако пролонгированное подвергание GnRHR воздействию лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента может использоваться для достижения

системного подавления выброса гонадотропинов в организм. Продолжительное подвергание воздействию лейпролида приводит к десенсибилизации GnRHR и его супрессии. Следовательно, агонист GnRH лейпролид или его фармацевтически приемлемый эквивалент в качестве API в композиции с пролонгированным высвобождением может эффективно использоваться в медицине для установления гипогонадизма у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, с CPP.

[0101] В некоторых вариантах осуществления начальное введение лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента может приводить к кратковременному возбуждению - активации GnRHR, которое заставляет дельта-клетки гипофиза выделять гонадотропины в организм во временно увеличенном количестве. Этот кратковременный всплеск может быть синонимично назван начальной реакцией в виде «внезапного обострения болезни» и также наблюдается при введении GnRH и других агонистов GnRH.

[0102] Одним из преимуществ композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению является то, что количество GnRH или агониста GnRH, такого как лейпролид или его фармацевтически приемлемый эквивалент, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка, получающего лечение, и/или не зависит от клинического ответа ребенка во время лечения. В частности, количество GnRH или агониста GnRH, такого как лейпролид или его фармацевтически приемлемый эквивалент, в композиции с пролонгированным высвобождением не корректируется от начального до последующего введения композиции с пролонгированным высвобождением ребенку. Другими словами, композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению обеспечивает фиксированную дозу GnRH или агониста GnRH для всех детей, подвергаемых лечению этой композицией, которое не корректируется во время курса лечения, независимо от веса ребенка, клинического ответа ребенка на терапию или любого другого возможного связанного фактора. Отсутствие необходимости регулировать количество агониста GnRH в композиции с пролонгированным высвобождением или количество самой композиции с пролонгированным высвобождением представляет собой улучшение по сравнению с препаратами LUPRON DEPOT-PED®, рассчитанными на 1 и 3 месяца, которые в отличие от препарата по настоящему изобретению требуют постоянной корректировки дозы в зависимости от веса ребенка и/или его клинического ответа на терапию для достижения эффективного терапевтического лечения у каждого отдельного ребенка. Таким образом, настоящее изобретение дает преимущества от предоставления единой стандартной схемы введения доз для лечения любого ребенка с CPP и облегчает лечение детей с этим состоянием с улучшенным соблюдением схемы лечения.

#### **Полимер:**

[0103] Используемый здесь термин «полимер» может быть определен как макромолекулярное органическое соединение, которое в значительной степени, но не обязательно исключительно, образовано из повторяющихся звеньев, ковалентно связанных в цепь, которая может быть линейной или разветвленной. «Повторяющееся

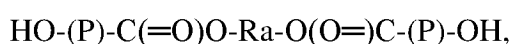


звено» представляет собой структурный фрагмент макромолекулы, который может встречаться в структуре макромолекулы более одного раза. Как правило, полимер состоит из большого числа повторяющихся звеньев всего лишь нескольких типов, которые соединены вместе ковалентными химическими связями с образованием линейного остова, от которого могут зависеть, а могут и не зависеть заместители в виде разветвления. Повторяющиеся звенья могут быть идентичны друг другу, но это не обязательно. Следовательно, структура типа -А-А-А-А-, где А представляет собой повторяющееся звено, представляет собой полимер, известный как гомополимер. Тогда как структура типа -А-В-А-В- или -А-А-А-В-А-А-А-В-, где А и В являются повторяющимися звеньями, также представляет собой полимер и иногда называется сополимером. Структура типа -А-А-А-С-А-А-А или А-В-А-С-А-В-А, где А и В являются повторяющимися звеньями, но С не является повторяющимся звеном (т.е. С встречается только один раз в макромолекулярной структуре), также представляет собой полимер согласно приведенному здесь определению. Когда звено «С» фланкировано с обеих сторон повторяющимися звеньями, С называется «ядром» или «ядерным звеном». Короткий полимер, состоящий из приблизительно 10 повторяющихся звеньев, называется «олигомером». Теоретически не существует верхнего предела числа повторяющихся звеньев в полимере, но говоря практически, верхний предел числа повторяющихся звеньев в одной молекуле полимера может составлять приблизительно один миллион. Однако в полимерах по настоящему изобретению количество повторяющихся звеньев, как правило, исчисляется сотнями. В некоторых вариантах осуществления термин «полимер» может использоваться взаимозаменяемо с термином «биоразлагаемый полимер».

[0104] Термин «сополимер» может использоваться для обозначения множества полимеров, содержащих неидентичные повторяющиеся звенья. «Сополимер» может быть регулярным или нерегулярным (статистическим) по последовательности, характеризующейся более чем одним типом повторяющихся звеньев. Некоторые типы сополимеров представляют собой статистические сополимеры, привитые сополимеры и блок-сополимеры.

[0105] Так же, используемый здесь термин «сегмент полимера» или «сегмент сополимера» может относиться к части или фрагменту более крупной молекулы, причем этот сегмент является частью полимера или сополимера, соответственно, которая связана с другими частями или фрагментами с образованием более крупной молекулы. При присоединении к более крупной молекуле сегмента полимера или сегмента сополимера с использованием только одного конца сегмента, этот конец присоединения является «проксимальным концом», а другой свободный конец является «дистальным концом».

[0106] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биоразлагаемый полимер, используемый в композиции с пролонгированным высвобождением, может быть полимером общей формулы:



где Ra представляет собой ядро, а P представляют собой сегменты полимера.

Биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению может, в некоторых вариантах осуществления, включать сегменты полимеров, выбираемых из сополимера лактида и гликолида (PLG), сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), полилактида (PL), полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления полимер образован в результате полимеризации с раскрытием кольца лактида и гликолида в качестве мономеров, инициированной из ядра с использованием подходящего катализатора. Лактид и гликолид с раскрытыми кольцами в качестве мономеров ковалентно присоединяются к ядру посредством ковалентных связей, так что полимер не содержит титруемых карбоксильных концов. В отличие от многих полимеров, известных в данной области техники, биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению не содержит титруемых карбоксильных групп, а вместо этого включает по крайней мере один дистальный конец с концевой гидроксильной группой сегментов полимеров PLG, PLGA, PL и/или PLA. В некоторых вариантах осуществления, как показано в приведенной выше формуле, оба конца сополимера включают концевые гидроксильные группы.

[0107] Используемый здесь термин «катализатор» может относиться к любому подходящему веществу, способному к инициации и/или увеличению скорости полимеризации. В некоторых вариантах осуществления катализатор может быть любым катализатором, подходящим для полимеризации с раскрытием кольца. Например, соль олова и органической кислоты может использоваться в качестве катализатора полимеризации. Соль олова может быть в содержащей двухвалентное олово (двухвалентной) или содержащей четырехвалентное олово (четырёхвалентной) форме. В некоторых случаях может использоваться катализатор октаноат олова (II). Катализатор может присутствовать в полимеризационной реакционной смеси в любом подходящем количестве, как правило, в диапазоне от приблизительно 0,01 до 1,0 процента.

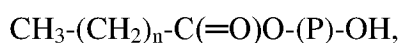
[0108] Термин «ядро» или «ядерное звено» может использоваться здесь для обозначения части или фрагмента полимера, которая(ый) сама не является сегментом сополимера, но включена в полимерную цепь и содержит по крайней мере один сегмент полимера или сополимера, связанный к ней. Ядро может быть превращено в химически активные молекулы, способные к полимеризации при контакте с подходящим выбранным катализатором. Ядро может быть образовано из молекулы, которая включена в полимерную цепь, которая вырастает из нее во время реакции полимеризации. Ядро может содержать два или более сегментов полимера или сополимера, связанных с ним.

[0109] В некоторых вариантах осуществления ядро полимера может представлять собой алкандиол. В некоторых случаях используемый здесь алкандиол может быть насыщенным, разветвленным или линейным, или циклическим алкандиолом, содержащим от приблизительно 4 до приблизительно 8 атомов углерода. Алкандиол может быть превращен в бирадикал в ряду алканов, имеющий два одновалентных радикальных центра, порожденных удалением двух атомов водорода от разных атомов углерода исходного алкандиола с помощью катализатора, причем каждый одновалентный

радикальный центр несет гидроксильную группу. Таким образом, алкандиол представляет собой дигидроксиалкан. Полимеризация с раскрытием кольца лактида и гликолида в качестве мономеров, инициированная из бирадикала в ряду алканов, приводит к присоединению мономера к ядру через ковалентные сложноэфирные связи, так что полимер не содержит титруемых карбоксильных концов.

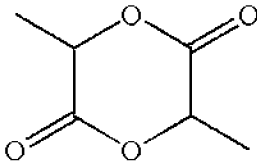
[0110] В некоторых вариантах осуществления применимые в настоящем изобретении алкандиолы могут включать, но без ограничения этим: 1,4-бутилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,3-бутилен (CH<sub>3</sub>CHCHCH<sub>3</sub>), 1,6-гексилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-циклогександиметил (-CH<sub>2</sub>-циклогексил-CH<sub>2</sub>-) и т.п. Следовательно, в некоторых дополнительных случаях типичные алкандиолы по настоящему изобретению могут включать, но без ограничения этим, 1,4-бутандиол (НОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН), 2,3-бутандиол (СН<sub>3</sub>СН(ОН)СН(ОН)СН<sub>3</sub>), 1,6-гександиол (НОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН), циклогексан-1,4-диметанол и т.п. В других случаях алкандиол может быть необязательно замещен другими функциональными группами при атомах углерода, которые образуют алкановый фрагмент, включающими, но без ограничения этим, такие группы, как алкокси, гидрокси, галоген, циано, карбокси, алкилкарбокси, карбоксамидо, алкил или диалкилкарбоксамидо, алкил или арилтио, amino, алкил или диалкиламино, арил или гетероарил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления α,ω-диол, который относится к алкандиолу, в котором две гидроксильные группы расположены соответственно при двух концевых атомах углерода алкановой цепи, может использоваться в качестве ядра полимера (т.е. α,ω-диол содержит две первичные гидроксильные группы). Типичные α,ω-диолы могут включать, но без ограничения этим: 1,4-бутандиол и 1,6-гександиол. В некоторых вариантах осуществления выбранный алкандиол может присутствовать в полимеризационной реакционной смеси в количествах в диапазоне от приблизительно 0,05% до приблизительно 5,0%. В некоторых случаях количество выбранного алкандиола, используемого в полимеризационной реакционной смеси, составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 2,0%. Чем выше процентное содержание по весу и, следовательно, чем больше мольная доля алкандиола в полимеризационной реакционной смеси, тем короче длины цепей полимеров, присоединенных к ядру алкандиола, из-за уменьшения доступности молекул реагента в виде лактида или гликолида на каждую инициирующую гидроксильную группу.

[0111] В других вариантах осуществления настоящего изобретения ядро полимера может быть монофункциональным спиртом. Спирты, применимые в качестве ядерных звеньев в настоящем изобретении, включают, но без ограничения этим, метанол, этанол или 1-додеканол, который будет давать полимер с ядерным звеном на одном дистальном конце в виде концевой сложноэфирной группы, а на другом дистальном конце - в виде гидроксильной группы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биоразлагаемый полимер, образованный с использованием монофункционального спирта в качестве ядерного звена, может быть полимером общей формулы:



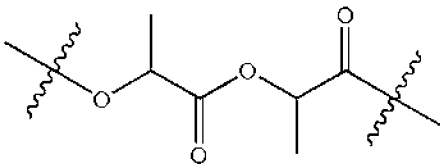
где  $n$  может быть целым числом  $\geq 0$ , а  $P$  представляет собой сегмент полимера.

[0112] Используемый здесь термин «лактид» может использоваться здесь при ссылке на само химическое соединение, например «реагент лактид» или «реагирующее вещество лактид», для обозначения димерного циклического эфира молочной кислоты:



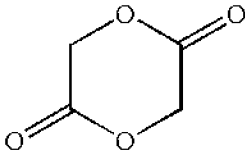
Лактид может иметь любую конфигурацию у хиральных атомов углерода (несущих метильные группы) в пределах значения данного термина. Он может также представлять собой смесь молекул с различными конфигурациями у хиральных атомов углерода. Таким образом, лактид может быть DD-, DL-, LD-, LL-лактидом или любой их смесью или комбинацией.

[0113] В некоторых вариантах осуществления, при ссылке на полимер, например «сополимер лактида и гликолида», содержащий «лактидное» звено, термин «лактид» или «лактидное звено» означает молекулы с открытым кольцом, состоящие из двух звеньев в виде молочных кислот, соединенные сложноэфирной связью, которые могут быть включены, кроме того, в полимерную цепь вместе с другими такими звеньями или вместе с другими типами повторяющихся звеньев. Один конец лактидного звена включает карбоксильную группу, которая может быть связана с соседним атомом через сложноэфирную связь, или амидную связь, или через любой другой тип связи, которую может образовывать карбоксильная группа. Другой конец лактидного звена включает гидроксильную группу, которая может быть связана с соседним атомом через сложноэфирную связь, простую эфирную связь или через любой другой тип связи, которую может образовывать гидроксильная группа. Таким образом, «лактид» в полимере в виде полилактида относится к повторяющемуся звену полимера, которое можно рассматривать структурно как образованное парой молекул молочной кислоты, при том понимании, что волнистые линии указывают на точки присоединения к соседним группам:

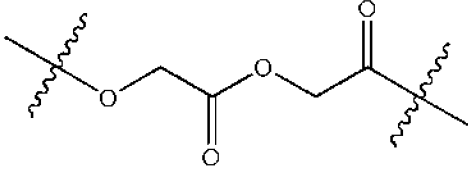


Опять, конфигурация у хиральных атомов углерода включает любые и все возможные конфигурации и их смеси, как описано выше для циклического димера.

[0114] Термин «гликолид» может использоваться здесь при ссылке на само химическое соединение, например «реагент гликолид» или «реагирующее вещество гликолид», для обозначения димерного циклического эфира гликолевой кислоты:



При ссылке на «гликолидное» звено в полимере, термин относится к повторяющемуся звену, димеру гликолевой кислоты, как показано:



Подобно лактидному звену, в некоторых вариантах осуществления один конец гликолидного звена может включать карбоксильную группу, связываемую с соседним атомом через сложноэфирную связь, или амидную связь, или через любой другой тип связи, которую может образовывать карбоксильная группа, а другой конец гликолидного звена включает гидроксильную группу, которая может быть связана с соседним атомом через сложноэфирную связь, простую эфирную связь или через любой другой тип связи, которую может образовывать гидроксильная группа.

[0115] Следует понимать, что специалисты в данной области техники осознают, что «лактид» или «гликолид», используемый здесь в любом смысле, сам по себе является димером молочной кислоты или гликолевой кислоты, соответственно, либо циклическим, либо линейным. Поэтому в полимере, состоящем из таких димерных молекулярных разновидностей, определенное здесь повторяющееся звено формально само является димером. Полимеры этого типа упоминаются здесь как «полилактид» или «сополимер лактида и гликолида». Кроме того, хорошо известно, что существуют другие полимеры, известные в данной области как «полимолочная кислота» или «полигликолевая кислота», которые образуются в результате полимеризации мономеров, либо лактата (молочной кислоты), либо гликолята (гликолевой кислоты). Существуют также сополимеры, известные в данной области техники как «сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты» или «сополимер лактата и гликолята». В полимерах этого типа повторяющееся звено представляет собой мономер, включающий молочную кислоту, гликолевую кислоту или и то, и другое.

[0116] Когда полимер образован только из звеньев в виде молочной кислоты или только из звеньев в виде гликолевой кислоты, различие является относительно несущественным, за исключением способа, которым получают полимер. Однако когда полимер образован из смеси звеньев в виде молочной и гликолевой кислот, различие является структурно существенным. Например, полимер, образованный из мономерных звеньев в виде лактата и гликолята, может включать последовательности типа -L-G-L-G-, где L представляет собой звено в виде лактата, а G представляет собой звено в виде гликолята. Однако в полимере, образованном из лактидных и гликолидных звеньев, такая последовательность не будет встречаться, если не произойдет перегруппировка,

поскольку повторяющиеся звенья присоединяются к полимеру в виде пар звеньев, выбираемых из молочной кислоты и гликолевой кислоты. Таким образом, такие последовательности, как -L-L-G-G- или -L-L-L-L-G-G-, будут типичными для полимера, образованного из лактидных и гликолидных звеньев, и могут случайно также находиться в полимере, образованном из мономерных звеньев в виде лактата и гликолята. В полимере, образованном из димерных звеньев, каждый тип повторяющегося звена будет по существу всегда включать пару идентичных мономерных звеньев. Таким образом, вряд ли можно ожидать нахождения последовательности типа -L-G-L-G-. Из-за этой потенциальной неоднозначности важно дифференцировать эти два типа полимеров.

[0117] Термин «сополимер лактида и гликолида» или «PLG» может использоваться здесь исключительно для обозначения сополимера или сегмента сополимера, образованного из димерных повторяющихся звеньев, при этом димерные лактидные и димерные гликолидные звенья образуют полимерную цепь. «Сополимер лактида и гликолида», как правило, образуется с помощью полимеризации циклических димеров лактида и гликолида, хотя теоретически он также может быть образован с помощью любого процесса, в котором димерные звенья вводятся на заданной стадии процесса полимеризации. Термины «полилактид» и «PL» относятся к полимеру или сегменту полимера, в котором присутствуют только лактидные повторяющиеся звенья. Полилактид существует в двух пространственных формах, обозначаемых D или L в случае правовращающей или левовращающей формы, или DL в случае рацемической смеси, например поли-D, L-лактид или сополимер D, L-лактида и гликолида.

[0118] Используемые здесь термины «сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты», «сополимер лактата и гликолята» или «PLGA» могут использоваться для обозначения только полимера, образованного из мономерных повторяющихся звеньев, при этом мономерные звенья в виде лактата и гликолята образуют полимерную цепь. Сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты образуется при полимеризации мономерного звена в виде молочной кислоты и мономерного звена в виде гликолевой кислоты или производных этих кислот, таких как низшие алкиловые эфиры. Аналогично, термины «полилактат», «полимолочная кислота» и «PLA» относятся к полимеру или сегментам полимера, в которых присутствуют только повторяющиеся звенья в виде лактата. Они образуются при полимеризации лактата. Полимолочная кислота существует в двух пространственных формах, обозначаемых D или L в случае правовращающей или левовращающей формы, или DL в случае рацемической смеси, например поли-D, L-молочная кислота или сополимер D, L-молочная кислота и гликолевой кислоты.

[0119] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению может включать сегменты полимеров, выбираемых из сополимера лактида и гликолида (PLG), сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA) или их комбинации, причем соотношение лактида или молочной кислоты к гликолиду или гликолевой кислоте в качестве мономера может составлять от приблизительно 45:55 до приблизительно 99:1. В некоторых случаях

биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению включает сегменты полимеров, выбираемых из сополимера лактида и гликолида (PLG), сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA) или их комбинации, причем соотношение лактида или молочной кислоты к гликолиду или гликолевой кислоте в качестве мономера может составлять приблизительно 85:15. Например, полимер может включать сегмент сополимера PLG, состоящий из DL-лактида и гликолиду в весовом соотношении приблизительно 85:15. Так же полимер может включать сегмент полимера PLGA, состоящий из DL-молочной кислоты и гликолевой кислоты в весовом соотношении приблизительно 85:15. Полимер может включать комбинацию сегментов сополимеров PLG и PLGA, каждый из которых состоит из DL-лактида и гликолида или D, L-молочной кислоты и гликолевой кислоте, соответственно, в весовом соотношении приблизительно 85:15.

[0120] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в композиции с пролонгированным высвобождением может использоваться приблизительно 100 мг, приблизительно 105 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 115 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 135 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 145 мг, 150 мг, приблизительно 155 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 165 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 195 или приблизительно 200 мг биоразлагаемого полимера. В некоторых случаях в композиции с пролонгированным высвобождением может использоваться приблизительно 165 мг биоразлагаемого полимера. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество биоразлагаемого полимера, используемого в композиции с пролонгированным высвобождением, может составлять приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%%, приблизительно 48%, приблизительно 49% или приблизительно 50% в весовом отношении от композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением содержит приблизительно 44% в весовом отношении биоразлагаемого полимера.

[0121] Термин «среднечисловая молекулярная масса» может относиться к стандартному параметру полимера, определяемому как общий вес образца, деленный на общее число молекул полимера в образце:

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i}$$

где  $N_i$  - число молекул с молекулярной массой  $M_i$ .

[0122] Термин «средневесовая молекулярная масса» может относиться к стандартному параметру полимера, определяемому как:

$$M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i}$$

где  $N_i$  - число молекул с молекулярной массой  $M_i$ .

[0123] В некоторых вариантах осуществления биоразлагаемый полимер может

иметь средневесовую молекулярную массу от приблизительно 6 кДа до приблизительно 45 кДа. В некоторых дополнительных вариантах осуществления биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению может иметь средневесовую молекулярную массу, составляющую приблизительно 20 кДа, приблизительно 21 кДа, приблизительно 22 кДа, приблизительно 23 кДа, приблизительно 24 кДа, приблизительно 25 кДа или приблизительно 26 кДа. Следует понимать, что два сегмента сополимера L/G не обязательно должны быть идентичными и, вероятно, не являются идентичными ни по последовательности, ни по молекулярной массе каждого сегмента сополимера в заданной молекуле полимера. Кроме того, конкретный состав каждой молекулы в образце полимера варьируется таким же образом. Весовой процент и, соответственно, молярный процент повторяющихся мономерных звеньев в виде лактида или гликолида в полимере можно варьировать при изменении весовых процентов двух реагентов, присутствующих в полимеризационной реакционной смеси.

[0124] Используемый здесь термин «титруемая карбоксильная группа» может использоваться для обозначения карбоксильной группы в свободной форме, т.е. не связанной в виде сложного эфира или другого производного, причем карбоксильная группа может нести свободный протон, который может диссоциироваться (ионизироваться) в водном растворе с образованием карбоксилат-аниона и протона (кислоты). Следовательно, органический полимер без титруемых карбоксильных групп не является кислотным полимером, и все карбоксилатные фрагменты в полимере связаны в сложные эфиры, амиды или другие не кислотные производные.

[0125] Отсутствие титруемых карбоксильных групп в полимере по настоящему изобретению означает, что химическая функциональность, присутствующая на терминальных концах полимера, т.е. в группах на дистальных концах сегментов сополимеров, связанных с ядерным звеном, является химически нейтральной. Используемый здесь термин «химическая нейтральность» определяется как отсутствие каких-либо концевых групп полимера, которые имеют кислотную или щелочную природу и поэтому не ионизируются в водном растворе при приблизительно нейтральном pH. Химическая нейтральность полимера выгодна тем, что в полимере отсутствуют кислотные группы, которые вызывают автокаталитическую деградацию путем гидролиза сложноэфирных связей полимера или катализируют деградацию содержащегося вместе с ним лекарственного средства, такого как пептидный аналог лейпролид, или реагируют с содержащимся вместе с ним лекарственным средством, например с аминокетонами пептидного аналога лейпролида.

[0126] Следовательно, в некоторых вариантах осуществления полимер в композиции с пролонгированным высвобождением обладает химически нейтральным свойством, что помогает предотвратить автокаталитическую деградацию связей, соединяющих сегменты полимера с ядерным звеном, а также предотвратить каталитическую деградацию GnRH или агониста GnRH (т.е. ацетата лейпролида), содержащегося в композиции с пролонгированным высвобождением. Химическая



нейтральность используемого здесь полимера является преимуществом для поддержания эффективного лечения СРР у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, в течение по крайней мере 6 месяцев после введения однократной дозы композиции за счет непрерывного пролонгированного высвобождения лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента из депо *in situ*. Кроме того, биоразлагаемая композиция с пролонгированным высвобождением при введении в организм ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, с СРР не проявляет связанной с ней токсичности на протяжении периода времени, составляющего по крайней мере 6 месяцев или дольше, по мере ее деградации *in vivo*.

[0127] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения биоразлагаемый полимер по существу нерастворим в воде и может быть впоследствии приготовлен в биосовместимом органическом растворителе, определенном ранее, для составления композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению для применения при лечении ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, с СРР. В некоторых вариантах осуществления нерастворимый биоразлагаемый полимер может быть растворен или суспендирован в биосовместимом органическом растворителе, таком как NMP. В некоторых случаях смесь растворенного или суспендированного полимера с органическим растворителем затем может использоваться для суспендирования некоторого количества GnRH или агониста GnRH, такого как ацетат лейпролида. Альтернативно, в другом случае биоразлагаемый полимер может быть растворен или суспендирован в биосовместимом органическом растворителе, уже содержащем некоторое количество GnRH или агониста GnRH, такого как ацетат лейпролида. Комбинация биоразлагаемого полимера с биосовместимым органическим растворителем и GnRH или агонистом GnRH дает конечную композицию с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению.

#### **Части симулирующей композиции**

[0128] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция с пролонгированным высвобождением, применяемая здесь для эффективного лечения СРР у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, может использоваться в комбинированном протоколе с введением одной или более стимулирующих композиций. Стимулирующие композиции, подробно описанные ниже, применимы для измерения максимальной концентрации в сыворотке крови одного или более гонадотропинов и/или половых гормонов в образце крови, полученном от индивидуума после стимуляции. Содержащие GnRH или агонист GnRH, такой как, например, ацетат лейпролида, стимулирующие композиции при подкожном введении стимулируют активацию рецепторов гонадотропинов на клеточной поверхности дельта-клеток, расположенных в передней части гипофиза головного мозга. Следующая активация передачи сигнала активирует пульсирующий выброс гонадотропинов, LH и FSH, которые впоследствии запускают последующее выделение половых гормонов, таких как тестостерон и эстрадиол, из периферических тканей половых желез (т.е. семенников и яичников).

Максимальные уровни концентрации после стимуляции гонадотропинов и/или половых гормонов в сыворотке крови, определяемые при применении стимулирующей композиции, могут быть полезны с медицинской точки зрения при диагностике и/или мониторинге прогрессирования СРР, а также при мониторинге терапевтического ответа на конкретную терапию или вариант терапии. В некоторых случаях стимулирующая композиция может применяться для определения отсутствия, присутствия и/или степени гипогонадизма у представляющего интерес индивидуума, такого как ребенок, подвергаемый лечению от СРР.

[0129] Используемый здесь термин «максимальная концентрация после стимуляции в сыворотке крови» может быть определен как концентрация в сыворотке крови любого ассоциированного с СРР гормона, в том числе, но без ограничения этим, LH, FSH, тестостерона или эстрадиола, измеренного в образце крови, полученном от ребенка в пределах приблизительно 0,5 часов, приблизительно 0,75 часов, приблизительно 1,0 часа, приблизительно 1,25 часов, приблизительно 1,5 часов, приблизительно 1,75 часов, приблизительно 2,0 часов, приблизительно 2,25 часов, приблизительно 2,5 часов, приблизительно 2,75 часов, приблизительно 3 часов или дольше от введения композиции, используемой для теста на стимуляцию. Образцы крови, полученные от ребенка, затем подвергаются стандартному лабораторному исследованию для измерения концентрации одного или более ассоциированных с СРР гормонов, таких как LH, FSH, тестостерон или эстрадиол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения максимальная концентрация после стимуляции в сыворотке крови может быть измерена до или после введения композиции с пролонгированным высвобождением. Максимальная концентрация после стимуляции в сыворотке крови, измеренная до введения композиции с пролонгированным высвобождением, также может быть названа «базовой максимальной концентрацией после стимуляции в сыворотке крови».

[0130] Используемый здесь термин «немаксимальная концентрация в сыворотке крови» может быть определен как концентрация в сыворотке крови любого ассоциированного с СРР гормона, в том числе, но без ограничения этим, LH, FSH, тестостерона или эстрадиол, измеренная в образце крови, полученном от ребенка в отсутствие введения композиции, используемой для теста на стимуляцию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения немаксимальная концентрация в сыворотке крови может быть измерена до или после введения композиции с пролонгированным высвобождением. Немаксимальная концентрация в сыворотке крови, измеренная до введения композиции с пролонгированным высвобождением, также может быть названа «базовой немаксимальной концентрацией в сыворотке крови» или «базовой концентрацией в сыворотке крови». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения базовая немаксимальная концентрация в сыворотке крови может использоваться для диагностических целей при скрининге ребенка с подозрением на наличие СРР. Поскольку немаксимальные концентрации в сыворотке крови не зависят от введения стимулирующей композиции, образцы крови могут, как правило, быть получены

от ребенка в любой момент времени до или после введения композиции с пролонгированным высвобождением. Однако немаксимальные концентрации в сыворотке крови, измеренных в образцах крови, полученных от ребенка сразу (т.е. в пределах приблизительно 6 часов или меньше) после введения композиции с пролонгированным высвобождением, могут указывать на кратковременный всплеск концентраций LH и FSH из-за введения композиции с пролонгированным высвобождением. Затем полученные образцы крови подвергаются стандартному лабораторному исследованию для измерения концентрации одного или более ассоциированных с CPP гормонов, таких как LH, FSH, тестостерон или эстрадиол.

[0131] В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может содержать GnRH или по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтический эквивалент или соль, выбираемый из группы, по существу состоящей из лейпролида (лейпрорелина), гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина.

[0132] В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может содержать GnRH или агонист GnRH, растворенный или суспендированный в виде жидкого раствора, в одном или более стерильных контейнерах (т.е. флаконов), который готов для немедленного введения. В некоторых случаях GnRH или агонист GnRH могут храниться в стерильном контейнере в виде высушенного лиофилизованного порошка, который затем растворяют или суспендируют в виде жидкого раствора перед введением. В некоторых вариантах осуществления однократная доза стимулирующей композиции может быть приготовлена в виде жидкого раствора приблизительно 10 мкг - приблизительно 1000 мкг в приблизительно 100 мл - приблизительно 2000 мл воды, подходящей для инъекции. Например, 1000 мкг ацетата лейпролида можно приготовить в приблизительно 200 мл воды и использовать для подкожной инъекции ребенку с CPP. В некоторых случаях приготовленная стимулирующая композиция может быть приготовлена в виде однократной или многократной дозы жидкого раствора для подкожной инъекции ребенку с CPP. В некоторых случаях GnRH или агонист GnRH может быть растворен или суспендирован в выбранном буфере, таком как, но без ограничения этим, стерильная вода, подходящая для инъекций.

[0133] В некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор GnRH, вводимый подкожно в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг. Альтернативно, в некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор GnRH, вводимый подкожно в дозе, составляющей приблизительно 2,5 мкг на кг веса тела ребенка. В некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор ацетата лейпролида, вводимый подкожно в общей дозе от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг. Альтернативно, в некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор ацетата лейпролида, вводимый подкожно в дозе от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса тела ребенка. В некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор ацетата нафарелина,

вводимый подкожно в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг. Альтернативно, в некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор ацетата нафарелина, вводимый подкожно в дозе, составляющей приблизительно 1 мкг на кг веса тела ребенка. В некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор бусерелина, вводимый подкожно в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг. В некоторых случаях стимулирующая композиция может включать раствор ацетата трипторелина, вводимый подкожно в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

[0134] В некоторых вариантах осуществления стимулирующая композиция может применяться для первоначальной диагностики СРР у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, до введения композиции с пролонгированным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением, как здесь раскрыто, для лечения СРР у него. В других вариантах осуществления стимулирующая композиция может применяться для мониторинга продолжающегося диагностирования СРР у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, после введения любой одной или более композиций с пролонгированным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением, как здесь раскрыто, для лечения СРР у него. В других вариантах осуществления стимулирующую композицию может применяться для мониторинга течения или эффективности лечения СРР у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, после введения любой одной или более композиций с пролонгированным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением, как здесь раскрыто. Максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови, составляющая >5 МЕ/л через приблизительно тридцать минут после стимуляции агонистом GnRH, может считаться диагностическим признаком СРР.

[0135] В некоторых случаях стимулирующую композицию может вводиться подкожно нуждающемуся в этом ребенку для измерения максимальной концентрации после стимуляции в сыворотке крови одного или более ассоциированных с СРР гормонов. В некоторых случаях стимулирующая композиция может вводиться подкожно нуждающемуся в этом ребенку для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови. В некоторых случаях стимулирующая композиция может вводиться подкожно нуждающемуся в этом ребенку для измерения максимальной концентрации после стимуляции FSH в сыворотке крови. В некоторых случаях стимулирующая композиция может вводиться подкожно ребенку мужского пола, нуждающемуся в этом, для измерения максимальной концентрации после стимуляции тестостерона в сыворотке крови. В некоторых случаях стимулирующая композиция может вводиться подкожно ребенку женского пола, нуждающемуся в этом, для измерения максимальной концентрации после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови.

#### **Введение композиции с пролонгированным высвобождением в случае СРР**

[0136] Как здесь раскрыто, композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению содержит биосовместимый органический растворитель, агонист

GnRH и биоразлагаемый полимер по-существу без титруемых карбоксильных концов и с по крайней мере одной группой дистального конца, которая включает концевую гидроксильную группу, которая применяется в эффективном способе лечения CPP у педиатрических пациентов в возрасте 2 лет или старше путем введения один раз в приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели). При подкожном введении ребенку в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, страдающему CPP, композиция с пролонгированным высвобождением образует депо *in situ*, содержащее нерастворимый в воде биоразлагаемый полимер и агонист GnRH в виде коагулированной или осажденной твердой массы за счет диссипации или диффузии биосовместимого органического растворителя от места инъекции композиции с пролонгированным высвобождением в окружающие ткани хозяина. В некоторых вариантах осуществления биоразлагаемый полимер состоит из сегментов полимеров, выбираемых из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления биоразлагаемый полимер состоит из сегментов полимера полилактида (PL) или полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агонист GnRH представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемый эквивалент, в том числе, но без ограничения этим, ацетат лейпролида. В одном варианте осуществления композицию с пролонгированным высвобождением вводят в виде однократной подкожной инъекции 45 мг (ацетата лейпролида) один раз каждые шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления биосовместимый органический растворитель представляет собой NMP. В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению применима для лечения CPP у педиатрического пациента в возрасте 2 лет или старше путем установления гипогонадизма посредством модуляции гипоталамно-гипофизарно-гонадной оси. В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением приводит к установлению гипогонадизма для эффективного лечения CPP у ребенка посредством подавления гонадотропинов, таких как LH или FSH, и/или половых гормонов, таких как тестостерон или эстрадиол.

[0137] В некоторых вариантах осуществления до начала лечения клинический диагноз CPP должен быть подтвержден путем измерения концентраций в сыворотке лютеинизирующего гормона (LH) (на базовом уровне или после стимуляции агонистом GnRH), половых стероидов и оценки костного возраста в сравнение с хронологическим возрастом. В некоторых случаях оценки на базовом уровне могут включать измерения роста и веса, диагностическое получение изображения головного мозга (чтобы исключить внутримозговую опухоль), УЗИ органов малого таза/яичек/надпочечников (для исключения секретирующих стероиды опухолей), измерение уровней хорионического гонадотропина человека (для исключения опухоли, секретирующей хорионический гонадотропин) и измерения стероидов надпочечников для исключения врожденной

гиперплазии надпочечников. Измерение концентраций LH в сыворотке с использованием теста на стимуляцию агонистом GnRH подробно описано выше.

[0138] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению должна вводиться специалистом в области здравоохранения. В некоторых случаях, как и в случае с другими лекарственными средствами, вводимыми путем подкожной инъекции, может потребоваться изменение времени от времени места инъекции. В некоторых вариантах осуществления конкретное выбранное место инъекции должно представлять собой область с достаточным количеством мягкой или рыхлой подкожной ткани, избегая областей с мускулистой или фиброзной подкожной тканью или мест, которые могут быть натерты или сдавлены (например, ремнем или поясом одежды).

[0139] Используемый здесь термин «лютеинизирующий гормон (LH)» может относиться к гонадотропному гормону, включающему гетеродимерный гликопротеин, кодируемый генами CGA и LHB, и может использоваться взаимозаменяемо с «лутрофином», «лутропином» или «стимулирующим интерстициальные клетки гормоном (ICSH) у лиц мужского пола», но без ограничения этим. LH играет жизненно важную роль в регулировании продукции тестостерона у лиц мужского пола, стимулируя клетки Лейдига в семенниках. У лиц женского пола LH отвечает за регулирование овуляции, поддержание желтого тела и секрецию эстрогенов, таких как эстрадиол, посредством стимуляции текаклеток в яичниках. Активность LH синергетична с активностью FSH. Стимуляция тестостерона и/или эстрадиола поддерживает механизм отрицательной обратной связи, подавляя выделение GnRH, что, соответственно, подавляет выделение LH. До нормального пубертатного развития концентрация LH у ребенка является, как правило, очень низкой. Однако уровни LH >5 МЕ/л у ребенка младше того возраста, который обычно ассоциируется с нормальным началом полового созревания (т.е. в возрасте 8 или 9 лет в случае лиц женского и мужского пола, соответственно), могут считаться диагностическим признаком наличия CPP у ребенка.

[0140] Используемый здесь термин «фолликулостимулирующий гормон (FSH)» может быть определен как гонадотропный гормон, включающий гетеродимерный гликопротеин, кодируемый генами CGA и FSHB. FSH стимулирует продукцию белков, связывающихся с андрогенами, которые обеспечивают начало сперматогенеза. У лиц женского пола FSH стимулирует созревание фолликулов в яичниках. Активность FSH синергетична с активностью LH. До нормального пубертатного развития концентрации FSH у ребенка является, как правило, очень низкими. Однако уровни FSH >2,5 МЕ/л у ребенка младше того возраста, который обычно ассоциируется с нормальным началом полового созревания (т.е. <10 или <9 лет в случае лиц женского и мужского пола, соответственно), могут считаться диагностическим признаком наличия CPP у ребенка.

[0141] Термин «рецепторы гонадотропинов» может включать, но без ограничения этим, «рецептор лютеинизирующего гормона (LHR)» и «рецептор фолликулостимулирующего гормона (FSHR)». Как отмечалось ранее, LHR не следует

путать с LHRHR (т.е. GnRH). LHR и FSHR кодируются геном LHCR и геном FSHR, соответственно. Последовательность LHR, FSHR или любого другого рецептора гонадотропинов полностью известна и доступна. Рецепторы гонадотропинов, такие как LHR и FSHR, представляют собой трансмембранные рецепторы, расположенные преимущественно в тканях яичников, семенников и/или матки и связаны с G-белками для передачи сигналов. Активация рецепторов гонадотропинов имеет решающее значение для стимуляции продукции и выделения половых гормонов. LHR и FSHR могут регулироваться различными гонадотропинами и/или половыми гормонами посредством механизмов, включающих, но без ограничения этим, 1) активацию, 2) десенсибилизацию, 3) супрессию и/или 4) модуляцию.

[0142] Используемый здесь термин «половые гормоны» может относиться к стероидным гормонам, которые связываются с рецепторами андрогенов или эстрогенов. Половые гормоны могут использоваться как синонимы, «половых стероидов» или «периферических половых стероидов», но без ограничения этим. Половые гормоны делятся на три основных типа: 1) прогестогены, 2) андрогены и 3) эстрогены. Прогестогены включают, но без ограничения этим, прогестерон (P4), который играет решающую роль в беременности и эмбриогенезе. Андрогены включают, но без ограничения этим, тестостерон, который действует как основной половой гормон в половом развитии мужчин. Эстрогены включают, но без ограничения этим, эстрадиол (E2), который действует как основной половой гормон при половом развитии женщин. Следует отметить, что хотя LH и FSH обычно не рассматриваются в качестве половых гормонов, могут быть случаи, когда термин «половые гормоны» может быть истолкован как подразумевающий LH и FSH. Выделение тестостерона и эстрадиола имеет решающее значение для развития и созревания вторичных половых признаков, которые возникают во время полового созревания в различных физиологических тканях, и поэтому строго регулируются. Половые гормоны имеют множество внутриклеточных связывающих рецепторов, которые помогают регулировать тканеспецифические реакции на повышения концентраций половых гормонов. Кроме того, выделение половых гормонов может иметь дополнительные активирующие или ингибирующие свойства в различных тканях в пределах гипоталамно-гипофизарно-гонадной оси. Например, как андрогены, так и эстрогены вносят вклад в механизм отрицательной обратной связи, снижая продукцию и выделение GnRH и гонадотропина в гипоталамусе и гипофизе лиц мужского и женского пола, соответственно.

[0143] В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением при введении может высвобождать начальное количество GnRH или агониста GnRH на фазе «всплеска», когда композиция с пролонгированным высвобождением подвергается частичному или полному затвердеванию в депо *in situ*. В некоторых случаях фаза «всплеска» может происходить в пределах приблизительно 6 часов или меньше после введения. В некоторых случаях фаза «всплеска» может вызвать временное повышение у ребенка максимальной концентрации после стимуляции и/или не максимальной

концентрации в сыворотке крови гонадотропинов, таких как LH или FSH, и/или половых гормонов, таких как тестостерон или эстрадиол. В других вариантах осуществления за фазой «всплеска» следует фаза «плато», на которой высвобождение GnRH или агониста GnRH поддерживается на постоянном уровне в крови. Непрерывное высвобождение GnRH или агониста GnRH из депо in situ, образовавшегося в результате введения композиции с пролонгированным высвобождением ребенку в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, обеспечивает снижение с течением времени максимальной концентрации после стимуляции и/или не максимальной концентрации в сыворотке крови ребенка гонадотропинов, таких как LH или FSH, и/или половых гормонов, таких как тестостерон или эстрадиол. Максимальная концентрация после стимуляции в сыворотке крови гонадотропинов и/или половых гормонов может быть измерена у ребенка в образце крови, полученном в пределах приблизительно 0,5 часов, приблизительно 0,75 часов, приблизительно 1,0 часа, приблизительно 1,25 часов, приблизительно 1,5 часов, приблизительно 1,75 часов, приблизительно 2,0 часов, приблизительно 2,25 часов, приблизительно 2,5 часов, приблизительно 2,75 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов или дольше от введения композиции для теста на стимуляцию, причем введение стимулирующей композиции может происходить до или в любое время после введения композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях максимальная концентрация после стимуляции гонадотропинов и/или половых гормонов в сыворотке крови может быть измерена в образце крови, полученном от ребенка в пределах всего лишь 30 минут от введения стимулирующей композиции.

[0144] Снижение максимальной концентрации после стимуляции гонадотропинов и/или половых гормонов в сыворотке крови ребенка при введении композиции с пролонгированным высвобождением приблизительно один раз в 6 месяцев (или приблизительно один раз в 24 недели) обеспечивает эффективное терапевтическое лечение CPP у указанного ребенка в течение периода времени, составляющего приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недель). Снижение уровней гонадотропинов, таких как LH или FSH, и/или половых гормонов, таких как тестостерон или эстрадиол, применимо для установления гипогонадизма у индивидуума, что с медицинской точки зрения применимо для эффективного лечения CPP у педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше. Установление гипогонадизма путем подавления гонадотропинов и/или половых гормонов способно замедлить и/или остановить развитие или развитие вторичных половых признаков, связанных с половым развитием. Вызывание гипогонадизма на период времени, составляющий приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недель) или дольше после однократной дозы, является преимущественным свойством композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению по сравнению с вариантами терапии с более коротким действием, такими как рассчитанный на 1 месяц и 3 месяца препарат LUPRON DEPOT-PED®, что приводит к улучшению соблюдения пациентом схемы лечения. С другой



стороны, меньший объем инъекционной дозы=0,375 мл и более простой и менее болезненный подкожный путь введения композиции с пролонгированным высвобождением имеют преимущество перед сходными и/или более длительными вариантами терапии, такими как TRIPTODUR® и SUPPRELIN LA®.

[0145] В некоторых вариантах осуществления мониторинг ответа на композицию с пролонгированным высвобождением при подкожном введении может осуществляться с использованием теста на стимуляцию агонистом GnRH, базальных уровней LH в сыворотке, или уровней концентрации половых стероидов в сыворотке через приблизительно 3 - приблизительно 6 месяцев после начала терапии и в дальнейшем, как считается клинически целесообразным, для подтверждения соответствующего снижения гипофизарных гонадотропинов, половых стероидов и развития вторичных половых признаков. Кроме того, в некоторых случаях рост (для расчета скорости роста) и костный возраст может оцениваться приблизительно каждые 6-12 месяцев.

[0146] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции LH в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего приблизительно <4 МЕ/л. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции LH в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего приблизительно <4 МЕ/л, через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) или дольше после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции LH в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно <4 МЕ/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей, подвергнутых лечению композицией с пролонгированным высвобождением, через приблизительно 3 месяца (или 12 недель) или дольше после введения первой дозы. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции LH в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего приблизительно <4 МЕ/л, через приблизительно 6 месяцев (или 24 недели) или дольше после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции LH в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно <4 МЕ/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%,

более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей, подвергнутых лечению композицией с пролонгированным высвобождением, через приблизительно 6 месяцев или дольше после введения первой дозы.

[0147] Однако в некоторых вариантах осуществления, если максимальная концентрация после стимуляции в сыворотке крови составляет приблизительно 4 МЕ/л или больше после введения стимулирующей композиции через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) или через приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением, то лечение ребенка с CPP с использованием композиции с пролонгированным высвобождением может быть прекращено. Случаи, когда максимальная концентрация после стимуляции в сыворотке крови составляет приблизительно 4 МЕ/л или больше через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) или через приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением, можно рассматривать как ребенка, который невосприимчив к композиции с пролонгированным высвобождением. В качестве неограничивающего примера невосприимчивость к лечению может быть индикатором возможного ошибочного диагноза CPP, и поэтому ребенок должен быть повторно оценен в отношении других более эффективных терапевтических подходов, помимо композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению.

[0148] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $\leq 2,5$  МЕ/л. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $\leq 2,5$  МЕ/л, через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $\leq 2,5$  МЕ/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей, подвергнутых лечению композицией с пролонгированным высвобождением, через приблизительно 3 месяца (или 12 недель) или дольше после введения первой дозы. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $\leq 2,5$  МЕ/л, через приблизительно 6 месяцев (или 24 недель) после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением.

В некоторых случаях введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $\leq 2,5$  МЕ/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей, подвергнутых лечению композицией с пролонгированным высвобождением, через приблизительно 6 месяцев (или 24 недели) или дольше после введения первой дозы.

{0149} В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови ребенка женского пола до уровня, составляющего приблизительно  $< 73,4$  пмоль/л (т.е. 20 пг/мл; врачи в США обычно используют представление концентрации эстрадиола в единицах изменения «пг/мл»). В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови ребенка женского пола до уровня, составляющего приблизительно  $< 73,4$  пмоль/л, через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $< 73,4$  пмоль/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей женского пола, подвергнутых лечению композицией с пролонгированным высвобождением, через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) или дольше после введения первой дозы. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови ребенка женского пола до уровня, составляющего приблизительно  $< 73,4$  пмоль/л, через приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после введения первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением. В некоторых случаях введение композиции с пролонгированным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $< 73,4$  пмоль/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей женского пола, подвергнутых лечению композицией с

продолжительным высвобождением, через приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) дольше после введения первой дозы.

[0150] В некоторых вариантах осуществления композиция с продолжительным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови ребенка мужского пола до уровня, составляющего приблизительно  $<1,0$  нмоль/л (т.е. приблизительно 28,8 нг/дл; врачи в США, как правило, используют представление концентрации тестостерона в единицах изменения «нг/дл»). В некоторых случаях композиция с продолжительным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови ребенка мужского пола до уровня, составляющего приблизительно  $<1,0$  нмоль/л, через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) после введения первой дозы композиции с продолжительным высвобождением. В некоторых случаях введение композиции с продолжительным высвобождением может снизить максимальную после стимуляции концентрацию тестостерона в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $<1,0$  нмоль/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей мужского пола, подвергнутых лечению композицией с продолжительным высвобождением, через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) или дольше после введения первой дозы. В некоторых случаях композиция с продолжительным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови ребенка мужского пола до уровня, составляющего приблизительно  $<1,0$  нмоль/л, через приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после введения первой дозы композиции с продолжительным высвобождением. В некоторых случаях введение композиции с продолжительным высвобождением может снизить максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови до уровня, составляющего приблизительно  $<1,0$  нмоль/л, у более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 55%, более чем приблизительно 60%, более чем приблизительно 65%, более чем приблизительно 70%, более чем приблизительно 75%, более чем приблизительно 80%, более чем приблизительно 85%, более чем приблизительно 90%, более чем приблизительно 95% или приблизительно 100% детей мужского пола, подвергнутых лечению композицией с продолжительным высвобождением, через приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) или дольше после введения первой дозы.

[0151] В некоторых вариантах осуществления композиция с продолжительным высвобождением может быть эффективной для лечения CPP у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, за счет ослабления развития, развития или тяжести по крайней мере одного или более вторичных половых признаков. В некоторых случаях вторичный половой признак может включать, но без ограничения этим, скорость роста

костей, костный возраст, стадию по Таннеру, рост или вес.

[0152] В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением может снизить скорость роста костей у ребенка приблизительно до 25% в течение приблизительно 12-месячного (или приблизительно 48-недельного) периода, включающего начальное введение композиции с пролонгированным высвобождением и второе введение композиции с пролонгированным высвобождением через приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после первого. Однако на снижение скорости роста костей влияет популяция пациентов, и поэтому композиция с пролонгированным высвобождением может быть способна к снижению скорости роста костей любой рассматриваемой популяции пациентов с CPP на приблизительно более чем 0%, приблизительно более чем 5%, приблизительно более чем 10%, приблизительно более чем 15%, приблизительно более чем 20%, приблизительно более чем 25%, приблизительно более чем 30%, приблизительно более чем 35%, приблизительно более чем 40%, приблизительно более чем 45% или приблизительно более чем 50%. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением может снизить среднюю скорость роста костей у ребенка до приблизительно 9 см или меньше в год через приблизительно 4 недели и до приблизительно 7 см или меньше в год после начала лечения. В других случаях композиция с пролонгированным высвобождением может снизить скорость роста ребенка через приблизительно через 3 месяца (или приблизительно 12 недель), приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) или дольше после введения по сравнению со скоростью их роста через приблизительно 1 месяц (или приблизительно 4 недели) после введения у более чем приблизительно 50% детей, подвергнутых лечению композицией с пролонгированным высвобождением.

[0153] Термин «доза» может использоваться для обозначения дозы композиции с пролонгированным высвобождением, стимулирующей композиции или того и другого, вводимой «ребенку» (педиатрическому пациенту) подкожно. В некоторых вариантах осуществления объем инъекционной дозы композиции с пролонгированным высвобождением может составлять от приблизительно 0,25 мл до приблизительно 0,5 мл на каждое введение. В некоторых случаях объем инъекционной дозы композиции с пролонгированным высвобождением может составлять приблизительно 0,375 мл на каждое введение. Меньший объем инъекционной дозы композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, который вводится подкожно, имеет преимущество перед другими одобренными и продаваемыми на рынке вариантами терапии для CPP, в которых используются гораздо большие объемы инъекций, доставляемые более сложными и более болезненными путями введения; например, в случае TRIPTODUR® используется объем дозы=2 мл, вводимый ребенку путем глубокой внутримышечной инъекции.

[0154] Используемый здесь термин «схема введения доз» может использоваться для обозначения подкожного введения по крайней мере одной дозы композиции с пролонгированным высвобождением один раз приблизительно каждые шесть месяцев

ребенку с СРР (т.е. педиатрическому пациенту 2 лет и старше с СРР) при необходимости его лечения, с необязательным введением по крайней мере одной дозы стимулирующей композиции в определенные моменты времени. В некоторых вариантах осуществления необязательная стимулирующая композиция может вводиться по крайней мере один раз перед введением композиции с пролонгированным высвобождением для измерения максимальной концентрации после стимуляции в сыворотке крови (т.е. базовой максимальной концентрацией после стимуляции) одного или более ассоциированных с СРР гормонов. В других вариантах осуществления необязательная стимулирующая композиция может вводиться по крайней мере один раз через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) - приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после введения композиции с пролонгированным высвобождением для измерения максимальной концентрации после стимуляции в сыворотке крови одного или более ассоциированных с СРР гормонов. В других вариантах осуществления необязательная стимулирующая композиция может вводиться по крайней мере один раз перед введением композиции с пролонгированным высвобождением для измерения максимальной концентрации после стимуляции в сыворотке крови (т.е. базовой максимальной концентрации после стимуляции) одного или более ассоциированных с СРР гормонов, а затем может вводиться по крайней мере один раз через приблизительно 3 месяца (или приблизительно 12 недель) - приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после введения композиции с пролонгированным высвобождением для измерения максимальной концентрации после стимуляции в сыворотке крови одного или более ассоциированных с СРР гормонов. В других вариантах осуществления схема введения доз может включать достаточные дозы композиции с пролонгированным высвобождением и достаточные дозы необязательной стимулирующей композиции для завершения одного цикла лечения продолжительностью приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели), двух циклов лечения продолжительностью приблизительно 12 месяцев (или приблизительно 48 недель), трех циклов лечения продолжительностью приблизительно 18 месяцев (или приблизительно 72 недели), четырех циклов лечения продолжительностью приблизительно 24 месяца (или приблизительно 96 недель) или более, если это необходимо для эффективного лечения педиатрического пациента с СРР, нуждающегося в этом. Например, в качестве неограничивающего примера, 6, 12, 18 и 24-месячная схема введения доз может включать 1, 2, 3 или 4 дозы композиции с пролонгированным высвобождением, соответственно, вместе с достаточными дозами стимулирующей композиции, необходимыми для эффективного мониторинга эффективности композиции с пролонгированным высвобождением.

[0155] В некоторых вариантах осуществления максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка может быть снижена или подавлена до препубертатного уровня, составляющего приблизительно  $<4$  МЕ/л, на протяжении периода времени, составляющего приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) или дольше за счет проведения одной или более схем введения доз, включающих

одну или более доз композиции с пролонгированным высвобождением, причем одна или более доз необязательной стимулирующей композиции включены в схему введения доз для подтверждения первоначального диагноза СРР и/или для мониторинга лечения ребенка композицией с пролонгированным высвобождением. В качестве неограничивающего примера, в некоторых случаях, схема введения доз, применимая для эффективного лечения СРР у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, путем снижения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня, составляющего приблизительно  $<4$  МЕ/л, может включать начальную дозу композиции с пролонгированным высвобождением, за которой следует одна или более последующих доз композиции с пролонгированным высвобождением, вводимых один раз приблизительно каждые 6 месяцев (или приблизительно 24 недели) после предшествующей дозы до тех пор, пока ребенок не перестанет дольше нуждаться в эффективном лечении СРР. Мониторинг эффективности композиции с пролонгированным высвобождением при эффективном лечении ребенка с СРР может осуществляться путем измерения максимального уровня концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка в ответ на введение одной или более доз стимулирующей композиции через период времени от приблизительно 3 месяцев (или приблизительно 12 недель) до приблизительно 6 месяцев (или приблизительно 24 недель) после введения каждой продолжающейся вводимой дозы композиции с пролонгированным высвобождением.

#### **Содержащий композицию с пролонгированным высвобождением и стимулирующую композицию набор**

[0156] В дополнении к способу применения композиции с пролонгированным высвобождением и стимулирующей композиции для эффективного лечения педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше с СРР, в настоящем изобретении раскрывается набор, содержащий по крайней мере одну дозу композиции с пролонгированным высвобождением, по крайней мере одну дозу стимулирующей композиции и инструкции по его применению врачом или другим медицинским работником при лечении указанных педиатрических пациентов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит по крайней мере одну дозу композиции с пролонгированным высвобождением в одной или более стерильных предварительно заполненных, предварительно упакованных системах из одного или двух шприцов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит по крайней мере одну дозу стимулирующей композиции в одном или более стерильных предварительно заполненных, предварительно упакованных шприцах или флаконах. В некоторых вариантах осуществления набор может, кроме того, содержать, но без ограничения этим, дополнительные иглы, шприцы, флаконы, спиртовые тампоны, флаконы для сбора образцов крови, жгуты, бинты/повязки и/или этикетки в достаточных количествах, необходимых для применения врачом или другими медицинскими работниками при лечении ребенка с СРР. В некоторых случаях используемые в наборе иглы могут быть

безопасными.

[0157] В некоторых вариантах осуществления набор может содержать композицию с пролонгированным высвобождением в по крайней мере одной системе из одного шприца, которая может представлять собой шприц с одним отделением, шприц с двумя отделениями или другой тип шприца для смешивания. В некоторых вариантах осуществления система из одного шприца может быть предварительно заполнена эффективным количеством биосовместимого органического растворителя, лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента или соли и биоразлагаемого полимера для получения композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, как здесь описано. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать эффективное количество NMP для получения композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, как здесь описано. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать приблизительно 165 мг NMP для получения композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, как здесь описано. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать эффективное количество лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента или соли для получения композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, как здесь описано. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать приблизительно 45 мг ацетата лейпролида. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать такое количество фармацевтически приемлемой соли лейпролида, которое дает 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать эффективное количество биоразлагаемого полимера, включающего сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу, для получения композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, как здесь описано. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать приблизительно 165 мг биоразлагаемого полимера, включающего сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. В некоторых случаях одиночный шприц набора может содержать эффективное количество биоразлагаемого полимера, включающего сегменты полимеров, выбираемые из сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает



концевую гидроксильную группу, для получения композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, как здесь описано.

[0158] В некоторых вариантах осуществления набор может содержать композицию с пролонгированным высвобождением в по крайней мере одной системе из двух шприцев. В некоторых вариантах осуществления система из двух шприцев включает первый и второй шприц, которые могут быть соединены между собой через соединитель типа скользящего наконечника или люэровского замка, причем соединение образует перепускной канал, по которому текучая жидкость может перемещаться из первого шприца во второй шприц или наоборот.

[0159] В некоторых вариантах осуществления первый шприц системы из двух шприцев набора может быть предварительно заполнен эффективными количествами биосовместимого органического растворителя и биоразлагаемого полимера по настоящему изобретению, причем биоразлагаемый полимер растворен в биосовместимом органическом растворителе для получения композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, как здесь описано. В некоторых случаях первый шприц системы из двух шприцев набора может содержать эффективное количество NMP, необходимое для растворения заданного количества биоразлагаемого полимера. В некоторых случаях первый шприц системы из двух шприцев набора может содержать приблизительно 165 мг NMP. В некоторых случаях первый шприц системы из двух шприцев набора может содержать эффективное количество биоразлагаемого полимера, включающего сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. В некоторых случаях первый шприц системы из двух шприцев набора может содержать приблизительно 165 мг биоразлагаемого полимера, включающего сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу. В некоторых случаях второй шприц системы из двух шприцев набора может содержать эффективное количество ацетата лейпролида, причем лейпролид или его фармацевтически приемлемый эквивалент или соль может быть высушенным лиофилизированным порошком. В некоторых случаях второй шприц системы из двух шприцев набора может содержать приблизительно 45 мг ацетата лейпролида, причем ацетат лейпролида может быть высушенным лиофилизированным порошком.

[0160] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащаяся в системе из двух шприцев набора, может быть приготовлена врачом или другим медицинским работником перед введением педиатрическому пациенту (ребенку) в возрасте 2 лет или старше с СРР, нуждающемуся в лечении. В некоторых случаях композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащаяся в системе из двух шприцев набора, может быть приготовлена врачом или другим медицинским работником в пределах 30 минут до введения педиатрическому пациенту в возрасте 2 лет или старше с СРР, нуждающемуся в лечении.

[0161] В некоторых вариантах осуществления композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению, содержащаяся в системе из двух шприцев набора, может быть приготовлена врачом или другим медицинским работником путем соединения первого шприца со вторым шприцем и непрерывного пропускания смеси биосовместимого органического растворителя с биоразлагаемым полимером, содержащимся внутри первого шприца, вперед и назад во второй шприц для ресуспендирования лейпролида или его фармацевтически приемлемого эквивалента или соли. В некоторых случаях равномерное ресуспендирование лейпролида, или его фармацевтически приемлемого эквивалента или соли, в смеси биосовместимого органического растворителя с биоразлагаемым полимером может быть достигнуто путем непрерывного пропускания вперед и назад содержимого между первым и вторым шприцем в течение приблизительно по крайней мере 30 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 35 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 40 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 45 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 50 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 55 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 60 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 65 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 70 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 75 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 80 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 85 секунд, в течение приблизительно по крайней мере 90 секунд или дольше для обеспечения полного ресуспендирования. Следует понимать, что ни один из проиллюстрированных примеров, как подразумевается, не охватывает все возможные варианты, в которых композиция с пролонгированным высвобождением может быть приготовлена и/или упакована в набор.

[0162] В некоторых вариантах осуществления набор может содержать по крайней мере одну дозу стимулирующей композиции в одном или более стерильных предварительно заполненных, предварительно упакованных шприцах или флаконах. В некоторых случаях набор может содержать один или более шприцев и/или флаконов с эффективным количеством GnRH или агониста GnRH для получения композиции с пролонгированным высвобождением, причем GnRH или агонист GnRH может присутствовать в виде высушенного лиофилизированного порошка или в виде жидкой повторно полученной суспензии или раствора в любом подходящем буфере (т.е. воде,

подходящей для инъекций). В некоторых вариантах осуществления соответствующий буфер может содержать, кроме того, по крайней мере один консервант и по крайней мере один агент для регулирования тоничности. В некоторых случаях консервант может включать, но без ограничения этим, бензиловый спирт. В других случаях агент для регулирования тоничности может представлять собой, но без ограничения этим, NaCl.

[0163] В некоторых случаях набор может содержать один или более шприцев и/или флаконов с достаточным количеством GnRH или агониста GnRH для по крайней мере одной или более доз. Например, в качестве неограничивающего примера набор может содержать по крайней мере один флакон, содержащий эффективное количество GnRH или агониста GnRH, которое может быть ресуспендировано в качестве однократной дозы врачом или другим медицинским работником для применения в качестве стимулирующей композиции. В таком примере набор содержит, кроме того, по крайней мере один второй шприц и/или флакон, содержащий эффективное количество буфера, если это необходимо. Так же, в качестве дополнительного неограничивающего примера, набор может содержать по крайней мере один флакон, содержащий эффективное количество GnRH или агониста GnRH, которое может быть ресуспендировано в качестве многократных доз врачом или другим медицинским работником для применения в качестве стимулирующей композиции. В таком примере набор содержит, кроме того, по крайней мере один второй шприц и/или флакон, содержащий эффективное количество буфера, если это необходимо. В качестве альтернативы, в качестве еще одного неограничивающего примера, набор может содержать один или более шприцев и/или флаконов, уже предварительно заполненных по крайней мере одним или более количеством однократной или многократной дозы GnRH или агониста GnRH, ресуспендированным в подходящем количестве буфера, если это необходимо. В качестве неограничивающего иллюстративного примера набор может содержать флакон, содержащий стерильный, предназначено для многократной дозы раствор ацетата лейпролида. В этом примере флакон с многократной дозой может содержать раствор приблизительно 14 мг ацетата лейпролида, ресуспендированного в приблизительно 2,8 мл подходящего буфера. Приблизительно 0,2 мл этого раствора с концентрацией 5 мг/мл может использоваться на инъекцию (т.е. 1000 мкг ацетата лейпролида используется на общую дозу стимулирующей композиции), давая, таким образом, приблизительно до 14 доз. В некоторых вариантах осуществления соответствующий используемый буфер может содержать, кроме того, некоторое количество по крайней мере одного консерванта и некоторое количество по крайней мере одного агента для регулирования тоничности. В некоторых случаях консервант может включать, но без ограничения этим, бензиловый спирт. В других случаях агент для регулирования тоничности может представлять собой, но без ограничения этим, NaCl. В качестве неограничивающего примера набор может содержать флакон с подходящим буфером для использования при приготовлении раствора ацетата лейпролида с концентрацией 5 мг/мл, причем соответствующий буфер содержит приблизительно 9 мг/мл бензинового спирта для использования в качестве консерванта и приблизительно

6,3 мг/мл NaCl для сохранения тоничности раствора. Следует понимать, что ни один из проиллюстрированных примеров, как подразумевается, не охватывает все возможные варианты, в которых стимулирующая композиция может быть приготовлена и/или упакована в набор.

[0164] В некоторых случаях набор может содержать достаточные дозы стимулирующей композиции, необходимые для любой желаемой схемы введения доз, причем по крайней мере одна или более стимулирующих композиций используются на каждую дозу композиции с пролонгированным высвобождением, содержащейся в наборе, причем композиция с пролонгированным высвобождением может содержаться в системе из одного или двух шприцов. Например, в качестве неограничивающего примера, набор для 6-месячной (или приблизительно 24-недельной) схемы введения для схемы может содержать 1, 2, 3 или более доз стимулирующей композиции наряду с одной дозой композиции с пролонгированным высвобождением. Так же, набор для 12-месячной (или приблизительно 48-недельной) схемы введения доз может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более доз стимулирующей композиции наряду с двумя дозами композиции с пролонгированным высвобождением. Аналогично, набор для 18-месячной (или приблизительно 72 недельной) схемы введения доз может включать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более доз стимулирующей композиции наряду с тремя дозами композиции с пролонгированным высвобождением. Наконец, набор для 24-месячной (или приблизительно 96-недельной) схемы введения доз может включать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более доз стимулирующей композиции наряду с четырьмя дозами композиции с пролонгированным высвобождением.

[0165] В некоторых случаях предварительно заполненный стерильный контейнер и/или шприцы могут содержать несколько доз стимулирующей композиции. Например, стерильный контейнер, содержащий 3 дозы высушенного лиофилизированного порошка ацетата лейпролида, может содержаться в наборе для 6-месячной (или приблизительно 12 недельной) схемы введения доз, состоящей из введений ребенку стимулирующей композиции вначале, через 3 месяца (или приблизительно 12 недель) и через 6 месяцев (или приблизительно 24 недель). В таком примере высушенный лиофилизированный ацетат лейпролида может быть ресуспендирован в виде жидкого раствора, содержащего 3 дозы для 3 отдельных инъекций, причем контейнер и его содержимое хранятся надлежащим образом до тех пор, пока они не потребуются для каждого последующего введения. Альтернативно, в другом примере набор для 6-месячной схемы введения доз может состоять из 3 отдельных стерильных контейнеров или шприцев, каждый из которых отдельно заполнен одной дозой стимулирующей композиции, готовой к введению. Следует понимать, что ни один из проиллюстрированных примеров, как подразумевается, не охватывает все возможные варианты, в которых стимулирующая композиция может быть приготовлена и/или упакована в набор.

[0166] Все публикации, патенты и патентные документы включены сюда посредством ссылки, как если бы они были включены посредством ссылки по

отдельности. Теперь настоящее изобретение будет проиллюстрировано с помощью следующих неограничивающих примеров.

### **ПРИМЕРЫ**

#### **Пример 1 - Общая методика получения биоразлагаемого полимера**

[0167] В сосуд для полимеризации из нержавеющей стали с рубашкой добавляют соответствующие количества лактида и гликолида, и содержимое сосуда помещают в атмосферу азота. Температуру сосуда повышают до плавления реагентов. Затем добавляют соответствующее количество алкандиола с последующим добавлением катализатора на основе октаноата олова (II). Затем сосуд нагревают до приблизительно 135-145°C в атмосфере азота в течение приблизительно 3-4 часов при постоянном перемешивании. Затем для удаления не прореагировавших мономеров в виде лактида и гликолида из сосуда откачивают воздух, и мономеры отгоняют под вакуумом из полимеризационной смеси. Затем горячий расплав экструдировывают в охлаждающие емкости. После охлаждения твердую массу измельчают при низкой температуре до мелкого порошка и сушат.

#### **Пример 2 - Приготовление и введение содержащей ацетат лейпролида композиции с пролонгированным высвобождением**

[0168] Композицию с пролонгированным высвобождением для применения в виде подкожного депо *in situ* у педиатрического пациента в возрасте 2 лет или старше для применения в качестве эффективного лечения СРР готовили, используя биоразлагаемый полимер, полученный в примере 1. Компоненты композиции с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению подробно описаны в таблице 1 ниже:

Таблица 1: Восстановленный (ресуспендированный) лекарственный продукт, включающий композицию с пролонгированным высвобождением.

Восстановленный лекарственный продукт	Поставляемый ацетат лейпролида	45 мг
	Приблизительный эквивалент в свободном основании лейпролида	42 мг
	Поставляемый полимер PLG	165 мг
	Поставляемый NMP	165 мг
	Приблизительный вес вводимого препарата	375 мг
	Приблизительный объем инъекции	0,375 мл

[0169] Композиция с пролонгированным высвобождением состоит из 165 мг сегментов сополимера D, L-лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), растворенных в 165 мг органического растворителя NMP. Биоразлагаемый полимер подвергается полимеризации с использованием 1,6-гександиольного ядра, и поэтому он содержит гидроксильные концевые группы на своих дистальных концах и по существу не содержит титруемые карбоксильные группы. Биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу от 20 кДа до 26 кДа. Впоследствии эту жидкую полимерную смесь

помещали в первый стерильный шприц и облучали. Во второй стерильный шприц помещали 45 мг лиофилизированного порошка ацетата лейпролида, что составляет приблизительно 42 мг лейпролида в виде свободного основания.

[0170] За 30 минут до подкожной инъекции первому и второму шприцам давали нагреться до комнатной температуры, а затем собирали через соединитель типа люэровского замка в соединенное между собой устройство из 2 шприцев. Жидкая полимерная смесь из первого шприца затем пропусклась назад и вперед во второй шприц в течение по крайней мере 45 секунд при комнатной температуре врачом или другим медицинским работником до тех пор, пока весь порошок ацетата лейпролида не ресуспендировался в однородную суспензию. Конечный объем приготовленной смеси составлял 0,375 мл с достаточной текучестью, чтобы ее можно было пропустить через иглу шприца 5/8 дюйма 18 калибра в виде текучей композиции с пролонгированным высвобождением. В пределах  $\leq 30$  минут от смешивания жидкого полимера с порошком ацетата лейпролида приготовленную дозу вводили подкожно ребенку, у которого ранее было диагностировано СРР.

### **Пример 3-12-месячное клиническое исследование лечения детей с СРР**

[0171] Адаптивный план открытого исследования с проведением во множестве центров и с использованием одной группы был осуществлен для оценки эффективности и безопасности композиции с пролонгированным высвобождением, описанной в примере 2, при лечении педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше с СРР. 114 детям мужского и женского пола с подозрением на СРР, которые еще не подвергались терапиям на основе агонистов GnRH, делали подкожную инъекцию стимулирующей композиции, состоящей из раствора ацетата лейпролида, в общей дозе, составляющей или 20 мкг/кг, или 500 мкг/кг, в зависимости от решения врача, для подтверждения первоначального диагноза СРР. Из 114 субъектов, включенных в исследование и прошедших скрининг, 50 детей не получили никаких доз композиции с пролонгированным высвобождением, поскольку они не соответствовали дополнительным критериям скрининга, помимо подтвержденного диагноза СРР, и поэтому были исключены из настоящего клинического исследования. Средний возраст на момент начала лечения составлял 7,5 лет (диапазон 4-9 лет). Дополнительные клинические маркеры для положительного диагноза СРР включали обладание детьми статуса - стадии 2 или 3 по Таннеру (т.е. развитие груди у лиц женского пола или объем яичек  $\geq 4$  мл у лиц мужского пола, соответственно) и/или разницу между костным возрастом и хронологическим возрастом  $\geq 1$  года. Кроме того, также измеряли и оценивали рост и вес.

[0172] Затем все 64 субъекта вступали в 12-месячную схему введения доз, состоящую из 2 доз композиции с пролонгированным высвобождением, описанной в примере 2. После подтверждения диагноза СРР с помощью композиции для теста на стимуляцию, описанной выше, детям подкожно инъецировали первую дозу композиции с пролонгированным высвобождением. Предпочтительные места инъекции включали любую область подкожной ткани без чрезмерной пигментации, узелков, повреждений или

волос, например живот или верхняя часть ягодичек ребенка. Были приняты меры предосторожности во избежание использования ранее использовавшихся мест инъекций. 64 ребенка подвергали лечению с использованием по крайней мере одной дозы композиции с пролонгированным высвобождением. Через приблизительно 6 месяцев после первой инъекционной дозы композиции с пролонгированным высвобождением вторую равную дозу вводили 60 субъектам (четыре субъекта получили только первую дозу). Важно отметить, что ни одна из доз композиции с пролонгированным высвобождением не изменялась в какое-либо время. Все дети, независимо от пола, возраста, размера, этнической принадлежности, продолжительности лечения или тяжести диагноза CPP, получали одинаковую дозу.

[0173] Через 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения с использованием первой дозы композиции с пролонгированным высвобождением детей оценивали на эффективность лечения, его безопасность и фармакокинетику. Из 64 субъектов исследования 4 преждевременно прекратили лечения, т.е. были прекращены все последующие введения или композиций с пролонгированным высвобождением для лечения, и/или стимулирующих композиций для мониторинга указанного лечения. Из оставшихся 60 субъектов 58 были лицами женского пола, и 2 - лицами мужского пола. Все оставшиеся 60 детей с CPP не подвергались предыдущему лечению от CPP агонистами GnRH, и получили две дозы композиции с пролонгированным высвобождением и наблюдались в течение 12 месяцев. Средний возраст на момент начала лечения составлял 7,5 лет (диапазон 4-9 лет).

[0174] Фармакокинетика композиции с пролонгированным высвобождением показала начальный всплеск высвобождения ацетата лейпролида с максимумом через 4 часа после начальной инъекционной дозы с  $C_{max}=215,7$  нг/мл без явного всплеска при каких-либо впоследствии вводимых дозах. За начальной фазой «всплеска» следовала фаза «плато» высвобождения ацетата лейпролида в диапазоне от 0,18 нг/мл до 0,63 нг/мл в период от 4 до 48 недель со средним значением=0,37 нг/мл. Дополнительные фармакокинетические результаты представлены в таблице 2 ниже:

Таблица 2: Средние фармакокинетические параметры для лейпролида у субъектов с CPP

Композиция с пролонгированным высвобождением		Фаза «всплеска» (0-6 ч)			Фаза «плато» (4-48 недель)
Путь	Доза	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (ч)	AUC (нг•ч/мл)	AUC (нг•ч/мл)
SC	45 мг	215,7	3,7	953,7	9592,5

[0175] Уже через 3 месяца после ввода начальной дозы композиция с пролонгированным высвобождением была эффективной в снижение различных ассоциированных с CPP гормонов. Первая доза композиции с пролонгированным высвобождением поддерживала снижение этих ассоциированных с CPP гормонов,

продолжавшееся до 6 месяцев. Через 6 месяцев после начала лечения подкожно вводили вторую дозу композиции с пролонгированным высвобождением, и она была способна к продолжению подавления ассоциированных с CPP гормонов. Кроме того, как первая, так и вторая дозы были эффективны в замедлении скорости роста костей. Эффективность композиции с пролонгированным высвобождением в подавлении гонадотропинов, половых гормонов и скорости роста у детей с ССР показана в таблице 3 и таблице 4 ниже, что определено с помощью иммуноанализа и/или масс-спектрометрии высокой чувствительности (ЖХ-МС/МС):

Таблица 3: Эффективность композиции с пролонгированным высвобождением, 45 мг у детей с CPP

Конечная точка	% (n/N) детей, достигающих конечных точек.			
	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 9	Месяц 12
Уровни LH <4 МЕ/л <sup>1</sup>	84,7 (50/59)	88,1 (52/59) <sup>2</sup>	84,7 (50/59)	84,7 (50/59)
Уровни эстрадиола <73,4 пмоль/л (<20 пг/мл)	98,2 (56/57)	98,2 (56/57)	98,2 (56/57)	96,5 (55/57)
Уровни тестостерона <1 нмоль/л (<28,4 нг/дл)	100,0 (2/2)	100,0 (2/2)	100,0 (2/2)	50,0 (1/2)
Уровни FSH <2,5 МЕ/л	62,7 (37/59)	69,5 (41/59)	44,1 (26/59)	54,2 (32/59)
Снижение скорости роста с недели 4	55,0 (33/60)	52,5 (31/59)	52,5 (31/59)	51,7 (31/60)

<sup>1</sup>После стимуляция агонистом GnRH

<sup>2</sup>Первичная конечная точка эффективности

[0176] Подавление гонадотропина и гормонов половых желез (после тестов на стимуляцию агонистом GnRH) и скорость роста во время исследования от момента скрининга до конца исследования показаны в таблице 4.

Таблица 4: Средние значения ключевых конечных точек в зависимости от времени для композиции с пролонгированным высвобождением, 45 мг у детей с CPP

Конечная точка	Момент скрининга	Среднее значение ± SD			
		Месяц 3	Месяц 6	Месяц 9	Месяц 12
Уровни LH (МЕ/л) <sup>1</sup>	23,91 ± 24,56	3,11 ± 5,96	2,22 ± 2,05	2,26 ± 1,78	3,07 ± 6,17
Уровни эстрадиола <sup>1</sup> (пг/мл)	26,01 ± 22,89	10,8 ± 4,51	10,4 ± 1,60	10,4 ± 1,57	10,7 ± 2,63



	Среднее значение $\pm$ SD				
<b>Конечная точка</b>	<b>Момент скрининга</b>	<b>Месяц 3</b>	<b>Месяц 6</b>	<b>Месяц 9</b>	<b>Месяц 12</b>
Уровни тестостерона <sup>1</sup> (нг/дл)	112,48 $\pm$ 69,34	15,86 $\pm$ 6,12	15,86 $\pm$ 6,12	11,54 $\pm$ 0,00	27,40 $\pm$ 22,43
Уровни FSH (МЕ/л) <sup>1</sup>	11,04 $\pm$ 8,09	2,78 $\pm$ 2,27	2,25 $\pm$ 1,62	3,05 $\pm$ 2,03	3,08 $\pm$ 2,27
Скорость роста (см/год)	8,54 $\pm$ 13,09 <sup>2</sup>	8,33 $\pm$ 4,82	6,92 $\pm$ 3,12	6,48 $\pm$ 2,27	6,29 $\pm$ 1,97

<sup>1</sup> После стимуляции агонистом GnRH

<sup>2</sup> Рассчитанная на неделе 4

[0177] Результаты показали, что у детей с CPP композиция с пролонгированным высвобождением снижала уровни гонадотропинов после стимуляции и базальные уровни гонадотропинов до препубертатных уровней. Композиция с пролонгированным высвобождением была эффективна в снижении максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови до  $<4$  МЕ/л у 88,1% субъектов исследования к месяцу 6. Почти все субъекты достигли снижения концентрации эстрадиола или тестостерона до препубертатных уровней при оценке через 6 месяцев. Снижение сохранялось на протяжении всего исследования, за исключением 2 субъектов (1 лица мужского пола и 1 лица женского пола) при оценке через 12 месяцев (смотрите таблицу 3).

[0178] Кроме того, более половины всех субъектов исследования продемонстрировали остановку или реверсию развития клинических признаков полового созревания с уменьшением скорости роста костей и костного возраста. Средняя скорость роста упала на приблизительно 25%, с 8,54 см/год на неделе 4 до 6,29 см/год в конце лечения. В течение 6 месяцев после первой дозы, между неделями 4 и неделями 24, средняя скорость роста снизилась на приблизительно 19% до средней скорости роста, составляющей 6,92 см/год. В течение 6 месяцев после второй дозы, между неделями 24 и неделями 48, средняя скорость роста составляла 5,79 см/год (SD=2,213), что на приблизительно 32% меньше базового уровня. Среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту на момент измерения уменьшилось на 4,9% от базового уровня к концу лечения.

[0179] Семь субъектов женского пола не соответствовали первичным критериям эффективности для ЛН  $<4$  МЕ/л через 6 месяцев. У четырех из семи субъектов уровень ЛН через 6 месяцев составлял от 4,2 до 4,8 МЕ/л. У остальных трех субъектов уровни ЛН были  $>5$  МЕ/л. Однако эстрадиол был снижен до препубертатного уровня у всех семи субъектов при каждой оценке.

[0180] В дополнение к эффективному снижению уровней ассоциированных с СРР гормонов композиция с пролонгированным высвобождением эффективно замедляла или вызывала реверсию вторичных половых признаков у детей с СРР, что видно по изменениям их статуса - стадии по Таннеру. По сравнению с базовым уровнем, у лиц мужского пола произошел переход со стадии 3 по Таннеру на стадию 2 по Таннеру после 12 месяцев лечения, что касается развития наружных половых органов. Через 12 месяцев приблизительно 55% лиц женского пола продемонстрировали по крайней мере один или более сдвигов в сторону понижения оценки стадии по Таннеру, что касается развития груди. Как в случае мальчиков, так и в случае девочек, у приблизительно 80% субъектов исследования не наблюдалось изменений статуса - стадии по Таннеру, что касается роста лобковых волос, после 12 месяцев лечения. Из оставшихся, 1/3 продемонстрировала снижение статуса, в то время как другие 2/3 продемонстрировали повышение, при этом как снижение, так и повышение являлись сдвигами только на одну стадию.

[0181] Хотя различные варианты осуществления настоящего изобретения были подробно описаны, очевидно, что специалистам в данной области техники будут приходить на ум модификации и адаптации этих вариантов осуществления. Однако следует четко понимать, что такие модификации и адаптации находятся в пределах объема настоящего изобретения, изложенного в следующей формуле изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция с пролонгированным высвобождением, содержащая:

a. органический растворитель,

b. лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и

c. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера, состоящего из лактида и гликолида (PLG) в весовом соотношении 85:15, сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинаций, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу;

для применения при лечении преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, причем

композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной инъекции каждые шесть месяцев;

количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением;

при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется (рассеивается) и образуется твердое депо *in situ*; и

композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации (уровня концентрации в период, предшествующий периоду половой зрелости), составляющего <4 МЕ/л при введении каждые шесть месяцев.

2. Продукт, включающий:

a. композицию с пролонгированным высвобождением, содержащую:

i. органический растворитель,

ii. лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и

iii. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу; и

b. стимулирующую композицию, содержащую GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль;

для применения при лечении преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, причем

композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной

инъекции каждые шесть месяцев, а стимулирующая композиция составлена для инъекции через три-шесть месяцев после инъекции композиции с пролонгированным высвобождением;

количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением;

при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*;

композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего  $<4$  МЕ/л, при введении каждые шесть месяцев; и

стимулирующая композиция поддерживает снижение концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего  $<4$  МЕ/л.

3. Композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1 или продукт по п. 2, в которой(ом) количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг.

4. Композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1 или продукт по п. 2, в которой(ом) лейпролид, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой ацетат лейпролида, и количество ацетата лейпролида в композиции с пролонгированным высвобождением составляет приблизительно 45 мг.

5. Композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1 или продукт по п. 2, в которой(ом) количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением выбирают из: от приблизительно 40 мг до приблизительно 45 мг эквивалента в свободном основании лейпролида и приблизительно 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида.

6. Продукт по любому из п.п. 2-5, в котором стимулирующая композиция содержит по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина.

7. Продукт по любому из п.п. 2-5, в котором стимулирующая композиция включает раствор GnRH, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы, составляющей приблизительно 2,5 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

8. Продукт по любому из п.п. 2-5, в котором стимулирующая композиция включает раствор ацетата лейпролида, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса тела и общей дозы от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг.

9. Продукт по любому из п.п. 2-5, в котором стимулирующая композиция включает раствор ацетата нафарелина, приготовленный для подкожного введения в дозе,

выбираемой из: дозы, составляющей приблизительно 1 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

10. Продукт по любому из п.п. 2-5, в котором стимулирующая композиция включает раствор бусерелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

11. Продукт по любому из п.п. 2-5, в котором стимулирующая композиция включает раствор ацетата трипторелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

12. Композиция с пролонгированным высвобождением по любому из п.п. 1-5 или продукт по любому из п.п. 2-11, в случае которой(ого) композиция с пролонгированным высвобождением:

снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до концентрации, составляющей  $\leq 2,5$  МЕ/л;

снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови лица женского пола до концентрации, составляющей  $< 73,4$  пмоль/л ( $< 20$  пг/мл);  
и/или

снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови лица мужского пола до концентрации, составляющей  $< 1$  нмоль/л ( $< 28,8$  нг/дл).

13. Композиция с пролонгированным высвобождением по любому из п.п. 1-5 и 12 или продукт по любому из п.п. 2-12, в случае которой(ого) композиция с пролонгированным высвобождением содержит:

а. приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP);

б. приблизительно 45 мг ацетата лейпролида и

с. приблизительно 165 мг сегментов сополимера DL-лактида (приблизительно 85%) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG).

14. Композиция с пролонгированным высвобождением по любому из п.п. 1-5, 12 и 13 или продукт по любому из п.п. 2-13, в случае которой(ого) биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу, выбираемую из 15 кДа - 45 кДа и 20 кДа - 26 кДа.

15. Композиция с пролонгированным высвобождением по любому из п.п. 1-5 и 12-14 или продукт по любому из п.п. 2-14, в случае которой(ого) биоразлагаемый полимер включает полимер формулы:



где Ra представляет собой бирадикал в ряду алканов, содержащий от приблизительно 4 до приблизительно 8 атомов углерода, и является остатком алкандиола,  
и

где каждый P независимо представляет собой сегмент полимера и/или сополимера.

16. Композиция с пролонгированным высвобождением по любому из п.п. 1-5 и 12-15 или продукт по любому из п.п. 2-15, в случае которой(ого) композиция с пролонгированным высвобождением:

снижает среднюю скорость роста костей на приблизительно 25% в течение приблизительно двенадцатимесячного периода лечения; и/или

уменьшает среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту на момент измерения на приблизительно 5% в конце лечения (через приблизительно двенадцать месяцев).

17. Композиция с пролонгированным высвобождением по любому из п.п. 1-5 и 12-16 или продукт по любому из п.п. 2-16, в случае которой(ого) композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, выбираемый из приблизительно 0,375 мл или приблизительно 0,5 мл или меньше.

18. Применение композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей:

- a. органический растворитель,
- b. лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и
- c. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинаций, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу;

при производстве лекарственного средства для лечения преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, причем

композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной инъекции каждые шесть месяцев;

количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением;

при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*; и

композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л, при введении каждые шесть месяцев.

19. Применение продукта, включающего:

- a. композицию с пролонгированным высвобождением, содержащую:
  - i. органический растворитель,
  - ii. лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, и
  - iii. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации,

причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу; и

в. стимулирующую композицию, содержащую GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль;

при производстве лекарственного средства для лечения преждевременного полового созревания центрального генеза у ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, причем

композиция с пролонгированным высвобождением составлена для подкожной инъекции каждые шесть месяцев, а стимулирующая композиция составлена для инъекции через три-шесть месяцев после инъекции композиции с пролонгированным высвобождением;

количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях композиции с пролонгированным высвобождением;

при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*;

композиция с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л, при введении каждые шесть месяцев; и

стимулирующая композиция поддерживает снижение концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л.

20. Применение по п. 18 или 19, в случае которого количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг.

21. Применение по п. 18 или 19, в случае которого лейпролид, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой ацетат лейпролида, и количество ацетата лейпролида в композиции с пролонгированным высвобождением составляет приблизительно 45 мг.

22. Применение по п. 18 или 19, в случае которого количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением выбирают из: от приблизительно 40 мг до приблизительно 45 мг эквивалента в свободном основании лейпролида и приблизительно 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида.

23. Применение по п. 19, в случае которого стимулирующая композиция содержит по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина.

24. Применение по п. 19, в случае которого стимулирующая композиция включает раствор GnRH и приготовлена для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы,

составляющей приблизительно 2,5 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

25. Применение по п. 19, в случае которого стимулирующая композиция включает раствор ацетата лейпролида, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса тела и общей дозы от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг.

26. Применение по п. 19, в случае которого стимулирующая композиция включает раствор ацетата нафарелина, приготовленный для подкожного введения в дозе, выбираемой из: дозы, составляющей приблизительно 1 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

27. Применение по п. 19, в случае которого стимулирующая композиция включает раствор бусерелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

28. Применение по п. 19, в случае которого стимулирующая композиция включает раствор ацетата трипторелина, приготовленный для подкожного введения в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

29. Применение по любому из п.п. 18-28, в случае которого композиция с пролонгированным высвобождением:

снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до концентрации, составляющей  $\leq 2,5$  МЕ/л;

снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови лица женского пола до концентрации, составляющей  $< 73,4$  пмоль/л ( $< 20$  пг/мл); и/или

снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови лица мужского пола до концентрации, составляющей  $< 1$  нмоль/л ( $< 28,8$  нг/дл).

30. Применение по любому из п.п. 18-29, в случае которого композиция с пролонгированным высвобождением содержит:

а. приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP);

б. приблизительно 45 мг ацетата лейпролида и

с. приблизительно 165 мг сегментов сополимера DL-лактида (приблизительно 85) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG).

31. Применение по любому из п.п. 18-30, в случае которого биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу, выбираемую из 15 кДа - 45 кДа и 20 кДа - 26 кДа.

32. Применение по любому из п.п. 18-31, в случае которого биоразлагаемый полимер включает полимер формулы:



где Ra представляет собой бирадикал в ряду алканов, содержащий от приблизительно 4 до приблизительно 8 атомов углерода, и является остатком алкандиола, и



где каждый Р независимо представляет собой сегмент полимера и/или сополимера.

33. Применение по любому из п.п. 18-32, в случае которого композиция с пролонгированным высвобождением:

снижает среднюю скорость роста костей на приблизительно 25% в течение приблизительно двенадцатимесячного периода лечения и/или

уменьшает среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту на момент измерения на приблизительно 5% в конце лечения (через приблизительно двенадцать месяцев).

34. Применение по любому из п.п. 18-33, в случае которого композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, выбираемой из приблизительно 0,375 мл и приблизительно 0,5 мл или меньше.

35. Способ лечения ребенка с преждевременным половым созреванием центрального генеза (СРР), при этом способ включает осуществление подкожной инъекции ребенку в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, у которого есть СРР, один раз в приблизительно шесть месяцев, композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей:

а. органический растворитель,

б. лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в указанной композиции не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях указанной композиции; и

с. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу;

причем при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*; и

причем композиция с пролонгированным высвобождением, при введении один раз в приблизительно шесть месяцев, снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л.

36. Способ лечения ребенка с СРР, при этом способ включает стадии:

а. осуществления подкожной инъекции ребенку в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, у которого есть СРР, композиции с пролонгированным высвобождением, содержащей:

i. органический растворитель,

ii. лейпролид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем количество

лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в указанной композиции не зависит от веса ребенка и не корректируется при последующих введениях указанной композиции; и

iii. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу;

b. осуществления инъекции стимулирующей композиции, содержащей GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, ребенку по крайней мере один раз через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением на стадии (a) для поддержания снижения концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л у ребенка; и

c. повторения стадий (a) и (b) по мере необходимости для лечения CPP, если максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови на стадии (b) через приблизительно три - шесть месяцев после стадии (a) введения составляет <4 МЕ/л;

причем при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма органический растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*; и

причем композиция с пролонгированным высвобождением, при введении один раз в приблизительно шесть месяцев, снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л.

37. Способ лечения педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше с CPP, при этом способ включает стадии:

a. осуществления инъекции стимулирующей композиции содержащей GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, педиатрическому пациенту в возрасте 2 лет и старше, у которого есть CPP, причем образец сыворотки крови от педиатрического пациента получают в пределах по крайней мере приблизительно тридцати минут от введения стимулирующей композиции для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови;

b. введения подкожной дозы композиции с пролонгированным высвобождением, эффективной для лечения CPP, в течение приблизительно шести месяцев, если у педиатрического пациента максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови >5 МЕ/л; причем композиция с пролонгированным высвобождением содержит:

i. N-метил-2-пирролидон (NMP),

ii. лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, и

iii. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочной кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем указанный полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую гидроксильную группу;

с. осуществления дополнительной инъекции стимулирующей композиции педиатрическому пациенту через приблизительно три-шесть месяцев после введения композиции с пролонгированным высвобождением на стадии (b) для поддержания снижения концентрации ЛН в сыворотке крови до препубертатного уровня, составляющего <4 МЕ/л, причем образец сыворотки крови от педиатрического пациента получают в пределах по крайней мере приблизительно тридцати минут от введения дополнительной стимулирующей композиции для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови;

d. повторения стадий (b) и (c) по мере необходимости для лечения СРР, если максимальная концентрация после стимуляции ЛН в сыворотке крови на стадии (c) через приблизительно три - шесть месяцев после стадии (b) введения составляет <4 МЕ/л;

причем доза композиции с пролонгированным высвобождением не подбирается индивидуально для педиатрического пациента,

причем при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма указанный растворитель диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*; и

причем композиции с пролонгированным высвобождением снижает максимальную концентрацию после стимуляции ЛН в сыворотке крови педиатрического пациента до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л.

38. Способ по любому из п.п. 35-37, в котором количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг.

39. Способ по п. 38, в котором лейпролид, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой ацетат лейпролида, и количество ацетата лейпролида в композиции с пролонгированным высвобождением составляет приблизительно 45 мг.

40. Способ по любому из п.п. 35-37, в котором количество лейпролида, или его фармацевтически приемлемой соли, в композиции с пролонгированным высвобождением выбирают из: приблизительно 40-45 мг эквивалента в свободном основании лейпролида и приблизительно 42 мг эквивалента в свободном основании лейпролида.

41. Способ по п. 35 или 36, в котором стимулирующую композицию, содержащую GnRH или агонист GnRH, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят подкожно ребенку для измерения максимальной концентрации после стимуляции ЛН в сыворотке крови ребенка перед введением композиции с пролонгированным высвобождением; и

образец крови от ребенка получают в пределах по крайней мере приблизительно тридцати минут от введения стимулирующей композиции(й) для измерения максимальной концентрации(й) после стимуляции ЛН в сыворотке крови.

42. Способ по любому из п.п. 35-37, в котором стимулирующая композиция содержит по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтическую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина.

43. Способ по любому из п.п. 35-37, в котором стимулирующая композиция включает раствор GnRH, вводимый подкожно в дозе, выбираемой из дозы, составляющей приблизительно 2,5 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

44. Способ по п. 42, в котором стимулирующая композиция включает раствор ацетата лейпролида, вводимый подкожно в дозе, выбираемой из дозы от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса тела и общей дозы от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг.

45. Способ по п. 42, в котором стимулирующая композиция включает раствор ацетата нафарелина, вводимый подкожно в дозе, выбираемой из дозы, составляющей приблизительно 1 мкг на кг веса тела, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

46. Способ по п. 42, в котором стимулирующая композиция включает раствор, выбираемый из раствора бусерелина и раствора ацетата трипторелина, вводимый подкожно в общей дозе, составляющей приблизительно 100 мкг.

47. Способ по п. 37 или 41, в котором в образцах крови измеряют максимальные уровни концентраций после стимуляции в сыворотке крови одного или более дополнительных ассоциированных с CPP гормонов, выбираемых из группы, состоящей из фолликулостимулирующего гормона (FSH), тестостерона и эстрадиола.

48. Способ по п. 47, в котором введение композиции с пролонгированным высвобождением:

снижает максимальную концентрацию после стимуляции FSH в сыворотке крови до концентрации, составляющей  $\leq 2,5$  МЕ/л;

снижает максимальную концентрацию после стимуляции эстрадиола в сыворотке крови лица женского пола до концентрации, составляющей  $< 73,4$  пмоль/л ( $< 20$  пг/мл); и/или

снижает максимальную концентрацию после стимуляции тестостерона в сыворотке крови лица мужского пола до концентрации, составляющей  $< 1$  нмоль/л ( $< 28,8$  нг/дл).

49. Способ по любому из п.п. 35-48, в котором композиция с пролонгированным высвобождением содержит:

а. приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP),

б. приблизительно 165 мг сегментов сополимера DL-лактида (приблизительно 85%) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG) и

с. приблизительно 45 мг ацетата лейпролида.

50. Способ по любому из п.п. 35-49, в котором биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу, выбираемую из 15 кДа - 45 кДа и 20 кДа - 26 кДа.

51. Способ по любому из п.п. 35-50, в котором биоразлагаемый полимер включает полимер формулы:



где Ra представляет собой бирадикал в ряду алканов, содержащий от приблизительно 4 до приблизительно 8 атомов углерода, и является остатком алкандиола, и

где каждый P независимо представляет собой сегмент полимера и/или сополимера.

52. Способ по любому из п.п. 35-51, в котором композиция с пролонгированным высвобождением:

снижает среднюю скорость роста костей на приблизительно 25% в течение приблизительно двенадцатимесячного периода лечения; и/или

уменьшает среднее отношение костного возраста к хронологическому возрасту на момент измерения на приблизительно 5% в конце лечения (через приблизительно двенадцать месяцев).

53. Способ по любому из п.п. 35-52, в котором композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, выбираемой из приблизительно 0,375 мл и приблизительно 0,5 мл или меньше.

54. Набор, содержащий:

а. по крайней мере одну дозу инъекционной стимулирующей композиции, включающей раствор GnRH или агониста GnRH, или его фармацевтически приемлемой соли, эффективную для измерения максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови ребенка в возрасте, составляющем по крайней мере 2 года, у которого есть CPP;

б. по крайней мере одну дозу инъекционной композиции с пролонгированным высвобождением, эффективную для лечения CPP у ребенка за счет снижения максимальной концентрации после стимуляции LH в сыворотке крови до препубертатного уровня концентрации, составляющего <4 МЕ/л, при введении приблизительно один раз каждые шесть месяцев, и содержащую:

i. N-метил-2-пирролидон (NMP),

ii. от приблизительно 40 мг до приблизительно 50 мг ацетата лейпролида или эквивалентное количество другой фармацевтически приемлемой соли лейпролида,

iii. биоразлагаемый полимер, включающий сегменты полимеров, выбираемые из сегментов сополимера лактида (85%) и гликолида (15%) (PLG), сегментов сополимера молочнокислой кислоты (85%) и гликолевой кислоты (15%) (PLGA), сегментов полимера полилактида (PL), сегментов полимера полимолочной кислоты (PLA) или их комбинации, причем указанный полимер по существу не содержит титруемые карбоксильные группы, и причем по крайней мере одна группа дистального конца полимера включает концевую

гидроксильную группу;

причем при контакте композиции с пролонгированным высвобождением с жидкостью организма NMP диссипируется, и образуется твердое депо *in situ*; и с инструкции по его применению для лечения CPP у ребенка.

55. Набор по п. 54, в случае которого стимулирующая композиция содержит по крайней мере один агонист GnRH, или его фармацевтическую соль, выбираемый из группы, состоящей из лейпролида, гозерелина, гистрелина, нафарелина, бусерелина и трипторелина.

56. Набор по п. 54, в случае которого:

стимулирующая композиция содержится в предварительно наполненном шприце или предварительно заполненном флаконе, достаточном для введения по крайней мере одной дозы раствора GnRH, причем общая доза составляет приблизительно 100 мкг; или

стимулирующая композиция содержится в предварительно наполненном шприце или предварительно заполненном флаконе, достаточном для введения по крайней мере одной дозы раствора GnRH, причем доза составляет приблизительно 2,5 мкг на кг веса ребенка.

57. Набор по п. 54 или 55, в случае которого стимулирующая композиция содержится в предварительно наполненном шприце или предварительно заполненном флаконе, достаточном для введения по крайней мере одной дозы раствора ацетата нафарелина, причем дозу выбирают из дозы от приблизительно 10 мкг до приблизительно 20 мкг на кг веса ребенка и общей дозы от приблизительно 500 мкг до приблизительно 1000 мкг.

58. Набор по п. 54 или 55, в случае которого стимулирующая композиция содержится в предварительно наполненном шприце или предварительно заполненном флаконе, достаточном для введения по крайней мере одной дозы раствора ацетата нафарелина, причем дозу выбирают из дозы, составляющей приблизительно 1 мкг на кг веса ребенка, и общей дозы, составляющей приблизительно 100 мкг.

59. Набор по п. 54 или 55, в случае которого стимулирующая композиция содержится в предварительно наполненном шприце или предварительно заполненном флаконе, достаточном для введения по крайней мере одной дозы раствора, выбираемого из раствора бусерелина и раствора трипторелина, причем общая доза составляет приблизительно 100 мкг.

60. Набор по любому из п.п. 54-59, который содержит дозы как стимулирующей композиции, так и композиции с пролонгированным высвобождением, достаточные для лечения ребенка с CPP в течение периода времени, составляющего приблизительно 6 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 24 месяца или дольше.

61. Набор по любому из п.п. 54-60, который содержит одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более доз стимулирующей композиции и одну, две, три, четыре или более доз композиции с пролонгированным высвобождением.

62. Набор по любому из п.п. 54-61, в случае которого композиция с пролонгированным высвобождением включает объем инъекционной дозы, составляющий приблизительно 0,375 мл.

63. Набор по любому из п.п. 54-62, в случае которого

каждая доза стимулирующей композиции размещена отдельно или вместе внутри одного или более предварительно заполненных стерильных флаконов, одного или более предварительно наполненных шприцев или их комбинации; и

каждая доза композиции с пролонгированным высвобождением размещена отдельно внутри предварительно наполненного одиночного шприца, предварительно заполненной системы из двух шприцев или их комбинации.

64. Набор по п. 63, в случае которого система из двух шприцев содержит:

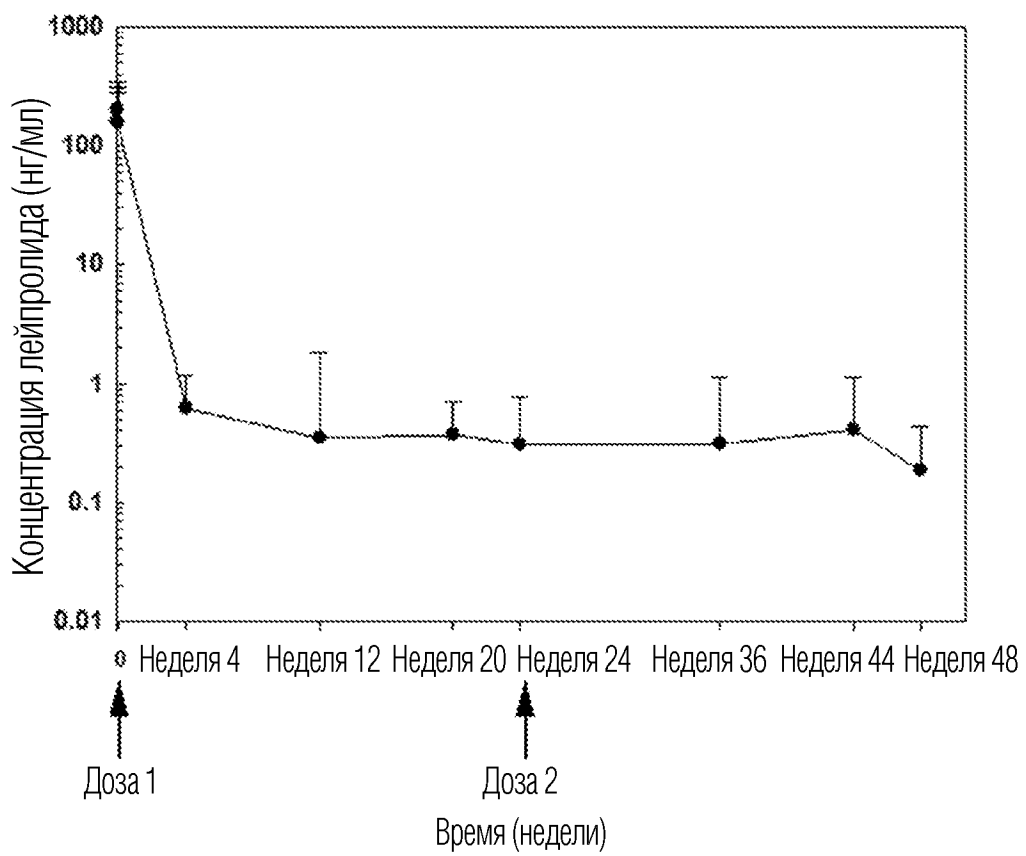
а. первый шприц, содержащий приблизительно 45 мг лиофилизированного ацетата лейпролида или эквивалентное количество другой фармацевтически приемлемой соли лейпролида, и

б. второй шприц, содержащий раствор приблизительно 165 мг сегментов сополимера лактида (приблизительно 85%) и гликолида (приблизительно 15%) (PLG), растворенных в приблизительно 165 мг N-метил-2-пирролидона (NMP);

причем первый шприц может быть соединен со вторым шприцем таким образом, что между первым шприцем и вторым шприцем создается перепускной канал, позволяющий текучей композиции перетекать из одного шприца в другой шприц; и

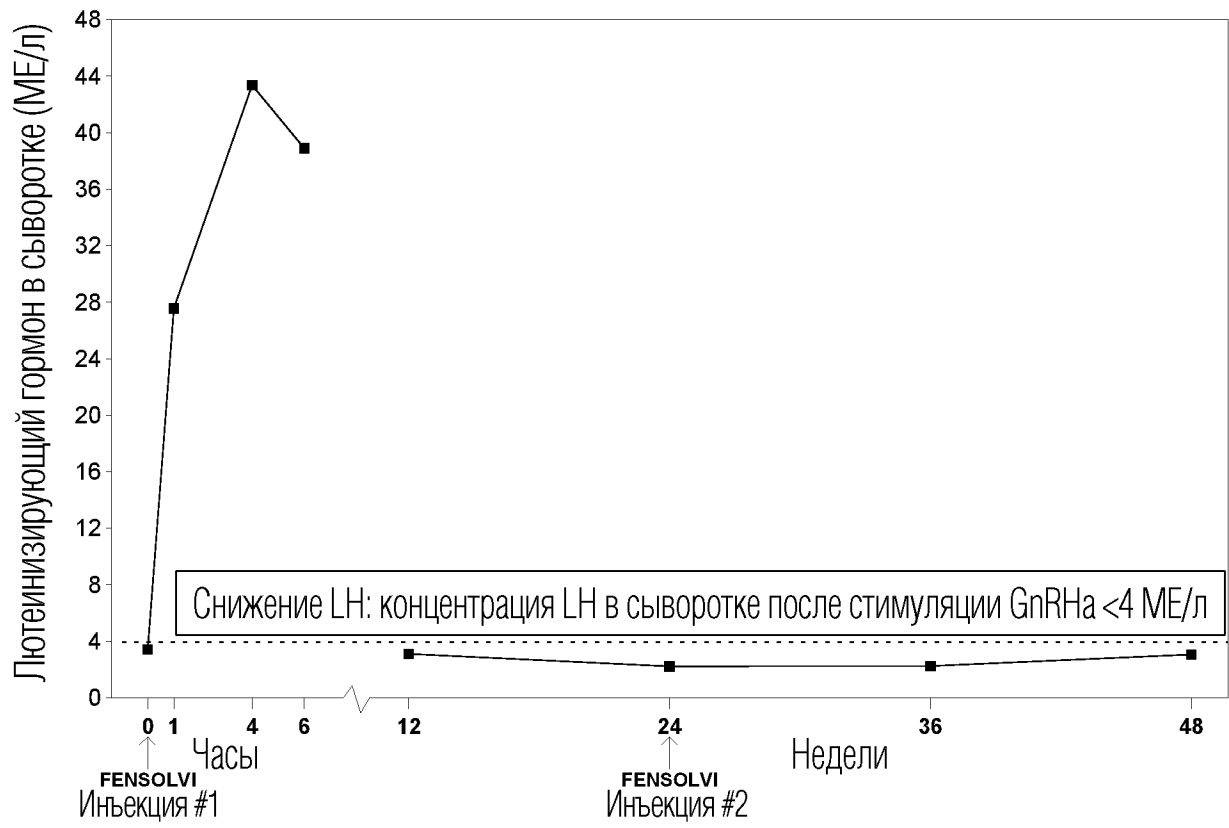
композицию с пролонгированным высвобождением готовят, следуя инструкциям, путем непрерывного перемешивания содержимого второго шприца взад и вперед с содержимым первого шприца системы из двух соединенных шприцев в течение по крайней мере приблизительно 45 секунд - по крайней мере приблизительно 60 секунд или дольше для образования однородной суспензии.

По доверенности

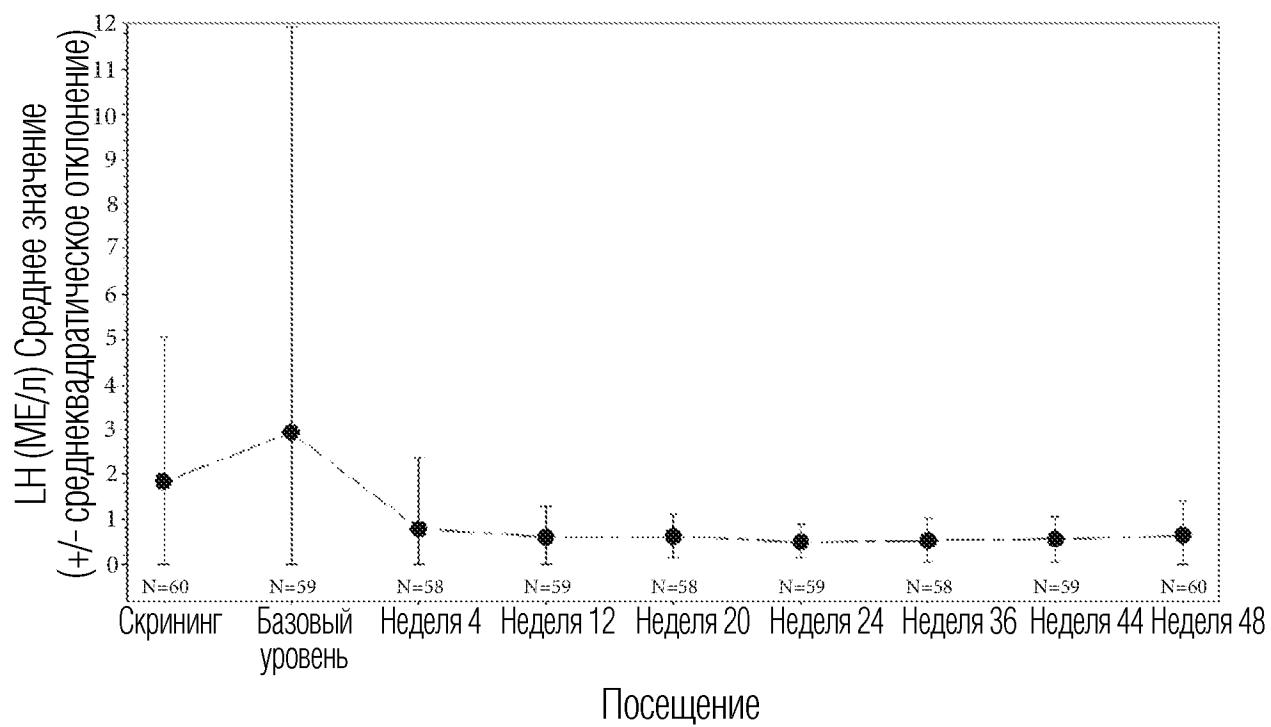


ФИГ. 1

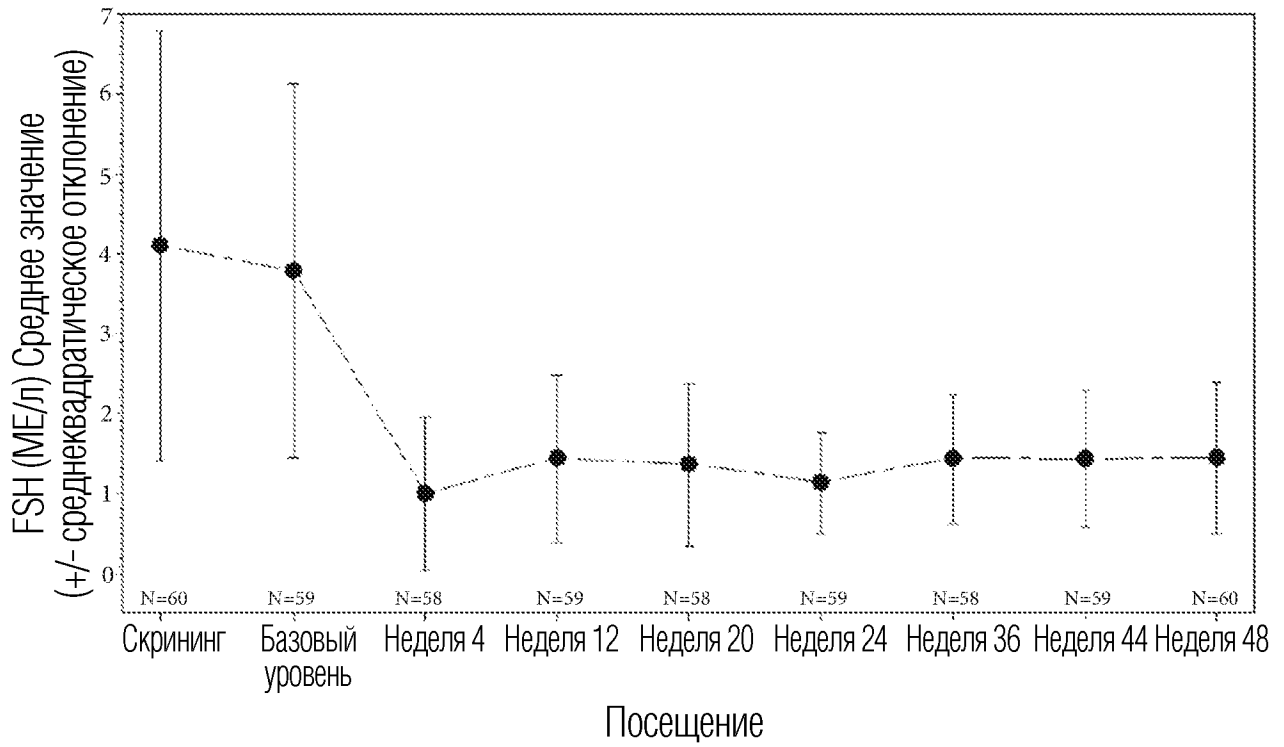




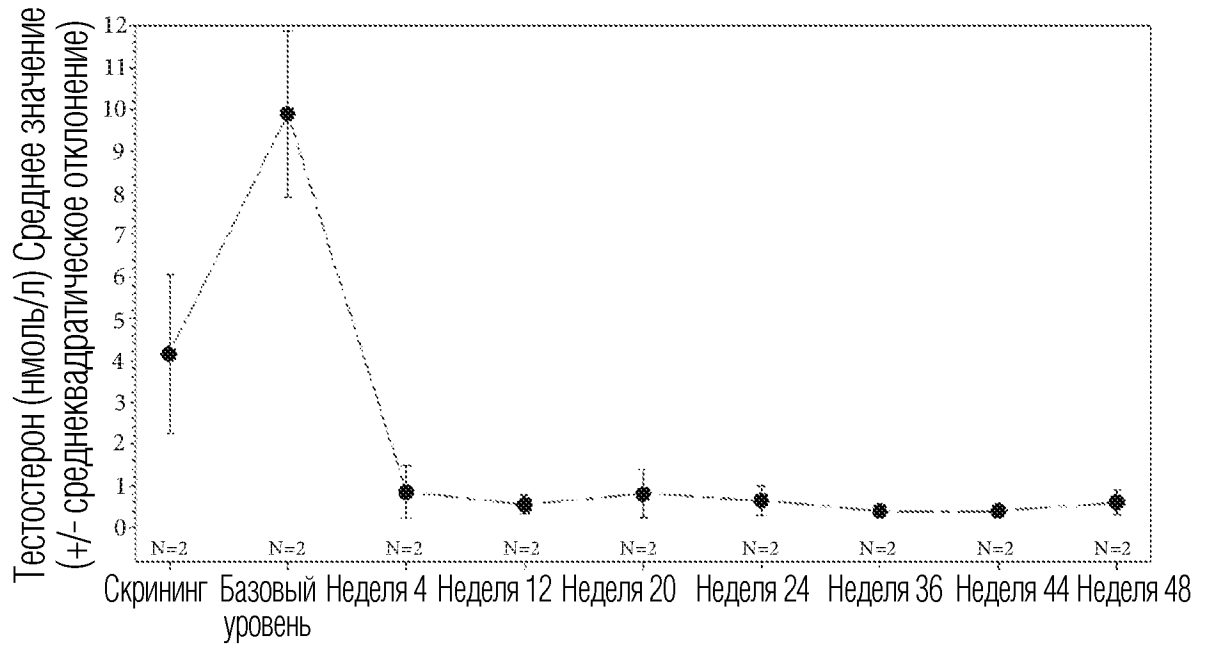
ФИГ. 2



ФИГ. 3

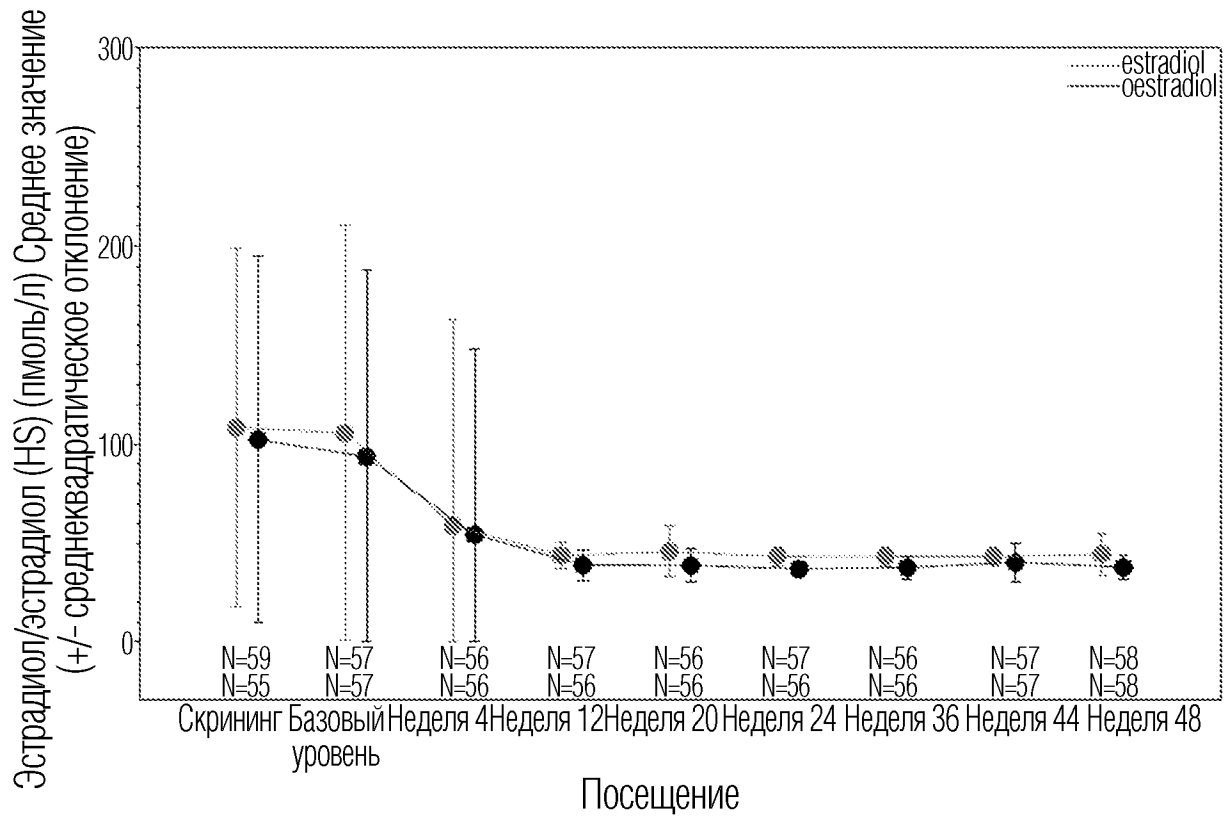


ФИГ. 4

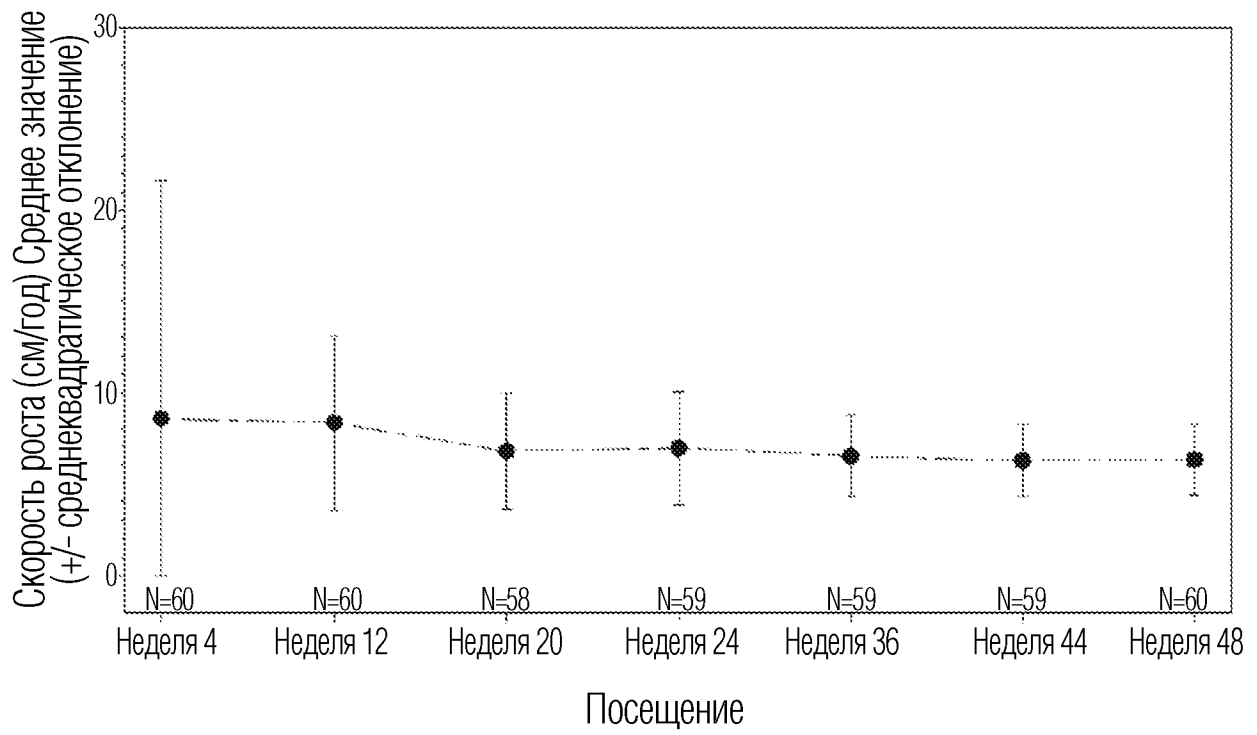


Посещение

ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7