

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390727 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.16

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.24

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/568* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/22* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2017.01)

(54) СИСТЕМА ДОСТАВКИ БИОРАЗЛАГАЕМОГО ПОЛИМЕРА ДЛЯ  
ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ДОСТАВКИ ТЕСТОСТЕРОНА

(31) 63/085,868

(32) 2020.09.30

(33) US

(86) PCT/IB2021/058743

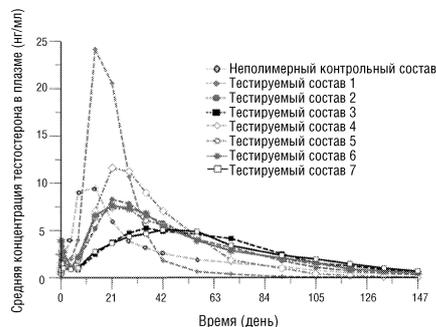
(87) WO 2022/070010 2022.04.07

(71) Заявитель:  
ТОЛМАР ИНТЕРНЭШНЛ  
ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:  
Ван Хоув Эми, Джанагам Дилип,  
Филдсон Грегори (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны биоразлагаемые композиции полимера поли(лактид-со-гликолида) (PLG), которые вводят в организм с помощью шприцев или игл и которые используют для доставки тестостерона в организм в течение продолжительного периода времени.



202390727

A1

A1

202390727

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577738EA/061

### СИСТЕМА ДОСТАВКИ БИОРАЗЛАГАЕМОГО ПОЛИМЕРА ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ДОСТАВКИ ТЕСТОСТЕРОНА

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящая заявка относится к области биоразлагаемых полимерных композиций, которые вводятся в организм с помощью шприцев или игл, и которые используют для доставки тестостерона в организм в течение длительного периода времени.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Гипогонадизм определяется как недостаточная или отсутствующая функция мужских половых желез, что приводит к недостаточной секреции тестостерона или неспособности продуцировать концентрации тестостерона в пределах стандартного физиологического диапазона и/или проводить нормальный сперматогенез. Первичный гипогонадизм обусловлен тестикулярной недостаточностью, которая может быть следствием врожденного заболевания, такого как синдром Клайнфельтера, или может быть следствием приобретенного заболевания, которое может возникнуть, например, в результате лучевой терапии, химиотерапии, эпидемического паротита, опухолей или травмы яичек. Вторичный гипогонадизм возникает из-за дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, что приводит к продуцированию или высвобождению недостаточного количества тестостерона для поддержания тестостерон-зависимых функций. При вторичном гипогонадизме, врожденное или приобретенное болезненное состояние влияет либо на гипоталамус, либо на гипофиз, основные железы, выделяющие гормоны, стимулирующие яички к продуцированию тестостерона. Гипогонадизм также может быть результатом комбинации первичного и вторичного гипогонадизма. Гипогонадизм может возникнуть в любом возрасте; однако низкий уровень тестостерона чаще встречается у пожилых мужчин, и это может привести к бесплодию и половой дисфункции. Гипогонадизм также может увеличить риск депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа, метаболического синдрома и болезни Альцгеймера.

[0003] Заместительная терапия тестостероном может дать широкий спектр преимуществ для мужчин с гипогонадизмом, включая улучшение либидо и половой функции, плотности костей, мышечной массы, состава тела, настроения, эритропоэза, когнитивных функций и сердечно-сосудистых заболеваний. Заместительная терапия тестостероном также может использоваться в качестве мужского контрацептива или при трансгендерной (от женщины к мужчине) гормональной терапии. Заместительную терапию тестостероном можно вводить перорально, в виде геля для местного применения, трансдермального пластыря, путем инъекции или в виде имплантата, хирургически помещаемого под кожу. Введение путем инъекции или через имплантат имеет то преимущество, что позволяет обеспечить более постоянную дозу при минимальном риске распространения тестостерона на других. В то время как терапия тестостероном может

обеспечить ряд преимуществ для пациента (например, лечение симптомов гипогонадизма), она также может негативно повлиять на других, особенно на женщин и детей, которые контактируют с ним.

[0004] В данной области техники существует потребность в заменяющем тестостерон составе, который безопасно, эффективно и последовательно доставляет пациенту клинически эффективное количество тестостерона в течение продолжительного периода времени.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую: активный фармацевтический ингредиент (АФИ), включающий тестостерон или его фармацевтически приемлемый сложный эфир; систему растворителей, включающая биосовместимый растворитель и низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ); и биоразлагаемый полимер, содержащий сополимерные сегменты поли(лактид-со-гликолида) (PLG) и содержащий по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты.

[0006] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент представляет собой ундеканоат тестостерона.

[0007] В некоторых вариантах осуществления, количество ундеканоата тестостерона в композиции составляет от примерно 100 мг до примерно 400 мг на грамм фармацевтической композиции.

[0008] В других вариантах осуществления, количество ундеканоата тестостерона в композиции составляет от примерно 150 мг до примерно 250 мг на грамм фармацевтической композиции.

[0009] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент представляет собой ципионат тестостерона.

[0010] В некоторых вариантах осуществления, количество ципионата тестостерона в композиции составляет от примерно 100 мг до примерно 400 мг на грамм фармацевтической композиции.

[0011] В других вариантах осуществления, количество ципионата тестостерона в композиции составляет от примерно 150 мг до примерно 250 мг на грамм фармацевтической композиции.

[0012] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет  $D_{v,50}$  от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм.

[0013] В других вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет  $D_{v,50}$  от примерно 30 мкм до примерно 90 мкм.

[0014] В еще других вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм.

[0015] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции имеет  $D_{v,90}$  от примерно 100 мкм до примерно 450 мкм.

[0016] В других вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет  $D_{v,90}$  от приблизительно 300 мкм до приблизительно 450 мкм.

[0017] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет интервал от примерно 1 до примерно 9.

[0018] В других вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет интервал от примерно 4 до примерно 9.

[0019] В других вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет интервал от примерно 1 до примерно 3.

[0020] В других вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент, перед суспендированием в фармацевтической композиции, имеет интервал от примерно 2 до примерно 7.

[0021] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент измельчают до целевого гранулометрического состава путем сухого измельчения, струйного измельчения, наноизмельчения или мокрого измельчения в воде или другом растворителе с последующей лиофилизацией или сушкой, гомогенизации, измельчения на шаровой мельнице, измельчения резакром, измельчения на вальцовой мельнице, измельчения с помощью ступки и пестика, измельчения на бегунах, криоизмельчения или их комбинации.

[0022] В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ содержит один или несколько ПЭГ со среднечисловой молекулярной массой примерно 3350 дальтон или менее, и где количество низкомолекулярного ПЭГ составляет примерно 25% масс. или менее фармацевтической композиции.

[0023] В других вариантах осуществления, количество низкомолекулярного ПЭГ составляет примерно 15% масс. или менее фармацевтической композиции.

[0024] В еще других вариантах осуществления, количество низкомолекулярного ПЭГ составляет примерно 10% масс. или менее фармацевтической композиции.

[0025] В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ содержит концевые гидроксильные группы.

[0026] В других вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ содержит по меньшей мере одну концевую группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксильной группы и группы метилового эфира.

[0027] В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ выбран из группы, состоящей из ПЭГ 250, ПЭГ 300, ПЭГ 350, ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1000, ПЭГ

1450 и ПЭГ 3350.

[0028] В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ представляет собой ПЭГ 300.

[0029] В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ представляет собой ПЭГ 400.

[0030] В некоторых вариантах осуществления, биосовместимый растворитель выбран из группы, состоящей из N-метил-2-пирролидона (NMP), диметилсульфоксида (ДМСО), полиэтиленгликоля (ПЭГ), бутиролактона, N-циклогексил-2-пирролидона, монометилового эфира диэтиленгликоля, диметилацетамида, диметилформамида, этилацетата, этиллактата, N-этил-2-пирролидона, глицеринформалья, гликофуурола, N-гидроксиэтил-2-пирролидона, изопропилиденглицерина, молочной кислоты, метоксиполиэтиленгликоля, метоксипропиленгликоля, метилацетата, метилэтилкетона, метиллактата, полиоксил 35 гидрогенизированного касторового масла, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла, бензилового спирта, n-пропанола, изопропанола, трет-бутанола, пропиленгликоля, 2-пирролидона, триацетина, трибутилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, триэтилцитрата, сложного эфира любого из вышеперечисленных и комбинации любых из вышеперечисленных.

[0031] В некоторых вариантах осуществления, биосовместимый растворитель выбран из группы, состоящей из N-метил-2-пирролидона (NMP), диметилсульфоксида (ДМСО) и их комбинации.

[0032] В некоторых вариантах осуществления, биосовместимый растворитель содержит N-метил-2-пирролидон (NMP).

[0033] В некоторых вариантах осуществления, система биосовместимых растворителей содержит N-метил-2-пирролидон и ПЭГ 300.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер получают с инициатором гидроксикислоты.

[0035] В некоторых вариантах осуществления, инициатор гидроксикислоты выбран из группы, состоящей из ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты), ГГМ (гамма-гидроксимасляной кислоты), молочной кислоты, гликолевой кислоты, лимонной кислоты и ундециленовой кислоты, гликолевой кислоты.

[0036] В некоторых вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер имеет молярное отношение лактидных к гликолидным мономерам от примерно 50:50 до примерно 90:10.

[0037] В других вариантах осуществления молярное отношение лактидных к гликолидным мономерам составляет от примерно 70:30 до примерно 85:15.

[0038] В других вариантах осуществления, молярное отношение лактидных к гликолидным мономерам составляет примерно 70:30.

[0039] В еще других вариантах осуществления, молярное отношение лактидных к гликолидным мономерам составляет примерно 85:15.

[0040] В некоторых вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 1 кДа до примерно 45 кДа.

[0041] В некоторых вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 4 кДа до примерно 36 кДа.

[0042] В других вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа.

[0043] В еще других вариантах осуществления, среднемолекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа.

[0044] В еще других вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа.

[0045] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент составляет от примерно 10 до примерно 30% масс. фармацевтической композиции.

[0046] В других вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент составляет от примерно 15 до примерно 25% масс. фармацевтической композиции.

[0047] В некоторых вариантах осуществления, система растворителей составляет от примерно 40 до примерно 60% масс. фармацевтической композиции.

[0048] В других вариантах осуществления, система растворителей составляет от примерно 45 до примерно 55% масс. фармацевтической композиции.

[0049] В некоторых вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер составляет от примерно 20 до примерно 40% масс. фармацевтической композиции.

[0050] В других вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер составляет от примерно 25 до примерно 35% масс. фармацевтической композиции.

[0051] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент составляет примерно 20% масс. композиции, система биосовместимых растворителей составляет примерно 50% масс. композиции, и биоразлагаемый полимер составляет примерно 30% масс. фармацевтической композиции.

[0052] В некоторых вариантах осуществления, активный фармацевтический ингредиент находится в фармацевтической композиции по существу в твердой форме при температуре примерно до 35°C.

[0053] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция имеет вязкость менее примерно 20000 сП.

[0054] В других вариантах осуществления, фармацевтическая композиция имеет вязкость менее примерно 10000 сП.

[0055] В еще других вариантах осуществления, фармацевтическая композиция имеет вязкость менее примерно 5000 сП.

[0056] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит: примерно 20% масс. ундеканоата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм и интервал от примерно 2 до примерно 7, предпочтительно, интервал от

примерно 2 до примерно 4 или от примерно 5 до примерно 7; примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль с концевыми гидроксильными группами, имеющей среднечисловую молекулярную массу примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где массовое отношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 4:1; и примерно 30% масс. 70:30 полимера поли(лактид-со-гликолида) (PLG), имеющего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 4 кДа до примерно 24 кДа, предпочтительно, средневесовую молекулярную массу, составляющую от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа или от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа.

[0057] В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит: примерно 20% масс. ундеканоата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм и диапазон от примерно 2 до примерно 7; примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль с концевыми гидроксильными группами, имеющей среднечисловую молекулярную массу примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где массовое отношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 4:1; и примерно 30% масс. 85:15 полимера поли(лактид-со-гликолид) (PLG), имеющего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа.

[0058] В еще одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит: примерно 20% масс. ципионата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 30 мкм до примерно 50 мкм и интервал от примерно 1 до примерно 3; примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль с концевыми гидроксильными группами, имеющей среднечисловую молекулярную массу примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где массовое отношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 3:2; и примерно 30% масс. 70:30 полимера поли(лактид-со-гликолид) (PLG), содержащего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа.

[0059] Другим аспектом настоящего описания является применение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в качестве лекарственного средства для заместительной терапии тестостероном при состояниях, связанных с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, состояние выбрано из группы, состоящей из первичного гипогонадизма и гипогонадотропного гипогонадизма.

[0061] В некоторых вариантах осуществления, состояние является врожденным или приобретенным.

[0062] В некоторых вариантах осуществления, состояние представляет собой трансгендер от женщины к мужчине.

[0063] Другим аспектом настоящего описания является твердое депо,

образующееся при введении описанной в настоящем документе фармацевтической композиции в организм субъекта.

[0064] Другой аспект настоящего описания предлагает продукт, содержащий фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для заместительной терапии тестостероном.

[0065] Другим аспектом настоящего описания является способ заместительной терапии тестостероном для состояния, связанного с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона у субъекта, включающий введение субъекту описанной в настоящем документе фармацевтической композиции.

[0066] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию вводят подкожно.

[0067] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в примерно один месяц.

[0068] В других вариантах осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в примерно два месяца.

[0069] В других вариантах осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в примерно три месяца.

[0070] В других вариантах осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в примерно четыре месяца.

[0071] Еще в других вариантах осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в примерно пять месяцев.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция образует твердое депо *in situ* у субъекта после инъекции.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в клинически эффективном количестве в течение по меньшей мере примерно 30 дней.

[0074] В других вариантах осуществления, твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в тело субъекта в течение по меньшей мере примерно 60 дней.

[0075] В других вариантах осуществления, твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в тело субъекта в течение по меньшей мере примерно 90 дней.

[0076] В еще других вариантах осуществления, твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в тело субъекта в течение по меньшей мере примерно 120 дней.

[0077] Еще в других вариантах осуществления, твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в тело субъекта в течение по меньшей мере примерно 150 дней.

[0078] В некоторых вариантах осуществления, при введении фармацевтической композиции субъекту, средняя концентрация тестостерона в сыворотке субъекта

составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно одного месяца после введения.

[0079] В других вариантах осуществления, при введении фармацевтической композиции субъекту, уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно двух месяцев после введения.

[0080] В других вариантах осуществления, при введении фармацевтической композиции субъекту, уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно трех месяцев после введения.

[0081] В еще других вариантах осуществления, при введении фармацевтической композиции субъекту, уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно четырех месяцев после введения.

[0082] Еще в других вариантах осуществления, при введении фармацевтической композиции субъекту, уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно пяти месяцев после введения.

[0083] Другим аспектом настоящего описания является шприц, содержащий описанную в настоящем документе фармацевтическую композицию.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, шприц содержит первую камеру и вторую камеру, где фармацевтическая композиция хранится в первой камере, и вторая камера пуста.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, шприц содержит первую камеру и вторую камеру, где первая камера содержит активный фармацевтический ингредиент, и вторая камера содержит систему растворителей и биоразлагаемый полимер.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию смешивают, соединяя первую и вторую камеры, и затем проталкивая содержимое камер между первой и второй камерами.

[0087] В некоторых вариантах осуществления, шприц содержит иглу калибра от примерно 16 до примерно 22.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, шприц содержит объем инъекции примерно 2 мл или менее.

[0089] В других вариантах осуществления, объем инъекции шприца составляет примерно 1 мл или менее.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0090] На фиг. 1 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции составов сополимера TU PLG (тестируемые составы 1 (v), 2 (●), 3 (v), 4 (◇), 5 (P), 6 (□) и 7 (□)) и не полимерного контрольного состава (□). Композиции составов сополимера TU PLG и не полимерного

контрольного состава представлены в таблицах 1 и 2.

[0091] На фиг. 2 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции составов сополимера TU PLG. На фиг. 2А тестируемый состав 5 (P) имеет средневесовую молекулярную массу 9 кДа, и тестируемый состав 7 (□) имеет средневесовую молекулярную массу 19 кДа. На фиг. 2В тестируемый состав 2 (●) имеет средневесовую молекулярную массу 9 кДа, и тестируемый состав 3 (v) имеет средневесовую молекулярную массу 19 кДа. Композиции составов сополимера TU PLG представлены в таблице 1.

[0092] На фиг. 3 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции составов сополимера TU PLG. На фиг. 3А тестируемый состав 1 (◆) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  4 и интервалом 2,3, тестируемый состав 5 (P) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  53 и интервалом 6,2, и тестируемый состав 2 (серые ●) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  67 и интервалом 6. На фиг. 3В тестируемый состав 4 (серые ◇) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  18 и интервалом 2,7, тестируемый состав 7 (□) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  53 и интервалом 6,2, и тестируемый состав 3 (v) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  67 и интервалом 6. Композиции составов сополимера TU PLG представлены в таблице 1.

[0093] На фиг. 4 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции составов сополимера TU PLG. Тестируемый состав 5 (P) имеет молярное соотношение мономеров L:G 70:30, и тестируемый состав 6 (□) имеет молярное соотношение мономеров L:G 85:15. Композиции составов сополимера TU PLG представлены в таблице 1.

[0094] На фиг. 5 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции состава сополимера TU PLG, тестируемого состава 7, доставляемого в низкой дозе 100 мг/кг (0,18 мл) (черные - -, нижняя линия), средняя доза 300 мг/кг (0,53 мл) (черные штрихпунктирные ·—·—, средняя линия) и высокая доза 500 мг/кг (0,88 мл) (серые штрихпунктирные ·—·v—, верхняя линия). Композиция тестируемого состава 7 представлена в таблице 1.

[0095] На фиг. 6 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции составов сополимера TU PLG. Тестируемый состав 3 (v) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  67 мкм,  $D_{v,90}$  412 мкм и интервалом 6, тестируемый состав 7 (□) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  53 мкм,  $D_{v,90}$  340 мкм и интервалом 6,2, и тестируемый состав 8 (τ) содержит частицы TU с  $D_{v,50}$  51 мкм,  $D_{v,90}$  146 мкм и интервалом 2,6. Композиции составов сополимера TU PLG представлены в таблицах 1 и 5.

[0096] На фиг. 7 представлены результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции составов сополимера TC PLG (тестируемые составы 9 (штриховые --□--), 10 (—☆—) и 11 (серые штрихпунктирные ·—·□·—·)). Композиции составов сополимеров TC PLG представлены в Таблице 7.

[0097] На фиг. 8 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у крыс после инъекции композиции на основе сополимера TC PLG (тестируемый состав 9 (□); композиция состава в таблице 7). Для сравнения также показаны профили высвобождения состава сополимера TU PLG (тестируемые составы 3 (v) и 4 (◇); композиции составов в таблице 1).

[0098] На фиг. 9 показаны результаты *in vivo* экспериментов по сравнению средней концентрации тестостерона (нг/мл) у мини-свиней после инъекции состава сополимера TU PLG (тестируемый состав 12 (черные сплошные —□—, верхняя линия) и 13 (серые штрих-пунктирные ···□···, нижняя линия)). Композиции составов сополимера TU PLG представлены в Таблице 9.

[0099] На фиг. 10 показан *in vivo* профиль высвобождения TU у мини-свиней, получающих низкую дозу 20 мг/кг (1×1 мл) (черные —▲—, нижняя линия), среднюю дозу 90 мг/кг (3×1,5 мл) (серые —p—, средняя линия) и высокую дозу 160 мг/кг (4×2 мл) (пунктирные --p--, верхняя линия) тестируемого состава 14. Композиции тестируемого состава 14 сополимера TU PLG представлены в Таблице 11.

[00100] На фиг. 11 показаны результаты *in vitro* экспериментов по сравнению среднего высвобождения ундеcanoата тестостерона, достигаемого с помощью тестируемых составов сополимера TU PLG 15 (·Δ·), 16 (--+--) и 17 (—X—), показанные как суммарное выделение TU. Композиции составов сополимера TU PLG представлены в Таблице 13.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00101] В настоящем документе описаны фармацевтические композиции, которые можно вводить в организм субъекта или пациента с помощью шприцев или игл для высвобождения тестостерона или его фармацевтически приемлемого сложного эфира (или его подходящего аналога) в течение продолжительного периода времени. Композиции, описанные в настоящем документе, могут доставлять пациенту постоянные уровни тестостерона или его сложного эфира в пределах терапевтического окна в течение продолжительных периодов времени. В частности, настоящее описание направлено на фармацевтические композиции с пролонгированным высвобождением, которые включают биоразлагаемый полимер, содержащий сополимерные сегменты поли(лактид-со-гликолида) (PLG), систему биосовместимых растворителей, включающую биосовместимый растворитель и по меньшей мере один низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ) и тестостерон или его фармацевтически приемлемый сложный эфир, суспендированные в нем. Фармацевтические композиции могут быть использованы для обеспечения биоразлагаемого (или биоэродируемого) твердого имплантата или депо, формируемого *in situ*, у субъекта. Композицию вводят в виде текучей суспензии в ткань, и твердое депо образуется *in situ* после рассеивания растворителя. Депо используется для доставки тестостерона или его фармацевтически приемлемого сложного эфира с контролируемым или пролонгированным высвобождением субъекту в течение периода от примерно 30 дней до примерно 180 дней или в течение периода от примерно 60 дней до

примерно 150 дней, или в течение периода от примерно 60 дней до примерно 120 дней, или в течение периода от примерно 60 дней до примерно 90 дней, или в течение периода примерно 90 дней. Фармацевтические композиции по настоящему описанию являются результатом конкретных, новых и изобретательских комбинаций: (1) типов полимеров, диапазонов молекулярной массы и диапазонов соотношений мономеров; (2) типов и диапазонов растворителей; и/или (3) форм лекарственного средства и диапазонов размеров частиц лекарственного вещества, которые вместе предлагают составы, которые доставляют предсказуемые уровни тестостерона в течение продолжительного периода лечения, что приводит к желаемым целевым концентрациям тестостерона в сыворотке у пациента.

[00102] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат тестостерон или его фармацевтически приемлемый сложный эфир (или его подходящий аналог, который может включать соль или производное тестостерона или его сложный эфир) в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ), который может быть в общем обозначен в настоящем документе как «АФИ тестостерона». Подходящие АФИ тестостерона для использования в настоящем описании предпочтительно будут находиться в стабильной суспензии в составе по настоящему описанию (*т.е.* в комбинации с биоразлагаемым полимером и системой растворителей, как описано в настоящем документе). В вариантах осуществления, предпочтительный АФИ тестостерона выбран из тестостерона или сложного эфира тестостерона. Примеры подходящих сложных эфиров тестостерона для использования в настоящем описании включают ундеcanoат тестостерона (ТУ), который также известен как ундецилат тестостерона, ципионат тестостерона (ТС), пропионат тестостерона и бусциклат тестостерона. Ундеcanoат тестостерона, ципионат тестостерона, пропионат тестостерона и бусциклат тестостерона являются пролекарствами гормона тестостерона; они представляют собой сложные эфиры тестостерона, используемые в заместительной терапии андрогенами, в первую очередь, для лечения мужского гипогонадизма. АФИ тестостерона, предложенные в составе по настоящему изобретению, также могут быть использованы в качестве мужского противозачаточного средства или в трансгендерной (от женщины к мужчине) гормональной терапии. Использование пролекарства тестостерона, *например*, сложного эфира тестостерона, может обеспечить преимущества или выгоды в определенных применениях. Например, это может улучшить стабильность состава (*например*, во время хранения или облучения или после доставки *in vivo*), задержать высвобождение активной формы лекарственного средства, повлиять или изменить растворимость лекарственного средства в составе, и/или продлить или иным образом изменить продолжительность действия лекарственного средства.

[00103] Фармацевтические композиции по настоящему описанию, которые также могут называться композициями (или составами) с контролируемым высвобождением или композициями (или составами) с пролонгированным высвобождением, используются для обеспечения биоразлагаемого или биоэродируемого депо, образованного *in situ* у

субъекта. Используемые в настоящем документе биоразлагаемые полимеры или сополимеры по существу нерастворимы в воде и телесных жидкостях. Композиции перед введением и в момент введения представляют собой текучие композиции, состоящие из: (1) биоразлагаемого полимера или сополимера и, в частности, биоразлагаемого термопластичного полимера, содержащего сополимерные сегменты поли(лактид-со-гликолида) (PLG) и имеющие по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты; в комбинации с (2) подходящей системой растворителей, содержащей биосовместимый растворитель и сорастворитель по меньшей мере из одного низкомолекулярного полиэтиленгликоля (ПЭГ); и (3) АФИ тестостерона, который предпочтительно представляет собой тестостерон или его фармацевтически приемлемый сложный эфир, суспендированный в нем. Текучую композицию с пролонгированным высвобождением вводят в виде жидкости или геля в ткань, где твердое депо образуется *in situ* после рассеивания растворителя.

[00104] Используемый в настоящем документе термин «текучая» относится к возможности вводить композицию через среду (*например*, шприц) в тело субъекта. Например, композицию можно вводить с помощью шприца под кожу субъекта (*т.е.* подкожно) или в мышцу (*т.е.* внутримышечно). Возможность инъекции композиции субъекту обычно зависит от вязкости композиции и используемого устройства (*т.е.* типа устройства, ручного или автоматического, калибра иглы и т. д.). Таким образом, перед инъекцией композиция должна иметь подходящую вязкость, чтобы ее можно было протолкнуть через среду (*например*, шприц) в тело субъекта, при этом композиция должна оставаться достаточно вязкой, чтобы АФИ оставался суспендированным в композиции перед инъекцией. Обычно вязкость композиции составляет от примерно 500 сП до примерно 20000 сП, или от примерно 500 сП до примерно 10000 сП, или от примерно 500 сП до примерно 5000 сП, или от примерно 500 сП до примерно 3000 сП, или от примерно 500 сП до примерно 1500 сП, или от примерно 1500 сП до примерно 3000 сП, или от примерно 2000 сП до примерно 2500 сП, или может быть менее примерно 20000 сП, или менее примерно 10000 сП, или менее примерно 5000 сП или менее примерно 3000 сП. Вязкость композиции может быть такой, что композицию можно вводить путем ручной инъекции через шприц, например, с иглой калибра 16-24, или иглой калибра 18-22, или иглой калибра 18-20, или вводят путем инъекции с помощью автоинъектора.

[00105] Как обсуждалось выше, при инъекции композиции с пролонгированным высвобождением субъекту, растворитель рассеивается и *in situ* образуется твердое депо. Депо полимера разлагается путем гидролиза до тех пор, пока оставшиеся фрагменты полимера не станут достаточно маленькими, чтобы диффундировать из депо. Во время деградации, АФИ тестостерона высвобождается из депо в течение длительного периода времени. Сформированное таким образом депо оптимально использовать для последовательной доставки терапевтических количеств АФИ тестостерона контролируемым или пролонгированным способом высвобождения субъекту в течение периода дозирования от примерно 30 до примерно 180 дней или в течение периода от

примерно 60 дней до примерно 150 дней, или в течение периода от примерно 60 дней до примерно 120 дней, или в течение периода от примерно 60 дней до примерно 90 дней, или примерно 30 дней, примерно 60 дней, примерно 90 дней, примерно 120 дней, примерно 150 дней или примерно 180 дней (или дольше). Композиция с пролонгированным высвобождением в среднем в течение периода дозирования предлагает добавку тестостерона, которая позволяет достичь целевых концентраций тестостерона в сыворотке крови, соответствующих таковым у здоровых мужчин (*например*, в эугонадном диапазоне). В частности, в одном варианте осуществления, и в качестве иллюстративного примера, по меньшей мере 75% пациентов имеют среднюю концентрацию тестостерона в плазме ( $C_{avg}$ ) от 10,4 нмоль/л до 34,7 нмоль/л (*т.е.* от 3 нг/мл до 10 нг/мл), где нижний предел 95% доверительного интервала для доли субъектов с  $C_{avg}$  в пределах эугонадного диапазона составляет  $\geq 65\%$ , и ни в какой точке в течение периода дозирования максимальная концентрация тестостерона в плазме ( $C_{max}$ ) не превышает 25 нг/мл, и у 5% или менее пациентов  $C_{max}$  составляет от 18 нг/мл до 25 нг/мл, и более чем у 85% пациентов  $C_{max}$  составляет менее 15 нг/мл (*см.*, *например*, Shehzad Basaria, “Male hypogonadism,” 383 Lancet 1250 (2014); Abraham Morgentaler et al., “Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study,” 180 J. Urology 2307 (2008)).

[00106] Полезной характеристикой описанных в настоящем документе композиций является способность композиций обеспечивать пролонгированное высвобождение терапевтически эффективного количества тестостерона у субъекта. Таким образом, количество АФИ тестостерона, присутствующего в композиции, должно быть достаточным для достижения желаемого терапевтического эффекта, *например*, чтобы в среднем обеспечить добавку тестостерона в эугонадном диапазоне (*например*, от 3 нг/мл до 10 нг/мл тестостерона в плазме, или более широкий диапазон или перекрывающийся диапазон, если он терапевтически эффективен) для лечения или уменьшения симптомов дефицита андрогенов; для лечения или уменьшения симптомов мужского гипергонадизма; в качестве дополнительной терапии для трансгендерных мужчин или смены пола; или в качестве контроля над рождаемостью. Кроме того, количество АФИ тестостерона, присутствующего в композиции, должно быть подходящим для длительного лечения в соответствии с описанными в настоящем документе временными рамками. Например, однократный дозированный состав может включать достаточное количество АФИ тестостерона для лечения пациента в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, в течение по меньшей мере одного месяца, в течение по меньшей мере двух месяцев, в течение по меньшей мере трех месяцев, в течение по меньшей мере четырех месяцев, в течение по меньшей мере пяти месяцев или не в течение по меньшей мере шести месяцев.

#### Биоразлагаемый полимер

[00107] Используемый в настоящем документе термин «полимер» может быть определен как макромолекулярное органическое соединение, которое в значительной

степени, но не обязательно исключительно, образовано из повторяющихся единиц, ковалентно связанных в цепь, которая может быть линейной или разветвленной. «Повторяющаяся единица» представляет собой структурную группу макромолекулы, которая может быть обнаружена в макромолекулярной структуре более одного раза. Как правило, полимер состоит из большого количества нескольких типов повторяющихся единиц, которые соединены вместе ковалентными химическими связями с образованием линейной основной цепи, от которой заместители могут зависеть или не зависеть разветвленным образом. Повторяющиеся единицы могут быть идентичными друг другу, но не обязательно. Следовательно, структура типа -A-A-A-A-, где А представляет собой повторяющуюся единицу, является полимером, известным как гомополимер. В то время как структура типа -A-B-A-B- или -A-A-A-B-A-A-A-B-, где А и В являются повторяющимися единицами, также является полимером и иногда называется сополимером. Структура типа -A-A-A-C-A-A-A или A-B-A-C-A-B-A, в которой А и В представляют собой повторяющиеся единицы, но С не является повторяющейся единицей (т.е. С встречается один раз в макромолекулярной структуре), также является полимером согласно данному в настоящем документе определению. Когда С фланкирован с обеих сторон повторяющимися единицами, С называется «ядром» или «единицей ядра». Короткий полимер, состоящий примерно из 10 повторяющихся единиц, называют «олигомером». Теоретически не существует верхнего предела количества повторяющихся единиц в полимере, но на практике верхний предел количества повторяющихся единиц в одной молекуле полимера может составлять приблизительно один миллион. Однако в полимерах по настоящему описанию, количество повторяющихся единиц обычно исчисляется сотнями или меньше. В некоторых вариантах осуществления, термин «полимер» может использоваться взаимозаменяемо с термином «биоразлагаемый полимер».

[00108] Термин «сополимер» может использоваться для обозначения множества полимеров, содержащих не идентичные повторяющиеся единицы. «Сополимер» может быть регулярным или статистическим по последовательности, что определяется более чем одним типом повторяющихся единиц. Некоторые типы сополимеров представляют собой статистические сополимеры, привитые сополимеры и блок-сополимеры.

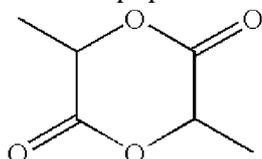
[00109] Используемый в настоящем документе термин «полимерный сегмент» или «сополимерный сегмент» может относиться к части или группе более крупной молекулы, где этот сегмент представляет собой участок полимера или сополимера, соответственно, который связан с другими частями или группами, образуя большую молекулу. Когда сегмент полимера или сегмент сополимера присоединен к более крупной молекуле на одном конце сегмента, конец присоединения является «проксимальным концом», и другой свободный конец является «дистальным концом».

[00110] Используемый в настоящем документе термин «биоразлагаемый» относится к любому нерастворимому в воде материалу, который в физиологических условиях превращается в один или несколько водорастворимых материалов, независимо

от какого-либо конкретного механизма или процесса разложения. Термин «биоразлагаемый» относится к любому нерастворимому в воде материалу, который в физиологических условиях превращается в один или несколько водорастворимых материалов с или без изменения химической структуры.

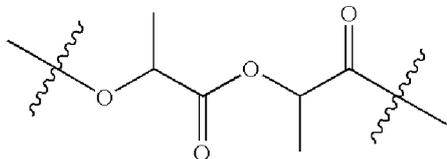
[00111] Биоразлагаемый полимер, используемый в композициях по настоящему описанию, представляет собой полимер поли(лактид-гликолида) и, предпочтительно, полимер поли(D, L-лактид-гликолида). Полимер PLG обычно получают полимеризацией с раскрытием кольца из мономеров лактида к гликолиду. Термин «поли(лактид-гликолид)», «поли(лактид-со-гликолид)» или «PLG» может использоваться в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения сополимера или сегмента сополимера, образованного димерными единицами молочной кислоты и димерными единицами гликолевой кислоты, из которых состоит полимерная цепь. Полимер PLG обычно образуется в результате полимеризации циклических димеров лактида к гликолиду, хотя теоретически он также может быть получен с помощью любого процесса, в котором димерные единицы включаются на данной стадии процесса полимеризации. Полимеры PLG по настоящему описанию представляют собой твердые полимеры и образуют твердые депо внутри тела, что означает, что температура плавления полимера выше температуры тела (*например*, от примерно 36,5°C до примерно 37,5°C (от примерно 97,7°F до примерно 99,5°F)).

[00112] Используемый в настоящем документе термин «лактид» может использоваться в настоящем документе, когда речь идет о самом химическом соединении, например, как «лактидный реагент» или «лактидный реагент», означает димерный циклический эфир молочной кислоты:



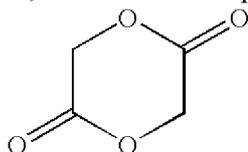
Лактид может иметь любую конфигурацию хиральных атомов углерода (несущих метильные группы). Он также может быть смесью молекул с различными конфигурациями хиральных атомов углерода. Таким образом, лактид может быть DD-, DL-, LD-, LL-лактидом или любой их смесью или комбинацией. В некоторых вариантах осуществления, когда речь идет о полимере, таком как «поли(лактид-со-гликолид)», содержащем «лактидную» единицу, термин «лактид» или «лактидная единица» означает частицы с открытым кольцом, состоящие из двух единиц молочной кислоты, соединенных сложноэфирной связью, которые могут быть дополнительно включены в полимерную цепь с другими такими единицами или с другими типами повторяющихся единиц. Один конец лактидной единицы содержит карбоксильную группу, которая может быть связана с соседним атомом *через* сложноэфирную связь, или амидную связь, или *через* связь любого другого типа, которую может образовывать карбоксильная группа. Другой конец лактидной единицы содержит гидроксильную группу, которая может быть связана с соседним атомом *через* сложноэфирную связь, простую эфирную связь или *через* связь

любого другого типа, которую может образовывать гидроксильная группа. Таким образом, «лактид» в полилактидном полимере относится к повторяющейся единице полимера, которую структурно можно рассматривать как образованное из пары молекул молочной кислоты, при том понимании, что волнистые линии указывают точки присоединения к соседним группам:

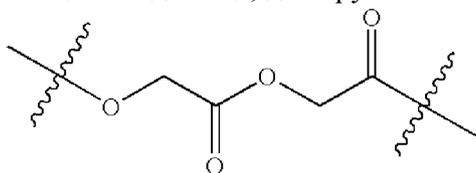


Конфигурация хиральных атомов углерода включает любые и все возможные конфигурации и их смеси, как описано выше для циклического димера. Полилактид существует в двух стереоформах, обозначенных D или L для правовращающих или левовращающих или DL для рацемической смеси, *например*, поли(D, L-лактид) или поли(D, L-лактид-со-гликолид).

Термин «гликолид» может использоваться в настоящем документе, когда речь идет о самом химическом соединении, таком как «гликолидный реагент» или «гликолидный реагент», означает димерный циклический эфир гликолевой кислоты:



Когда речь идет о «гликолидной» единице в полимере, этот термин относится к повторяющейся единице, димеру гликолевой кислоты, как показано:



Подобно лактидной единице, в некоторых вариантах осуществления, один конец гликолидной единицы может содержать карбоксильную группу, связанную с соседним атомом *через* сложноэфирную связь, или амидную связь, или *через* связь любого другого типа, которую может образовывать карбоксильная группа, и другой конец гликолидной единицы содержит гидроксильную группу, которая может быть связана с соседним атомом *через* сложноэфирную связь, простую эфирную связь или *через* связь любого другого типа, которую может образовывать гидроксильная группа.

[00113] В некоторых вариантах осуществления, полимер PLG имеет по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты. По меньшей мере одна концевая группа карбоновой кислоты не защищена; она не находится в форме сложного эфира или какой-либо другой функциональной группы, которая служит защитной группой для карбоновой кислоты. Как правило, полимер PLG с кислотной концевой группой получают путем полимеризации с раскрытием кольца мономеров лактида и/или гликолида с помощью стандартных методов полимеризации с ростом цепи, которая инициируется водой или

соединением карбоновой кислоты формулы Nu-R-COOH, где Nu представляет собой нуклеофильную группу, такую как амин или гидроксил, R представляет собой любую органическую группу, и -COOH представляет собой функциональную группу карбоновой кислоты. Нуклеофильная группа молекулы инициирует полимеризацию с раскрытием кольца в присутствии катализатора и тепла, образуя полимер с функциональной группой карбоновой кислоты на одном конце. Подходящими инициаторами являются карбоновые кислоты, содержащие алкильную цепь, нуклеофил и растворимые в растворителе, используемом для получения полимера. Примеры подходящих инициаторов включают, но не ограничены ими, ГАМК (гамма-аминомасляную кислоту), ГГМК (гамма-гидроксимасляную кислоту), молочную кислоту, гликолевую кислоту, лимонную кислоту и ундециленовую кислоту. Альтернативно, концевая группа карбоновой кислоты может быть создана на конце полимерной цепи путем пост-полимеризационной модификации. Присутствие концевой группы карбоновой кислоты в полимере повышает гидрофильность полимера по сравнению с полимерами PLG с другими концевыми группами, такими как сложноэфирные и/или гидроксильные группы, и может влиять на разложение полимера и высвобождение АФИ *in situ*.

[00114] Используемый в настоящем документе термин «катализатор» может относиться к любому подходящему веществу, способному инициировать или и/или увеличивать скорость полимеризации. В некоторых вариантах осуществления, катализатор может представлять собой любой катализатор, подходящий для полимеризации с раскрытием кольца. Например, в качестве катализатора полимеризации можно использовать соль олова органической кислоты. Соль олова может быть либо оловянистой (двухвалентной), либо содержащей четырехвалентное олово (четырёхвалентной). В некоторых случаях, катализатором может быть октаноат двухвалентного олова. Катализатор может присутствовать в реакционной смеси полимеризации в любом подходящем количестве, обычно в пределах примерно от 0,01 до 1,0 процента.

[00115] В вариантах осуществления, биоразлагаемый сополимер имеет молярное отношение мономеров лактида к гликолиду (L:G), равное любым двум целым числам от X до Y (*m.e.* X:Y), где X составляет по меньшей мере примерно 50 и не более примерно 90, и сумма X и Y равна 100. Если не указано иное, все соотношения между мономерами в описанном в настоящем документе сополимере являются молярными соотношениями. Другими словами, в вариантах осуществления, сополимер PLG имеет молярное отношение мономеров лактида к гликолиду от примерно 50:50 до примерно 90:10. В некоторых вариантах осуществления, сополимер PLG имеет молярное отношение мономеров лактида к гликолиду от примерно 70:30 до примерно 85:15. В некоторых вариантах осуществления, сополимер PLG имеет молярное отношение мономерных единиц лактида к гликолиду примерно 70:30, или примерно 75:25, или примерно 80:20, или примерно 85:15.

[00116] В вариантах осуществления, сополимер PLG может быть необязательно

очищен перед использованием в составе с пролонгированным высвобождением для удаления низкомолекулярных олигомеров, и/или непрореагировавших мономеров, и/или катализатора. В данной области техники известно несколько способов очистки полимеров, включая способы, описанные в патентах США №№ 4,810,775, 7,019,106 и 9,187,593, среди прочих.

[00117] Используемые в настоящем документе термины «молекулярная масса» и «средняя молекулярная масса», если не указано иное, означают средневесовую молекулярную массу, измеренную с помощью обычного прибора для гель-проникающей хроматографии (ГПХ) (такого как Agilent 1260 Infinity Quaternary LC с Agilent G1362A Refractive Index Detector) с использованием полистирольных стандартов и тетрагидрофурана (ТГФ) в качестве растворителя. Кроме того, «молекулярная масса», «средняя молекулярная масса» и «средневесовая молекулярная масса», представленные в настоящем документе, если не указано иное, относятся к молекулярной массе полимера или сополимера в составе композиции с пролонгированным высвобождением после того, как композиция подверглась стерилизации облучением электронным пучком (электронно-лучевой). Хорошо известно, что процесс электронно-лучевой стерилизации снижает молекулярную массу полимера из-за разрыва полимерных связей, что приводит к более короткой полимерной цепи с более низкой ММ. Величина уменьшения ММ из-за электронно-лучевого облучения охарактеризована и учитывается во время производства и может составлять, например, примерно 0,1-25% в зависимости от начального размера полимера. Диапазоны «молекулярной массы» и «средней молекулярной массы» и «среднемассовой молекулярной массы», описанные в настоящем документе, могут также относиться к диапазонам молекулярной массы для спецификаций высвобождения полимера.

[00118] В некоторых вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера может составлять от примерно 1 кДа до примерно 45 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 40 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 36 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 30 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 25 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 24 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 23 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 22 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 21 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 20 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 19 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 18 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 17 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 16 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 15 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 13 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 12 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 11 кДа, или от примерно 4 кДа до примерно 10 кДа, или, альтернативно, любое целое число до любого другого целого числа от 1 кДа до примерно 45 кДа. В некоторых вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера может составлять от 14 кДа до примерно 40 кДа, или от примерно 14 кДа до примерно 36 кДа, или от примерно 14 кДа до примерно 30 кДа, или от примерно 14 кДа до примерно 25 кДа,

или от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа, или от примерно 14 кДа до примерно 23 кДа, или от примерно 14 кДа до примерно 22 кДа, или от примерно 14 кДа до примерно 21 кДа, или от примерно 14 кДа до примерно 20 кДа. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера может составлять от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа; еще в других предпочтительных вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера может составлять от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа; в то время как еще в других предпочтительных вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера может составлять от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа. В некоторых вариантах осуществления композиции, биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу примерно 4 кДа, или примерно 5 кДа, или примерно 6 кДа, или примерно 7 кДа, или примерно 8 кДа, или примерно 9 кДа, или примерно 10 кДа, или примерно 11 кДа, или примерно 12 кДа, или примерно 13 кДа, или примерно 14 кДа, или примерно 15 кДа, или примерно 16 кДа, или примерно 17 кДа, или примерно 18 кДа, или примерно 19 кДа, или примерно 20 кДа или примерно 21 кДа, или примерно 22 кДа, или примерно 23 кДа, или примерно 24 кДа, или примерно 25 кДа, или примерно 26 кДа, или примерно 27 кДа, или примерно 28 кДа, или примерно 29 кДа, или примерно 30 кДа или примерно 31 кДа, или примерно 32 кДа, или примерно 33 кДа, или примерно 34 кДа, или примерно 35 кДа, или примерно 36 кДа. В предпочтительных вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу примерно 9 кДа; в то время как в других предпочтительных вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу примерно 19 кДа; в то время как еще в других предпочтительных вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер имеет средневесовую молекулярную массу примерно 28 кДа.

[00119] В некоторых вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер может представлять собой сополимер поли(лактид-со-гликолида), имеющий молярное соотношение мономеров лактида к гликолиду от примерно 70:30 до примерно 85:15, где полимер имеет по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и средневесовую молекулярную массу от примерно 4 кДа до примерно 36 кДа. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер может представлять собой сополимер поли(лактид-со-гликолида), имеющий молярное соотношение мономеров лактида к гликолиду примерно 70:30 или примерно 85:15, где полимер имеет по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и средневесовую молекулярную массу от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа или, более предпочтительно, средневесовую молекулярную массу примерно 9 кДа. В других предпочтительных вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер может представлять собой сополимер поли(лактид-со-гликолида), имеющий молярное соотношение мономеров лактида к гликолиду примерно 70:30 или примерно 85:15, где полимер имеет по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и средневесовую молекулярную массу от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа, или более

предпочтительно, средневесовую молекулярную массу примерно 19 кДа. В еще других предпочтительных вариантах осуществления, биоразлагаемый полимер может представлять собой сополимер поли(лактид-со-гликолида), имеющий молярное отношение мономера лактида к гликолиду примерно 70:30 или примерно 85:15, где полимер имеет по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и средневесовую молекулярную массу от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа, или более предпочтительно, средневесовую молекулярную массу примерно 28 кДа.

[00120] Биоразлагаемый полимер может составлять от примерно 10% масс. до примерно 50% масс. композиции, или предпочтительно, от примерно 20% масс. до примерно 40% масс. композиции, или более предпочтительно, от примерно 25% масс. до примерно 35% масс. композиции, или еще более предпочтительно, примерно 30% масс. композиции. Альтернативно, биоразлагаемый полимер может составлять любое целое число массовой доли композиции от примерно 10% масс. до примерно 50% масс., или может составлять диапазон от любого целого числа массовой доли композиции до любого другого целого числа массовой доли композиции от примерно 10% масс. до примерно 50% масс.

#### Система биосовместимых растворителей

[00121] Композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему описанию содержит систему биосовместимых растворителей, которая способна растворять биоразлагаемый полимер и образовывать суспензию с АФИ тестостерона при объединении трех компонентов, и также рассеивается в организме, обеспечивая образование твердого депо *in situ*. Система растворителей включает по меньшей мере один биосовместимый растворитель и по меньшей мере один низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ) в качестве соразтворителя. Система растворителей частично или полностью рассеивается или диффундирует в окружающие ткани хозяина при ее введении. Диффузия или рассеивание системы растворителей при введении в телесные жидкости обеспечивает отверждение полимера и суспендированного в нем АФИ тестостерона в виде твердого депо *посредством* коагуляции или осаждения обоих компонентов в телесных жидкостях. Степень нерастворимости в воде растворителей и соразтворителей в системе растворителей влияет на желаемую скорость диффузии в телесные жидкости для регулирования скорости и степени затвердевания полимера. Кроме того, растворитель/соразтворители регулируют вязкость текучей композиции с пролонгированным высвобождением, что способствует приготовлению и введению композиции с пролонгированным высвобождением субъекту. Составы по настоящему описанию предлагают изобретательские системы растворителей, которые помогают достичь желаемых характеристик состава и профилей пролонгированного высвобождения, описанных в настоящем документе.

[00122] Используемый в настоящем документе термин «растворитель» относится к жидкости, которая растворяет твердое или жидкое растворенное вещество, или к жидкой внешней фазе суспензии, в которой диспергированы твердые частицы. Термин

«соразворитель» относится к веществу, добавляемому к растворителю для изменения растворимости растворенного вещества в растворителе. Используемый в настоящем документе термин «система растворителей» относится к комбинации по меньшей мере одного биосовместимого растворителя, описанного в настоящем документе, и по меньшей мере одного низкомолекулярного ПЭГ в качестве соразворителя. Используемый в настоящем документе термин «биосовместимый растворитель» может быть определен как любой растворитель, безопасный для инъекций в организм человека. Термин «биосовместимый растворитель» может использоваться взаимозаменяемо с термином «растворитель». Биосовместимый растворитель может представлять собой смесь растворителей и/или соразворителей, и может быть гомогенным или гетерогенным по своей природе. Растворитель может быть органическим растворителем (на основе углерода) и, кроме того, может быть полярным апротонным растворителем, который обычно не токсичен в телесных жидкостях. Растворитель может быть частично или полностью нерастворимым в воде.

[00123] Биосовместимые растворители и соразворители, подходящие для использования в вариантах осуществления настоящего описания, включают или могут состоять, по меньшей мере, частично из одного или нескольких растворителей, выбранных из группы, состоящей из амидов, кислот, спиртов, сложных эфиров одноосновных кислот, простых смесей спирта с эфиром, сульфоксидов, лактонов, полигидроксиспиртов, сложных эфиров полигидроксиспиртов, кетонов и простых эфиров. Подходящие растворители и соразворители по настоящему описанию включают, в качестве неограничивающего примера, N-метил-2-пирролидон (NMP), диметилсульфоксид (ДМСО), полиэтиленгликоль (ПЭГ), бутиролактон, N-циклогексил-2-пирролидон, монометиловый эфир диэтиленгликоля, диметилацетамид, диметилформаид, этилацетат, этиллактат, N-этил-2-пирролидон, глицеринформаль, гликофузол, N-гидроксиэтил-2-пирролидон, изопропилиденглицерин, молочную кислоту, метоксиполиэтиленгликоль, метоксипропиленгликоль, метилацетат, метилэтилкетон, метиллактат, полиоксил 35 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, бензиловый спирт, n-пропанол, изопропанол, трет-бутанол, пропиленгликоль, 2-пирролидон, триацетин, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, сложный эфир любого из вышеперечисленных и комбинации любых из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления, биосовместимый растворитель содержит по меньшей мере один из N-метил-2-пирролидона и диметилсульфоксида. В предпочтительных вариантах осуществления, биосовместимый растворитель включает N-метил-2-пирролидон.

[00124] Когда растворитель представляет собой комбинацию или смесь растворителей и/или соразворителей, любые два из растворителей и/или соразворителей в смеси могут присутствовать в любом весовом соотношении от примерно 1:99 до примерно 99:1. Если растворитель включает два или несколько растворителей и/или соразворителей, любые два из них могут присутствовать в любом весовом соотношении

от примерно 99:1 до примерно 1:99, или от примерно 90:10 до примерно 10:90, или от примерно 80:20 до примерно 20:80, или от примерно 30:70 до примерно 70:30, или от примерно 40:60 до примерно 60:40, или примерно 50:50, или, альтернативно, в любом весовом соотношении X:Y где каждый из X и Y представляет собой целое число от примерно 1 до примерно 99, и сумма X и Y равна 100.

[00125] Как обсуждалось выше, система растворителей, используемая в настоящем описании, включает, в дополнение к по меньшей мере одному биосовместимому растворителю, соразтворитель в форме одного или нескольких низкомолекулярных полиэтиленгликолей (ПЭГ). Использование ПЭГ в качестве соразтворителя в системе растворителей улучшает степень суспендирования АФИ тестостерона в составе. Низкомолекулярный ПЭГ представляет собой биосовместимый растворитель, который действует как жидкий носитель и сольватирует полимер. Поскольку это обычно ограничивает растворимость сложных эфиров тестостерона, таких как TU, в составе, добавление низкомолекулярного ПЭГ улучшает термическую стабильность состава, что приводит к более контролируемому производственному процессу и конечному продукту.

[00126] Как правило, низкомолекулярные ПЭГ, используемые в настоящем описании, имеют среднечисловую молекулярную массу примерно 3350 дальтон или менее (*например*, ПЭГ 3350 или менее, где среднечисловая молекулярная масса ПЭГ уменьшается на целочисленное значение 44 г/моль, которое представляет собой один мономер этиленгликоля (ЭГ)). Как известно в данной области техники, ссылка на соразтворитель ПЭГ с конкретной среднечисловой молекулярной массой обычно относится к материалу, который не является монодисперсным; *т.е.* в материале существует распределение групп ПЭГ, которые вместе обеспечивают среднюю молекулярную массу *целевой* молекулярной массы. Например, ПЭГ 300 представляет собой смесь фрагментов ПЭГ с распределением молекулярной массы, которое дает среднечисловую молекулярную массу 300 Да (300 Да является целевой молекулярной массой). Соответственно, ПЭГ 300 означает ПЭГ со среднечисловой молекулярной массой 300 Да; ПЭГ 400 означает ПЭГ со среднечисловой молекулярной массой 400 Да и т.д.

[00127] Как известно в данной области техники, ПЭГ может быть линейным или разветвленным. ПЭГ обычно относится к поли(этиленгликолю) с концевыми гидроксильными (-ОН) группами, но существуют альтернативные или производные формы ПЭГ, которые имеют одну или несколько других концевых групп, отличных от гидроксильных групп. Например, монометилловый эфир поли(этиленгликоля) имеет одну концевую гидроксильную группу (-ОН) и одну концевую группу метилового эфира (-СН<sub>3</sub>), в то время как диметилловый эфир поли(этиленгликоля) имеет две концевые группы метилового эфира (-СН<sub>3</sub>). Используемый в настоящем документе термин «ПЭГ» относится к полимеру, содержащему повторяющиеся мономеры этиленгликоля (ЭГ); концевые группы могут представлять собой гидроксильные (-ОН) группы или другую химическую группу. Подходящие концевые группы ПЭГ могут включать, но не ограничены ими, гидроксил, метиловый эфир, сложный метиловый эфир, акрилат,

метакрилат, малеимид, винилсульфонат, норборнен, N-гидроксисукцинимидный эфир, альдегид, ангидрид, эпоксид, изоцианат, сульфонилхлорид, фторбензол, имидоэфир, карбодиимид, ацилазид, карбонат, фторфениловый эфир, тиол, амин, карбоксил и карбонил. В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ содержит по меньшей мере одну концевую группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксильной группы и группы метилового эфира. В предпочтительных вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ содержит концевые гидроксильные группы.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, в систему растворителей может быть включен один низкомолекулярный ПЭГ. В других вариантах осуществления, в систему растворителей могут быть включены два низкомолекулярных. В других вариантах осуществления, в систему растворителей могут быть включены три или более низкомолекулярных ПЭГ. Подходящие низкомолекулярные ПЭГ, применимые в настоящем описании, могут включать, но не ограничены ими, ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 500, ПЭГ 600, ПЭГ 1000, ПЭГ 1450 и ПЭГ 3350. Эти ПЭГ имеют концевые гидроксильные группы. Другие подходящие низкомолекулярные ПЭГ могут включать, например, ПЭГ 250 и ПЭГ 350. ПЭГ 250 может иметь концевые группы метилового эфира, и ПЭГ 350 может иметь концевую группу метилового эфира и концевую гидроксильную группу. В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ имеет среднечисловую молекулярную массу примерно 1000 дальтон или менее (*m.e.* ПЭГ 1000 или менее). В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ имеет среднечисловую молекулярную массу примерно 600 дальтон или менее (*m.e.* ПЭГ 600 или менее). В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ представляет собой ПЭГ 300 или ПЭГ 400.

[00129] В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ПЭГ может присутствовать в количестве от примерно 25% масс. или менее, или примерно 20% масс. или менее, или примерно 15% масс. или менее, или примерно 10% масс. или менее. В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный ПЭГ может присутствовать в количестве от примерно 1% масс. до примерно 25% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 20% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 15% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 10% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 9% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 8% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 7% масс., или от примерно от примерно 1% масс. до примерно 6% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 5% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 4% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 3% масс., или от примерно 1% масс. до примерно 2% масс. состава, или от примерно 5% масс. до примерно 15% масс., или от примерно 6% масс. до примерно 14% масс., или от примерно 7% масс. до примерно 13% масс., или от примерно 8% масс. до примерно 12% масс., или от примерно 9% масс. до примерно 11% масс., или примерно 10% масс., или альтернативно в виде любого целого числа массовой доли состава от примерно 1% масс. до примерно 25% масс., включительно. Как правило, в качестве общего неограничивающего наблюдения, когда в систему

растворителей включают меньшие низкомолекулярные ПЭГ (*например*, ПЭГ 250, ПЭГ 300, ПЭГ 350, ПЭГ 400 и ПЭГ 600), количество низкомолекулярного ПЭГ будет больше, чем в случае включения в систему растворителей более крупных низкомолекулярных ПЭГ (*например*, ПЭГ 3350 и ПЭГ 1450). Количество низкомолекулярного ПЭГ, присутствующего в составе, таково, что оно улучшает термическую стабильность состава; однако составы, описанные в настоящем документе, также остаются текучими (*т.е.* подходящими для инъекции) при комнатной температуре и при температурах охлаждения (*т.е.* 0-8°C).

[00130] В вариантах осуществления настоящего описания, система растворителей может присутствовать в любом количестве от примерно 30% масс. до примерно 70% масс. композиции, или от примерно 40% масс. до примерно 60% масс. композиции, или от примерно 45% масс. до примерно 55% масс. композиции, или примерно 50% масс. композиции, или, альтернативно, система растворителей может варьироваться от любого целого числа массовой доли композиции до любого другого целого числа массовой доли композиции от примерно 40% масс. до примерно 70% масс.

[00131] В некоторых вариантах осуществления, система растворителей может представлять собой смесь NMP и низкомолекулярного ПЭГ, предпочтительно, ПЭГ 300 или ПЭГ 400, где массовое отношение NMP к низкомолекулярному ПЭГ составляет от примерно 1:1 до примерно 5:1, оба включительно, или составляет примерно 1:1, или примерно 1,5:1, или примерно 2:1, или примерно 2,5:1, или примерно 3:1, или примерно 3,5:1, или примерно 4:1, или примерно 4,5:1, или примерно 5:1. В других вариантах осуществления, система растворителей может представлять собой смесь ДМСО и низкомолекулярного ПЭГ, предпочтительно, ПЭГ 300 или ПЭГ 400, где массовое отношение ДМСО к низкомолекулярному ПЭГ составляет от примерно 1:1 до примерно 5:1, оба включительно, или составляет примерно 1:1, или примерно 1,5:1, или примерно 2:1, или примерно 2,5:1, или примерно 3:1, или примерно 3,5:1, или примерно 4:1, или примерно 4,5:1 или примерно 5:1.

#### Активный фармацевтический ингредиент

[00132] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат тестостерон или его фармацевтически приемлемый сложный эфир (или его подходящий аналог, который может включать соль или производное тестостерона или его сложный эфир) в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ), который в целом может называться в настоящем документе как «АФИ тестостерона». Подходящие АФИ тестостерона для использования в вариантах осуществления, предложенных настоящим описанием, предпочтительно будут находиться в стабильной суспензии в составе, предложенном в настоящем описании (*т.е.* в комбинации с биоразлагаемым полимером и системой растворителей, как описано в настоящем документе). В вариантах осуществления, предпочтительный АФИ тестостерона выбран из тестостерона или сложного эфира тестостерона. Подходящие сложные эфиры тестостерона для применения в вариантах осуществления, предложенных настоящим описанием, включают ундеканат

тестостерона (TU), который также известен как ундецилат тестостерона, ципионат тестостерона (ТС), пропионат тестостерона и бусциклат тестостерона. АФИ тестостерона находится в основном в твердой форме (в суспензии) в композиции биоразлагаемого полимера и растворителя(ей) при температурах вплоть до температуры тела (*например*, от примерно 36,5°C до примерно 37,5°C (от примерно 97,7°F до примерно 99,5°F)). В некоторых вариантах осуществления, АФИ тестостерона находится по существу в твердой форме в составе с пролонгированным высвобождением при температурах до примерно 35°C или даже при температурах до примерно 40°C. Желательно, чтобы АФИ тестостерона был химически и физически стабилен в составе при температуре окружающей среды и температуре тела, и в некоторых вариантах осуществления, при более высоких температурах, связанных, например, с определенными процессами облучения электронным пучком или другими процессами, которым может быть подвергнут состав с пролонгированным высвобождением при повышенной температуре в течение определенного периода времени. Аналогичным образом, поскольку составы с пролонгированным высвобождением могут храниться в течение недель или месяцев при температуре окружающей среды или в холодильнике, химическая и физическая стабильность АФИ тестостерона в составах с пролонгированным высвобождением в этом более низком температурном диапазоне также является элементом настоящего описания. В вариантах осуществления, АФИ тестостерона находится в основном в твердой форме в составе с пролонгированным высвобождением при температуре по меньшей мере примерно до 35°C, или по меньшей мере примерно до 36°C, или по меньшей мере примерно до 37°C, или по меньшей мере примерно до 38°C, или при температурах по меньшей мере примерно до 39°C или по меньшей мере примерно до 40°C. В одном варианте осуществления, АФИ тестостерона находится в основном в твердой форме в композиции с пролонгированным высвобождением в диапазоне температур от температуры охлаждения (*например*, 0-8°C) или ниже до температуры тела, или в других вариантах осуществления, до любой температуры между 35°C и 40°C или выше, с шагом 0,1°C.

[00133] Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин «суспензия», при ссылке на композицию по настоящему описанию, может относиться к составам, в которых по меньшей мере примерно 10%, или по меньшей мере примерно 15%, или по меньшей мере примерно 20%, или по меньшей мере примерно 25%, или по меньшей мере примерно 30%, или по меньшей мере примерно 35%, или по меньшей мере примерно 40%, или по меньшей мере примерно 45%, или по меньшей мере примерно 50%, или по меньшей мере примерно 55%, или по меньшей мере примерно 60%, или по меньшей мере примерно 65%, или по меньшей мере примерно 70%, или по меньшей мере примерно 75%, или по меньшей мере примерно 80%, или по меньшей мере примерно 85%, или по меньшей мере примерно 90% АФИ тестостерона находится в виде твердых частиц, суспендированных в композиции полимера и растворителя. Описание АФИ тестостерона в настоящем документе как «по существу в твердой форме» или «по существу в

суспензии» в составе относится к составам, в которых по меньшей мере примерно 50%, или по меньшей мере примерно 55%, или по меньшей мере примерно 60%, или по меньшей мере примерно 65%, или по меньшей мере примерно 70%, или по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, или по меньшей мере примерно 85%, или по меньшей мере примерно 90% АФИ тестостерона находится в виде твердых частиц, суспендированных в композиции полимера и растворителя.

[00134] Желаемый размер частиц или распределение размеров частиц АФИ тестостерона будет в значительной степени зависеть от формы тестостерона и желаемого профиля высвобождения. В целом, в качестве неограничивающего соображения, меньший размер частиц приведет к более быстрому высвобождению *in vivo* (*т. е.* к меньшей продолжительности высвобождения) и/или большему выбросу и соответствующей более высокой пиковой концентрации *in vivo*, в то время как больший размер частиц приведет к более медленному высвобождению *in vivo* (*т. е.* большей продолжительности высвобождения) и/или меньшему выбросу и соответствующей более низкой пиковой концентрации *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, бимодальное распределение частиц по размерам может обеспечивать благоприятный профиль высвобождения или другой желательный эффект; в качестве неограничивающего примера и не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, возможно, что более мелкие частицы могут вызывать быстрое высвобождение лекарственного средства (*например*, за счет более быстрого высвобождения из депо и/или более быстрой солубилизации при высвобождении и/или модификация жидкостных каналов в депо) для обеспечения начального терапевтического эффекта, и более крупные частицы могут высвобождаться позже для обеспечения пролонгированного терапевтического эффекта. Варианты осуществления также могут включать частицы, инкапсулированные, например, в микросферу или липидную сферу, что может обеспечить дополнительный механизм контроля высвобождения тестостерона *in vivo*.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, АФИ тестостерона можно измельчать для получения желаемого распределения частиц по размерам. Подходящие методы измельчения включают, в качестве неограничивающего примера, сухое измельчение, струйное измельчение (также известное как измельчение с использованием энергии жидкости), наноизмельчение или мокрое измельчение в воде или другом растворителе с последующей лиофилизацией или сушкой, гомогенизацию, измельчением на шаровой мельнице, измельчение резаком, измельчение на вальцовой мельнице, измельчение с помощью ступки и пестика, измельчение на бегунах, криоизмельчение или их комбинации. Во многих вариантах осуществления, струйное измельчение является желательным методом из-за контроля температуры, снижения риска загрязнения и масштабируемости. В целом, в качестве неограничивающего соображения, методы механической микронизации и измельчения, как правило, являются более подходящими, чем методы перекристаллизации, поскольку при перекристаллизации существует риск введения остаточных растворителей и сокристаллов, которые могут повлиять на

поведение и безопасность полимерной композиции. В некоторых вариантах осуществления, АФИ тестостерона можно измельчить, и затем лиофилизировать или высушить иным образом для удаления остаточной воды и/или улучшения стабильности.

[00136] Используемый в настоящем документе термин «размер частиц», если не указано иное, относится к среднему размеру частиц, также обозначаемому как значения « $D_{v,50}$ ». Кроме того, используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин «диапазон» относится к разнице между размером частиц 90-го перцентиля (обозначенным как « $D_{v,90}$ ») и размером частиц 10-го перцентиля (обозначенным как « $D_{v,10}$ »), деленное на размер частиц 50-го перцентиля ( $D_{v,50}$ ); таким образом, интервал объема частиц можно интерпретировать как меру того, насколько широко распределены размеры частиц в объеме. Размеры частиц (*например*,  $D_{v,90}$ ,  $D_{v,50}$  и  $D_{v,10}$ ) определяют путем измерения размера частиц на основе объема. Если не указано иное, размеры частиц определяют с использованием анализатора размера частиц лазерной дифракцией, такого как прибор Malvern Mastersizer®. Программное обеспечение и расчеты, которые могут конвертировать из анализа распределения на основе чисел в анализ распределения на основе объема (и наоборот), хорошо известны в данной области техники; следовательно, для размеров частиц, рассчитанных с использованием числового метода, можно также оценить размер частиц на основе объема. Измерения распределения частиц по размерам на основе объема являются стандартным выбором для многих методов измерения размеров частиц по совокупному светорассеянию, включая лазерную дифракцию, и обычно используются в фармацевтической промышленности. Кроме того, если не указано иное, размеры частиц относятся к размеру порошка АФИ перед суспендированием в композиции. Когда АФИ суспендируют в композиции, размер частиц может отличаться от размера исходного порошка АФИ.

[00137] В некоторых вариантах осуществления, АФИ тестостерона будет иметь медианный размер частиц ( $D_{v,50}$ ) перед суспендированием в композиции от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм, или от примерно 1 мкм до примерно 90 мкм, или от примерно 1 мкм до примерно 80 мкм, или от примерно 1 мкм до примерно 70 мкм, или от примерно 1 мкм до примерно 60 мкм, или от примерно 1 мкм до примерно 50 мкм, или от примерно 1 мкм до примерно 40 мкм, или от примерно 1 мкм до примерно 30 мкм или от примерно 1 мкм до примерно 20 мкм. В некоторых вариантах осуществления, средний размер частиц перед суспендированием в композиции составляет от примерно 10 мкм до примерно 100 мкм, или от примерно 20 мкм до примерно 100 мкм, или от примерно 30 мкм до примерно 100 мкм, или от примерно 40 мкм до примерно 100 мкм, или от примерно 50 мкм до примерно 100 мкм, или от примерно 60 мкм до примерно 100 мкм, или от примерно 70 мкм до примерно 100 мкм. В некоторых вариантах осуществления, средний размер частиц АФИ тестостерона перед суспендированием в композиции составляет от примерно 20 мкм до примерно 90 мкм, или от примерно 25 мкм до примерно 85 мкм, или от примерно 30 мкм до примерно 80 мкм, или от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм, или от примерно 40 мкм до примерно 70 мкм, или от примерно 45

мкм до примерно 65 мкм. В других вариантах осуществления, средний размер частиц АФИ тестостерона перед суспендированием в композиции может варьироваться от любого целого числа до любого другого целого числа от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм, оба включительно.

[00138] В некоторых вариантах осуществления, АФИ тестостерона будет иметь размер частиц 90-го перцентиля ( $D_{v,90}$ ) перед суспендированием в композиции от примерно 100 мкм до примерно 450 мкм, или от примерно 100 мкм до примерно 440 мкм, или от примерно 100 мкм до примерно 430 мкм, или от примерно 100 мкм до примерно 420 мкм, или от примерно 100 мкм до примерно 410 мкм, или от примерно 100 мкм до примерно 400 мкм. В некоторых вариантах осуществления, размер частиц 90-го перцентиля перед суспендированием в композиции составляет от примерно 200 мкм до примерно 450 мкм, или от примерно 200 мкм до примерно 440 мкм, или от примерно 200 мкм до примерно 430 мкм, или от примерно 200 мкм до примерно 430 мкм, или от примерно 200 мкм до примерно 420 мкм, или от примерно 200 мкм до примерно 410 мкм, или от примерно 200 мкм до примерно 400 мкм, или от примерно 300 мкм до примерно 450 мкм, или от примерно 300 мкм до примерно 440 мкм, или от примерно от 300 мкм до примерно 430 мкм, или от примерно 300 мкм до примерно 420 мкм, или от примерно 300 мкм до примерно 410 мкм, или от примерно 300 мкм до примерно 400 мкм. В других вариантах осуществления, АФИ тестостерона будет иметь размер частиц 90-го перцентиля ( $D_{v,90}$ ) перед суспендированием в композиции от примерно 370 мкм до примерно 450 мкм, или от примерно 380 мкм до примерно 440 мкм, или от примерно 390 мкм до примерно 430 мкм, или от примерно 400 мкм до примерно 420 мкм, или от примерно 300 мкм до примерно 380 мкм, или от примерно 310 мкм до примерно 370 мкм, или от примерно 320 мкм до примерно 360 мкм, или от примерно 330 мкм до примерно 350 мкм, или от примерно 100 мкм до примерно 190 мкм, или от примерно 110 мкм до примерно 180 мкм, или от примерно 120 мкм до примерно 170 мкм, или от примерно 130 мкм до примерно 160 мкм. В других вариантах осуществления, 90-й перцентиль размера частиц АФИ тестостерона перед суспендированием в композиции может варьироваться от любого целого числа до любого другого целого числа от примерно 100 мкм до примерно 450 мкм.

[00139] В различных вариантах осуществления, перед суспендированием в композиции, АФИ тестостерона может иметь интервал от примерно 0,1 до примерно 9, или от примерно 0,5 до примерно 9, или от примерно 1 до примерно 9, или от примерно 1,5 до примерно 9, или от примерно 2 до примерно 9, или от примерно 2,5 до примерно 9, или от примерно 3 до примерно 9, от примерно 3,5 до примерно 9, или от примерно 4 до примерно 9, или от примерно 4,5 до примерно 9, или от примерно 5 до примерно 9. В некоторых вариантах осуществления, АФИ тестостерона до суспендирования в композиции может иметь интервал от примерно 1 до примерно 8,5, или от примерно 1 до примерно 8, или от примерно 1 до примерно 7,5, или от примерно 1 до примерно 7, или от примерно 1 до примерно 6,5, от примерно 1 до примерно 6, или от примерно 1 до

примерно 5,5, или от примерно 1 до примерно 5, или от примерно 1 до примерно 4,5, или от примерно 1 до примерно 4, или от примерно 1 до примерно 3,5, или от примерно 1 до примерно 3, или от примерно 2 до примерно 7, или от примерно 2 до примерно 6,5, или от примерно 2 до примерно 6, или от примерно 2 до примерно 5,5, или от примерно 2 до примерно 5, или от примерно 2 до примерно 4,5, или от примерно 2 до примерно 4, или от примерно 2,5 до примерно 7, или от примерно 3 до примерно 7, или от примерно 3,5 до примерно 7, или от примерно 4 до примерно 7, или от примерно 4,5 до примерно 7, или от примерно 5 до примерно 7. В других вариантах осуществления, АФИ тестостерона до суспендирования в композиции может иметь интервал, который может варьироваться от любой десятой части целого числа до любой другой десятой части целого числа от примерно 0,1 до примерно 9.

[00140] В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит ундеканонат тестостерона со средним размером частиц ( $D_{v,50}$ ) до суспендирования в композиции от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм, предпочтительно, от примерно 45 мкм до примерно 65 мкм, и интервалом размеров частиц от примерно 2 до примерно 7. В других вариантах осуществления, композиция содержит ципионат тестостерона, имеющий средний размер частиц ( $D_{v,50}$ ) до суспендирования в композиции от примерно 30 мкм до примерно 50 мкм и диапазон размеров частиц от примерно 1 до примерно 3.

[00141] Концентрация АФИ тестостерона в композициях по настоящему изобретению может варьироваться от примерно 1% до примерно 40% масс. композиции, например, от примерно 1% до примерно 30% масс. композиции, или от примерно 10% до примерно 30% масс. композиции, или от примерно 15% до примерно 25% масс. композиции, или от примерно 18% до примерно 22% масс. композиции, или примерно 20% масс. композиции. Концентрация АФИ тестостерона в композиции может составлять примерно 5% масс. композиции, или примерно 10% масс. композиции, или примерно 15% масс. композиции, или примерно 20% масс. композиции, или примерно 25% масс. композиции, или примерно 30% масс. композиции, или примерно 35% масс. композиции, или примерно 40% масс. композиции. В других вариантах осуществления, количество АФИ тестостерона в композициях по настоящему изобретению может варьироваться от любого целого числа процента до любого другого целого числа процента в пределах от примерно 1% до примерно 40% масс. композиции. В некоторых вариантах осуществления, концентрация АФИ тестостерона составляет не более примерно 25% от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, концентрация АФИ тестостерона составляет примерно 20% от массы композиции.

[00142] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего описания, композиция с пролонгированным высвобождением может содержать от примерно 100 мг до примерно 400 мг, или от примерно 100 мг до примерно 390 мг, или от примерно 100 мг до примерно 380 мг, или от примерно 100 мг до примерно 370 мг, или от примерно 100 мг до примерно 360 мг, или от примерно 100 мг до примерно 350 мг, или от примерно 100 мг до примерно 340 мг, или от примерно 100 мг до примерно 330 мг, или от

примерно 100 мг до примерно 320 мг, или от примерно 100 мг до примерно 310 мг, или от примерно 100 мг до примерно 300 мг, или от примерно 100 мг до примерно 290 мг, или от примерно 100 мг до примерно 280 мг, или от примерно 100 мг до примерно 270 мг, или от примерно 100 мг до примерно 260 мг, или от примерно 100 мг до примерно 250 мг, или от примерно 100 мг до примерно 240 мг, или от примерно 100 мг до примерно 230 мг, или от примерно 100 мг до примерно 220 мг, или от примерно 100 мг до примерно 210 мг, или от примерно 100 мг до примерно 200 мг, или от примерно 150 мг до примерно 400 мг, или от примерно 150 мг до примерно 390 мг, или от примерно 150 мг до примерно 380 мг, или от примерно 150 мг до примерно 370 мг, или от примерно 150 мг до примерно 360 мг, или от примерно 150 мг до примерно 350 мг, или от примерно 150 мг до примерно 340 мг, или от примерно 150 мг до примерно 330 мг, или от примерно 150 мг до примерно 320 мг, или от примерно 150 мг до примерно 310 мг, или от примерно 150 мг до примерно 300 мг, или от примерно 150 мг до примерно 290 мг, или от примерно 150 мг до примерно 280 мг, или от примерно 150 мг до примерно 270 мг, или от примерно 150 мг до примерно 260 мг, или от примерно 150 мг до примерно 250 мг, или от примерно 150 мг до примерно 240 мг, или от примерно 150 мг до примерно 230 мг, или от примерно 150 мг до примерно 220 мг, или от примерно 150 мг до примерно 210 мг, или от примерно 150 мг до примерно 200 мг АФИ тестостерона на грамм композиции. В других вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением может содержать от любого целого числа до любого другого целого числа от примерно 100 мг до примерно 400 мг АФИ тестостерона на грамм композиции. В предпочтительных вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением содержит от примерно 150 мг до примерно 250 мг АФИ тестостерона на грамм композиции.

[00143] Количество АФИ тестостерона в составе с пролонгированным высвобождением может быть достаточным для достижения средней концентрации тестостерона в сыворотке от примерно 0,5 нг/мл до примерно 20 нг/мл, или от примерно 1 нг/мл до примерно 15 нг/мл, или от примерно от 2 нг/мл до примерно 15 нг/мл или от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение одной недели или дольше, или двух недель или дольше, или одного месяца или дольше, или двух месяцев или дольше, или трех месяцев или дольше, или четырех месяцев или дольше, или пяти месяцев или дольше, или шести месяцев или дольше.

[00144] Профиль высвобождения АФИ тестостерона из композиции будет зависеть от нескольких факторов, включая, но не ограничиваясь ими, количество, форму тестостерона и распределение частиц по размерам, количество и тип полимера (*например*, соотношение мономеров, молекулярную массу, и т.д.), и количество и тип растворителя/состава. В предпочтительных вариантах осуществления, клинически эффективное количество АФИ тестостерона высвобождается контролируемым или пролонгированным образом (*например*, с относительно постоянным или плоским профилем высвобождения) в течение по меньшей мере 3 месяцев, без или с минимальным выбросом с более коротким временем высвобождения. Композиция с пролонгированным

высвобождением в среднем в течение периода дозирования может обеспечить поступление тестостерона в эугонадном диапазоне, при этом средняя концентрация тестостерона в плазме ( $C_{avg}$ ) будет составлять от примерно 3 до примерно 10 нг/мл (*m.e.* от 10,4 нмоль/л до 34,7 нмоль/л).

[00145] Композиция с пролонгированным высвобождением по настоящему описанию содержит АФИ тестостерона, систему растворителей, включающую биосовместимый растворитель и низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ); и биоразлагаемый полимер, содержащий сополимерные сегменты поли(лактид-со-гликолида) (PLG) и содержащий по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты. В вариантах осуществления, АФИ тестостерона может представлять собой ундеканоат тестостерона или ципионат тестостерона, предпочтительно, с одним или несколькими из  $D_{v,50}$  от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм,  $D_{v,90}$  от примерно 100 мкм до примерно 450 мкм и интервалом от примерно 1 до примерно 9 или интервалом от примерно 2 до примерно 7. В вариантах осуществления, полимер PLG может иметь молярное отношение мономеров лактида к гликолиду от примерно 70:30 до примерно 85:15 и средневесовую молекулярную массу биоразлагаемого полимера от примерно 4 кДа до примерно 36 кДа. В вариантах осуществления, растворитель может содержать N-метил-2-пирролидон (NMP) и один или несколько ПЭГ со среднечисловой молекулярной массой примерно 3350 дальтон или менее, предпочтительно, ПЭГ 250, или ПЭГ 300, или ПЭГ 350, или ПЭГ 400, или их комбинацию, и где количество низкомолекулярного ПЭГ составляет примерно 25% масс. или менее композиции, или примерно 15% масс. или менее композиции, или примерно 10% масс. или менее композиции. В вариантах осуществления, АФИ тестостерона составляет примерно 20% масс. композиции, система биосовместимых растворителей составляет примерно 50% масс. композиции, и биоразлагаемый полимер составляет примерно 30% масс. фармацевтической композиции.

[00146] В некоторых вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением содержит примерно 20% масс. ундеканоата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм, предпочтительно, от примерно 45 мкм до примерно 65 мкм, и интервал от примерно 2 до примерно 7, предпочтительно, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 5 до примерно 7; примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль со среднечисловой молекулярной массой примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где массовое отношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 4:1; и примерно 30% масс. 70:30 полимера поли(D, L-лактид-со-гликолид) (PLG), имеющего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 4 кДа до примерно 24 кДа, предпочтительно, от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа. В некоторых вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса составляет примерно 9 кДа. В некоторых вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса составляет от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа. В некоторых вариантах осуществления, средневесовая молекулярная масса составляет примерно 19

кДа.

[00147] В других вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением содержит примерно 20% масс. ундеcanoата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм, предпочтительно, от примерно 45 мкм до примерно 65 мкм, и интервал от примерно 2 до примерно 7, предпочтительно, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 5 до примерно 7; примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль со среднечисловой молекулярной массой примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где массовое отношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 4:1; и примерно 30% масс. 85:15 полимера поли(D, L-лактид-со-гликолида) (PLG), имеющего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 4 кДа до примерно 24 кДа, предпочтительно, от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа или от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа.

[00148] Еще в других вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением содержит примерно 20% масс. ципионата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 30 мкм до примерно 50 мкм и интервал от примерно 1 до примерно 3; примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль со среднечисловой молекулярной массой примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где весовое отношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 3:2; и примерно 30% масс. 70:30 полимера поли(D, L-лактид-со-гликолида) (PLG), содержащего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа.

[00149] Еще в других вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением содержит примерно 20% масс. ципионата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 30 мкм до примерно 50 мкм и диапазон от примерно 1 до примерно 3; примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль со среднечисловой молекулярной массой примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где весовое отношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 3:2; и примерно 30% масс. 85:15 полимера поли(D, L-лактид-со-гликолида) (PLG), содержащего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа.

### Введение

[00150] В настоящем описании также предложены способы заместительной терапии тестостероном для состояния, связанного с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона у пациента, включающие введение пациенту описанной в настоящем документе композиции с пролонгированным высвобождением. Состояние, связанное с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона, может быть врожденным или приобретенным состоянием и может представлять собой, например, первичный гипогонадизм или гипогонадотропный гипогонадизм. Альтернативно или дополнительно, в описании могут быть предложены способы добавления тестостерона для

использования в качестве мужской контрацепции или в трансгендерной (от женщины к мужчине) гормональной терапии.

[00151] Используемые в настоящем документе термины «пациент» и «субъект» являются взаимозаменяемыми и обычно относятся к животным (*например*, к любому организму царства Animalia, включая людей и животных-компаньонов, таких как собаки, кошки и лошади; и сельскохозяйственных животных, таких как коровы, козы, овцы и свиньи), которым вводят или должны вводить композицию или состав по настоящему описанию. В вариантах осуществления, пациент представляет собой человека. В вариантах осуществления, пациент представляет собой взрослого мужчину. В некоторых вариантах осуществления, у взрослого мужчины может быть диагностирован первичный гипогонадизм (врожденный или приобретенный) или гипогонадотропный гипогонадизм (врожденный или приобретенный). В некоторых вариантах осуществления, взрослый мужчина может желать или нуждаться в мужской контрацепции. В некоторых вариантах осуществления, пациенту может быть необходимо пройти, пройти или поддержать переход от женщины к мужчине.

[00152] В некоторых вариантах осуществления, композиции с пролонгированным высвобождением можно хранить в холодильнике или при температуре холодного хранения от примерно 0°C до примерно 8°C, и затем нагревать до комнатной температуры от примерно 18°C до примерно 25°C перед введением субъекту. В некоторых вариантах осуществления, композиции с пролонгированным высвобождением могут храниться в течение 6 месяцев или дольше, или 12 месяцев или дольше, или 18 месяцев или дольше, или 24 месяцев или дольше до введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением может не нуждаться в повторном смешивании или может подвергаться минимальному повторному смешиванию, взбалтыванию, встряхиванию или иному нарушению для восстановления однородности дозировки перед введением пациенту. В некоторых вариантах осуществления, может потребоваться смешивание композиции с пролонгированным высвобождением для образования композиции с пролонгированным высвобождением или повторное смешивание перед введением.

[00153] В вариантах осуществления, композицию с пролонгированным высвобождением вводят подкожно или внутримышечно в организм субъекта. В вариантах осуществления, композиция с пролонгированным высвобождением имеет объем инъекции примерно 3 мл или меньше, или предпочтительно, примерно 2 мл или меньше, или более предпочтительно, примерно 1 мл или меньше, или даже примерно 0,5 мл. При инъекции композиции с пролонгированным высвобождением субъекту, растворитель и соразтворитель рассеиваются, и *in situ* образуется твердое депо, высвобождающее АФИ тестостерона в течение продолжительного периода времени. В различных вариантах осуществления, АФИ тестостерона в твердом депо высвобождается в пациента в клинически эффективном количестве (*например*, по данным измерения средней концентрации тестостерона в сыворотке крови у субъекта).

[00154] Композицию с пролонгированным высвобождением можно вводить еженедельно, каждые две недели, ежемесячно, каждые два месяца, каждые три месяца, каждые четыре месяца, каждые пять месяцев, каждые шесть месяцев и/или так долго, сколько будет требоваться добавка тестостерона. Количество АФИ тестостерона в составе с пролонгированным высвобождением может быть достаточным для обеспечения одной или нескольких начальных нагрузочных доз с более короткими интервалами (*например*, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно), за которыми следуют поддерживающие дозы, при этом количество АФИ тестостерона, обеспечиваемое композицией и/или интервал дозирования увеличивается, или для любой альтернативной схемы дозирования. Композиция с пролонгированным высвобождением может обеспечить добавку тестостерона в эугонадном диапазоне, где средняя концентрация тестостерона в плазме ( $C_{avg}$ ) составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл (*т.е.* от 10,4 нмоль/л до 34,7 нмоль/л) в период дозирования. Дополнительно или альтернативно, композицию с пролонгированным высвобождением можно вводить во время (*т.е.* интервал дозирования) и/или в количествах, достаточных для достижения средней концентрации тестостерона в сыворотке от примерно 0,5 нг/мл до примерно 20 нг/мл, или от примерно 1 нг/мл до примерно 15 нг/мл, или от примерно 2 нг/мл до примерно 15 нг/мл, или от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение одной недели или дольше, или двух недель или дольше, или одного месяца или дольше, или двух месяцев или дольше, или трех месяцев или дольше, или четырех месяцев или дольше, или пяти месяцев или дольше, или шести месяцев или дольше.

#### Готовые изделия

[00155] В настоящем описании также предложены готовые изделия или наборы в соответствии с композициями с пролонгированным высвобождением и способами введения, описанными выше. В некоторых вариантах осуществления, готовое изделие по настоящему описанию включает контейнер с композицией с пролонгированным высвобождением. Контейнер может представлять собой отдельный шприц, где композиция с пролонгированным высвобождением содержится внутри шприца. В некоторых вариантах осуществления, шприц может содержать иглу калибра от 16 до 24, предпочтительно, иглу калибра от 16 до 22, или более предпочтительно, иглу калибра 16-20 или иглу калибра 18-20. В других вариантах осуществления, шприц может представлять собой шприц-автоинъектор.

[00156] Другое готовое изделие может включать первый контейнер, содержащий описанную в настоящем документе композицию с пролонгированным высвобождением, и второй пустой контейнер, который используется для смешивания или повторного перемешивания композиции с пролонгированным высвобождением перед введением субъекту. Первый и второй контейнеры могут быть первой и второй камерами двухкамерного шприца. Эти изделия могут также содержать инструкции по смешиванию композиции, включающие соединение первой и второй камер, и затем проталкивание содержимого первой камеры во вторую камеру, и затем обратно в первую камеру один

или несколько раз до тех пор, пока композиция не будет эффективно перемешана. Эти изделия могут также содержать иглу калибра 16-24, предпочтительно, иглу калибра 16-22 или более предпочтительно, иглу калибра 16-20 или иглу калибра 18-20, которая может быть присоединена к шприцу для введения композиции с пролонгированным высвобождением субъекту.

[00157] Другое готовое изделие может включать первый контейнер, содержащий АФИ тестостерона и, необязательно, биосовместимый растворитель или систему растворителей, и второй контейнер, содержащий биоразлагаемый полимер и систему растворителей. В одном варианте осуществления, первый контейнер может содержать АФИ тестостерона, засыпанный сухим в первый контейнер (*m.e.* в отсутствие какого-либо растворителя или системы растворителей), где второй контейнер содержит биосовместимый полимер и систему растворителей. В этих вариантах осуществления, первый и второй контейнеры могут быть первой и второй камерами двухкамерного шприца. В эти изделия также могут быть включены инструкции по смешиванию содержимого первой и второй камер для получения композиции с пролонгированным высвобождением для введения субъекту. Содержимое первой и второй камер может быть объединено внутри шприца путем добавления содержимого второй камеры в первую камеру или наоборот с последующим смешиванием с образованием текучей композиции. Альтернативно, содержимое первой камеры может быть добавлено во вторую камеру с последующим смешиванием с образованием текучей композиции. Каждый из первого и второго контейнеров также может представлять собой шприц, который может быть соединен или соединен вместе для смешивания содержимого вместе с образованием текучей композиции. Содержимое первой и второй камер можно объединять и смешивать, соединяя контейнеры вместе, перемещая содержимое туда и обратно между двумя камерами до тех пор, пока полимер, система растворителей и АФИ тестостерона не будут эффективно смешаны друг с другом с образованием текучей композиции. Эти изделия могут также содержать иглу калибра от 16 до 24, предпочтительно, иглу калибра от 16 до 22, или более предпочтительно, иглу калибра 16-20 или иглу калибра 18-20, которая может быть прикреплена к шприцу для введения композиции с пролонгированным высвобождением субъекту.

[00158] Эти готовые изделия могут дополнительно содержать инструкции по их применению для заместительной терапии тестостероном. Эти готовые изделия могут также содержать листок-вкладыш, содержащий данные об эффективности и/или безопасности применения композиций с пролонгированным высвобождением для заместительной терапии тестостероном для лечения состояния, связанного с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона.

[00159] Все публикации, патенты и патентные документы включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы они были включены посредством ссылки по отдельности.

## ПРИМЕРЫ

### **Пример 1**

[00160] В следующем примере описаны способы, используемые для получения и тестирования композиций с пролонгированным высвобождением, содержащих ундеканонат тестостерона (TU) или ципионат тестостерона (ТС).

[00161] Полимеры PLG. Для получения составов, описанных в примерах 2-10 ниже, инициированные кислотой сополимеры поли(DL-лактид-со-гликолида) получают с использованием следующих способов. Количества DL-лактида, гликолида и гликолевой кислоты подбирают для получения целевого молярного соотношения мономеров и средневесовой молекулярной массы для каждого исследуемого полимера. Молярные соотношения мономеров и средневесовые молекулярные массы, приведенные в примерах 2-10, являются целевыми значениями; фактические молярные соотношения мономеров и средневесовая молекулярная масса могут немного отличаться из-за различий в процессах производства и стерилизации, но находятся в пределах допустимых спецификаций и пределов тестирования. В сосуд для полимеризации добавляют соответствующие количества DL-лактида, гликолида и гликолевой кислоты, и содержимое сосуда помещают в атмосферу азота. Затем сосуд опускают в масляную баню с регулируемой температурой. Температуру сосуда повышают до расплавления реагентов. Готовят раствор катализатора с соответствующими количествами октоата двухвалентного олова и толуола и добавляют в сосуд. Затем сосуд нагревают примерно до 135-145°C в атмосфере азота в течение примерно 3-4 часов при постоянном перемешивании. Затем для удаления непрореагировавших мономеров лактида к гликолиду сосуд вакуумируют, и мономеры из полимеризационной смеси отгоняют под вакуумом. Затем горячий расплав экструдировать в охлаждающие ванночки. После охлаждения, твердую массу разбивают на более мелкие кусочки.

[00162] Составы TU или ТС полимеров/растворителя. Для получения составов полимер/растворитель, содержащих активный фармацевтический ингредиент (TU или ТС), полимер PLG с желаемым молярным соотношением мономеров и средневесовой молекулярной массой объединяют с N-метил-2-пирролидоном (NMP) и ПЭГ в качестве растворителя и соразтворителя, соответственно, в указанных количествах (см. отдельные эксперименты ниже). Если не указано иное, ПЭГ, используемый в этих примерах, представляет собой ПЭГ с концевыми гидроксильными группами с молекулярной массой 300 Да. Полимер, NMP и ПЭГ смешивают в сосуде, заполненном азотом, и смешивают с использованием Turbula или шаровой мельницы при температуре окружающей среды или на портативном электрическом рашпере с вертелом при повышенной температуре до тех пор, пока композиция не станет гомогенной.

[00163] Для композиций ундеканоата тестостерона, используемых в примерах 2-4 и 6-10, ундеканонат тестостерона (TU) обрабатывают для получения желаемого распределения частиц по размерам перед смешиванием с раствором сополимер/растворитель. В частности, частицы TU подвергают либо струйному измельчению, либо измельчению Netzch. Размер частиц определяют перед добавлением

TU в состав с использованием способов расчета размера частиц на основе объема с использованием анализатора размера частиц с помощью лазерной дифракции, такого как Mastersizer® (Malvern Panalytical, Malvern, PA).

[00164] Для приготовления составов сополимера TU PLG, ундеканоат тестостерона добавляют к раствору сополимер/растворитель в количествах, обеспечивающих доли, указанные в примерах ниже, и вручную перемешивают в композиции до гомогенной дисперсии. Смесь TU/полимер/растворитель гомогенизируют с использованием ниспадающего гомогенизатора Silverson или гомогенизатора ИКА Magic Plant, чтобы сделать возможной инъекцию через иглу калибра 20. В частности, при использовании ниспадающего гомогенизатора Silverson, образцы гомогенизируют при 2500-3500 об/мин в течение 2-17 минут. При использовании гомогенизатора ИКА Magic Plant, образцы гомогенизируют при 3000 об/мин в течение 3-6,25 часов. После включения TU в смесь полимер/растворитель, состав заполняют в шприцы с использованием полуавтоматического наполнителя для шприцев, и шприцы закрывают соединителем с наконечниками Люэра и колпачком с наконечником с наружной резьбой. Затем шприцы упаковывают в маркированные пакеты из фольги с влагопоглотителем, и пакеты запечатывают.

[00165] Для суспензий ципионата тестостерона, использованных в Примерах 5, используют ципионат тестостерона, предоставленный поставщиком. Для приготовления составов сополимера TC PLG, ципионат тестостерона добавляют к раствору сополимер/растворитель в количествах, обеспечивающих доли, указанные в примере 5, и вручную перемешивают в композиции до гомогенной дисперсии. Составы сополимера TC PLG гомогенизируют с использованием ниспадающего гомогенизатора Silverson при 2000-3500 об/мин в течение примерно 5 минут, чтобы обеспечить возможность инъекции через иглу калибра 20. После включения TC в смесь полимер/растворитель, состав заполняют в шприцы с использованием полуавтоматического наполнителя для шприцев, и шприцы закрывают соединителем с наконечниками Люэра и колпачком с наконечником с наружной резьбой. Затем шприцы упаковывают в маркированные пакеты из фольги с влагопоглотителем, и пакеты запечатывают.

[00166] После заполнения шприцев составами сополимеров TU- или TC-PLG, заполненные шприцы хранят в условиях охлаждения (*например*, 2-8°C). Шприцы облучают электронным пучком. Суммарную дозу облучения 30 или 32 кГр вводят для достижения приблизительной общей внутренней дозы 25 кГр. Схему облучения с двумя проходами при 15 или 16 кГр с временем выдержки не менее 1 часа в условиях охлаждения между проходами используют для контроля температуры образца таким образом, чтобы она поддерживалась ниже температуры растворения лекарственного средства во время облучения. Отмечено, что при облучении электронным пучком, средневесовая молекулярная масса полимера может быть снижена примерно на 0,1-25%, при этом полимеры с более высокой молекулярной массой обычно испытывают большее снижение в этом диапазоне, чем полимеры с более низкой молекулярной массой;

следовательно, желаемая молекулярная масса полимера в конечном составе (после облучения) может отличаться от начальной средней молекулярной массы полимера.

[00167] Производство неполимерного контрольного раствора ундеканоата тестостерона. В примере 2 используют контрольный раствор неполимерного ундеканоата тестостерона (также называемый «неполимерный контрольный состав»). Для получения этого контрольного состава, 40% масс. солевого раствора, 40% масс. ПЭГ 300 и 20% масс. ундеканоата тестостерона (TU) объединяют и смешивают путем встряхивания вручную. Затем состав гомогенизируют с использованием ниспадающего гомогенизатора Silverson при 1500 об/мин в течение 5 минут до тех пор, пока он не подойдет для инъекций через иглу калибра 20. Неполимерный контрольный раствор вручную заполняют в промаркированные флаконы, и флаконы закрывают резиновыми прокладками и обжимают верхнюю крышку. Флаконы упаковывают в маркированные пакеты из фольги с влагопоглотителем, и пакеты запечатывают. Флаконы размещают в один слой внутри большого пластикового пакета и отправляют на облучение электронным пучком, как описано выше.

[00168] Тестирование высвобождения *in vivo*. Скорости высвобождения тестостерона получают с использованием крысиной модели. Кастрированным самцам крыс инъецируют одну подкожную инъекцию состава сополимера PLG, содержащего 100 мг/кг (0,18 мл), если не указано иное, ундеканоата тестостерона или 90 мг/кг (0,16 мл) ципионата тестостерона. В заранее определенные моменты времени у крыс берут кровь и определяют уровни тестостерона в плазме. Каждая точка данных основана на средней концентрации тестостерона в плазме. Дозу вводят от шести до десяти крысам, при этом кровопускание дробными дозами проводят в ранние временные точки. Отобранных крыс умерщвляют для анализа депо и гистологического анализа на 42, 91 и 147 дни, что дает  $n=3-10$  в каждый момент времени.

[00169] Скорости высвобождения тестостерона также получают с использованием модели мини-свиньи. Кастрированным самцам мини-свиней вводят по меньшей мере одну, но до семи подкожных инъекций по 1-2 мл состава сополимера PLG в шею и паховый карман для доставки указанной дозы ундеканоата тестостерона. В заранее определенные моменты времени, у мини-свиней берут кровь и определяют уровни тестостерона в плазме. Единичных мини-свиней забивают для анализа депо и гистологического анализа на 42, 91 и 147 дни. Каждая точка данных основана на средней концентрации тестостерона в плазме от одной до шести мини-свиней.

[00170] Профили высвобождения тестостерона получают путем сбора образцов крови у крыс или мини-свиней и последующей обработки образцов для измерения концентрации тестостерона в плазме с помощью жидкостной хроматографии/масс-спектрологии (ЖХ/МС). Временные точки сбора образцов для крыс включают: до введения дозы, через 30 минут, 1 час, 3 часа и 10 часов после введения дозы, и в дни 1, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 56, 70., 91, 105, 119, 133 и 147 после инъекции. Временные точки сбора образцов для мини-свиней включают: до введения дозы и на 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42,

56, 70, 91, 105, 119, 133 и 147 дни после инъекции. Пример 8 также включает сбор проб через 1, 4 и 8 часов.

[00171] Тестирование высвобождения in vitro. Скорости высвобождения ундеcanoата тестостерона получают с использованием USP APPIV в 1xPBS с 3% масс. додецилсульфата натрия (SDS). Состав доставляют в ячейки для растворения и рециркулируют среду. В заранее определенные моменты времени отбирают образцы и определяют концентрацию ундеcanoата тестостерона с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Временные точки сбора образцов для высвобождения in vitro включают: 30 минут, 3, 5, 8, 15, 24, 36 и 48 часов, затем ежедневно в течение 5 дней. Рассчитывают суммарный выброс TU. Каждая точка данных основана на среднем от трех до шести образцов.

### **Пример 2**

[00172] Следующий пример иллюстрирует влияние молярного соотношения мономеров сополимера и молекулярной массы и распределения частиц ундеcanoата тестостерона (TU) по размерам в составе TU-сополимер/растворитель на характеристики высвобождения состава in vivo на крысиной модели.

[00173] Несколько составов сополимеров TU-PLG готовят в соответствии со способами, описанными в примере 1. Во всех составах используют NMP в качестве растворителя и ПЭГ 300 в качестве соразтворителя, и общее количество растворителя (т.е. % NMP +% ПЭГ 300) в составе является постоянным на уровне 50% масс. состава, и массовое соотношение NMP и ПЭГ 300 составляет 4:1. Сополимер PLG включают в количестве 30% масс. состава, но он различается по средневесовой молекулярной массе и молярному соотношению мономеров лактида к гликолиду. Ундеcanoат тестостерона с указанным размером частиц присутствует во всех составах в количестве 20% масс. состава. Подробная информация о составах представлена в Таблице 1, в которой перечислены (1) композиция каждого из составов в массовых долях: ундеcanoата тестостерона (TU), полимера PLG (PLG), растворителя (NMP) и соразтворителя (ПЭГ 300); (2) распределение частиц TU по размерам; и (3) целевое соотношение мономеров полимера PLG (соотношение мономеров L:G) и средневесовая молекулярная масса (полимер, MM) после облучения полимера электронным пучком. Также исследуют неполимерный состав (т.е. суспензию частиц TU в солевом растворе и ПЭГ 300), который готовят в соответствии с процедурой, описанной в примере 1. Подробная информация о неполимерном составе представлена в таблице 2.

**Таблица 1: Композиция составов TU-иницированного кислотой-PLG полимера.**

№ тестируе	Тестируемый состав	Распределение частиц TU по размерам	PLG Соотнош	PLG MM
------------	--------------------	-------------------------------------	-------------	--------

мо го состава	TU/PLG/NMP/ПЭ Г300 (% масс.)	D <sub>v,10</sub> (мкм)	D <sub>v,50</sub> (мкм)	D <sub>v,90</sub> (мкм)	Инте р вал	е ние мономер ов L:G	полиме ра (кДа) <sup>1</sup>
1	20,0/29,7/39,5/9,9	1	4	10	2,3	70:30	9
2	20,0/30,0/40,0/10,0	9	67	412	6,0	70:30	9
3	20,0/30,0/40,0/10,0	9	67	412	6,0	70:30	19
4	20,0/30,0/40,0/10,0	6	18	55	2,7	70:30	19
5	20,0/30,0/40,0/10,0	10	53	340	6,2	70:30	9
6	20,0/30,0/40,0/10,0	10	53	340	6,2	85:15	9
7	20,0/30,0/40,0/10,0	10	53	340	6,2	70:30	19

<sup>1</sup> Указана молекулярная масса полимера после облучения электронным пучком.

**Таблица 2: Композиция TU неполимерного контрольного состава.**

№ тестируемого состава	Тестируемый состав TU/ПЭГ300/солевой раствор (по весу%)	TU Распределение частиц по размерам			
		D <sub>v,10</sub> (мкм)	D <sub>v,50</sub> (мкм)	D <sub>v,90</sub> (мкм)	Интервал
контроль	20,0/40,0/40,0	9	67	412	6,0

[00174] Тестируемые составы 1-7 и неполимерный контрольный состав оценивают *in vivo* на крысах в соответствии со способом, описанным в примере 1. На фиг. 1 показаны результаты тестирования высвобождения *in vivo* (тестируемые составы 1 (♦), 2 (●), 3(v), 4 (◇), 5 (P), 6 (□) и 7 (□) и контрольный состав (□)). Профили высвобождения TU получают путем измерения концентрации тестостерона в плазме перед введением дозы и через различные промежутки времени после введения дозы. В таблице 3 суммированы значения T<sub>max</sub> (*m. e.* времени достижения максимальной концентрации), C<sub>max</sub> (*m. e.* максимальной концентрации), периода полужизни для каждого состава и AUC<sub>inf</sub> (*m. e.* площади под кривой, интегрированной для получения общего воздействия лекарственного средства). Контрольный состав (v) демонстрирует некоторое продолжительное повышение уровня тестостерона в плазме, при этом C<sub>max</sub> достигается примерно через 14 дней после введения дозы. По сравнению с контрольным составом, все тестируемые составы с одинаковым или подобным размером частиц TU демонстрируют более низкую концентрацию тестостерона в плазме в течение более длительного времени. Только тестируемые составы со значительно меньшим размером частиц TU демонстрируют более высокие значения C<sub>max</sub>. Во всех случаях, наблюдаемое «взрывное» высвобождение (C<sub>max</sub> за <2 дня) является достаточно низким. Различия в профиле высвобождения среди тестируемых составов объясняются различиями в средневесовой молекулярной массе полимера и/или распределении частиц TU по размерам.

**Таблица 3: ФК параметры составов TU-иницированного кислотой-PLG**

**полимера и неполимерного контроля.**

№ тестируемого состава	$T_{\max}$ (дни)	$C_{\max}$ (нг/мл)	Период полужизни (дни)	$AUC_{inf}$ (дни*нг/мл)
1	14	24,17	12,47	491,9
2	21	8,29	24,08	464,1
3	35	5,27	29,49	442,3
4	21	11,6	16,26	483,2
5	21	7,4	30,9	474,9
6	21	7,65	30,88	489,4
7	42	5,1	34,16	444,1
контроль	14	9,53	33,75	365,5

[00175] Результаты этих экспериментов демонстрируют, что средневесовая молекулярная масса полимера PLG может использоваться для контроля скорости и продолжительности высвобождения TU из состава. Для простоты сравнения, на фиг. 2А и 2В показано влияние изменения средней молекулярной массы полимера PLG на аналогичные в остальных составах. В частности, на фиг. 2А показаны профили высвобождения TU тестируемых составов 5 (Р) и 7 (□), которые имеют одинаковое соотношение мономеров лактида к гликолиду и распределение частиц TU по размерам, но отличаются тем, что тестируемый состав 5 имеет средневесовую молекулярную массу 9 кДа, и тестируемый состав 7 имеет средневесовую молекулярную массу 19 кДа. На фиг. 2В показан профиль высвобождения TU тестируемых составов 2 (●) и 3 (v), которые имеют одинаковое соотношение мономеров лактида к гликолиду и распределение частиц TU по размерам, но отличаются тем, что тестируемый состав 2 имеет средневесовую молекулярную массу 9 кДа, и тестируемый состав 3 имеет средневесовую молекулярную массу 19 кДа. Два тестируемых состава, показанных на фиг. 2В, имеют больший размер частиц ( $D_{v,50}$  и  $D_{v,90}$ ) по сравнению с двумя тестируемыми составами, показанными на фиг. 2А. Результаты показывают, что за счет увеличения средневесовой молекулярной массы полимера PLG в составе можно увеличить  $T_{\max}$  и снизить  $C_{\max}$ . По мере увеличения молекулярной массы полимера, кривая высвобождения обычно имеет тенденцию к уплощению, снижая  $C_{\max}$  и увеличивая продолжительность повышенных уровней T в плазме. В очень ранние сроки, начальное («взрывное») высвобождение также оказывается меньшим для составов с более высокой средневесовой молекулярной массой.

[00176] Результаты эксперимента также показывают, что распределение частиц TU по размерам можно использовать для контроля скорости и продолжительности высвобождения TU из состава. На фиг. 3А и 3В показано влияние изменения распределения частиц TU по размерам. В частности, на фиг. 3А показаны профили высвобождения TU для тестируемых составов 1 (◆), 2 (●) и 5 (Р), которые имеют

одинаковое соотношение мономеров лактида к гликолиду и средневесовую молекулярную массу 9 кДа, но отличаются тем, что тестируемый состав 1 имеет  $D_{v,50}$  4 и интервал 2,3, тестируемый состав 5 имеет  $D_{v,50}$  53 и интервал 6,2, и тестируемый состав 2 имеет  $D_{v,50}$  67 и интервал 6. На фиг. 3В показан профиль высвобождения ТУ тестируемых составов 3 (v), 4 (◇) и 7 (□), которые имеют одинаковое соотношение мономеров лактида к гликолиду и аналогичную средневесовую молекулярную массу 19 кДа, но отличаются тем, что тестируемый состав 4 имеет  $D_{v,50}$  18 и интервал 2,7, тестируемый состав 7 имеет  $D_{v,50}$  53 и интервал 6,2, и тестируемый состав 3 имеет  $D_{v,50}$  67 и интервал 6. Эти результаты показывают, что составы, содержащие частицы ТУ с более низким  $D_{v,50}$ , приводят к более короткой продолжительности и более высокой  $C_{max}$  по сравнению с составами, содержащими частицы ТУ большего размера. Влияние распределения частиц по размерам на профиль тестостерона в плазме является более выраженным в составах с более низкой молекулярной массой (*например*, составы 9 кДа), где среди составов, тестируемый состав 1 имеет наименьший размер частиц ТУ 4 мкм и гораздо более короткую продолжительность действия по сравнению с тестируемыми составами 2 и 5. Напротив, для составов с более высокой молекулярной массой (*например*, составы 19 кДа), тестируемый состав 4 имеет размер частиц ТУ 18 мкм, и хотя он демонстрирует более короткую продолжительность и более высокую  $C_{max}$  по сравнению с тестируемыми составами 3 и 7, разница в профиле тестостерона в плазме менее выражена, даже несмотря на то, что он имеет гораздо меньший размер частиц по сравнению с тестируемыми составами 3 и 7. Интересно, что размер частиц, по-видимому, мало или совсем не влияет на начальное («взрывное») высвобождение, по меньшей мере, в этих условиях.

[00177] На фиг. 4 показаны профили тестостерона в плазме для тестируемых составов 5 (◇) и 6 (τ). Тестируемые составы 5 и 6 оба содержат ТУ, имеющий одинаковое распределение частиц по размерам, и оба они представляют собой сополимер PLG с молекулярной массой 9 кДа, но полимер отличается молярным соотношением мономеров лактида к гликолиду, которое для тестируемого состава 5 составляет 70:30, тогда как для тестируемого состава 6 оно составляет 85:15. На фиг. 4 показано, что, несмотря на разницу в соотношении мономеров лактида к гликолиду, два профиля тестостерона в плазме для тестируемых составов 5 и 6 аналогичны. Удивительно и вопреки ожиданиям оказалось, что соотношение мономеров лактида к гликолиду не оказывает существенного влияния на профиль высвобождения ТУ в этих условиях (*например*, более низкая средневесовая молекулярная масса).

[00178] В совокупности, на профиль высвобождения составов сополимеров PLG влияет средневесовая молекулярная масса полимера и распределение частиц ТУ по размерам. Эти переменные можно использовать для настройки профиля высвобождения ТУ для получения оптимальной кинетики высвобождения.

### **Пример 3**

[00179] Следующий пример иллюстрирует влияние пропорциональности дозы состава ТУ-сополимер/растворитель на профиль тестостерона в плазме и ФК

характеристики состава *in vivo* на модели крысы.

[00180] Тестируемый состав 7 из примера 2 вводят крысам в различных дозах. Тестируемый состав 7 представляет собой 30% масс. иницированного кислотой сополимера поли(D, L-лактид-со-гликолида) с целевым соотношением мономеров L:G 70:30 и средневесовой молекулярной массой 19 кДа, 40% масс. NMP, 10% масс. ПЭГ 300 и 20% масс. TU, имеющего  $D_{v,50}$  53 мкм и интервал 6. На фиг. 5 показан профиль высвобождения TU *in vivo* у крыс, получающих низкую дозу 100 мг/кг (0,18 мл) (—□—), среднюю дозу 300 мг/кг (0,53 мл) (·—·—), и высокую дозу 500 мг/кг (0,88 мл) (·—·v—·).  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , период полужизни,  $AUC_{inf}$  и  $AUC_{inf/dose}$  представлены в таблице 4. Результаты показывают, что увеличение количества дозы увеличивает  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$ , оказывая при этом минимальное влияние на  $T_{max}$  и период полужизни.

**Таблица 4: ФК параметры составов TU-иницированного кислотой-PLG полимера при возрастающих дозах у крыс**

№ тестируемого состава	Доза состава (мг TU/кг)	$T_{max}$ (дни)	$C_{max}$ (нг/мл)	Период полужизни (дней)	$AUC_{inf}$ (дни*нг/мл)	$AUC_{inf/доза}$ (дни*нг/мл/мг)
7	100	42	5,1	34,16	444,07	23,03
	300	56	12,9	41,61	1395,21	22,54
	500	56	22,37	34,94	2066,58	20,32

#### Пример 4

[00181] Результаты примера 2 показывают, что распределение частиц TU по размерам можно использовать для контроля скорости и продолжительности высвобождения TU из состава. В частности, составы, содержащие частицы TU большего размера, имеют более плоский профиль с большей продолжительностью высвобождения TU. В этом примере исследуется влияние распределения частиц ундеcanoата тестостерона (TU) по размерам, в частности  $D_{v,90}$  и интервала распределения, состава TU-сополимера/растворителя на характеристики высвобождения состава *in vivo* на крысиной модели.

[00182] Тестируемый состав 8 получают в соответствии со способами, описанными в Примере 1. Состав тестируемого состава 8 суммирована в Таблице 5.

**Таблица 5: Композиция составов TU-иницированного кислотой-PLG полимера.**

№ тестируемого состава	Тестируемый состав TU/PLG/NMP/ПЭГ300 (% масс.)	Распределение частиц TU по размерам				PLG Соотношение мономеров L:G	PLG MM полимера (кДа) <sup>1</sup>
		$D_{v,10}$ (мкм)	$D_{v,50}$ (мкм)	$D_{v,90}$ (мкм)	Интервал		
8	20,0/30,0/40,0/10,0	11	51	146	2,6	70:30	19

<sup>1</sup> Указана молекулярная масса полимера после облучения электронным пучком.

Тестируемый состав 8 аналогичен по составу тестируемым составам 3 и 7 из примера 2. Тестируемый состав 3 содержит частицы TU, имеющие  $D_{v,50}$  67 мкм,  $D_{v,90}$  412 мкм и интервал 6, и тестируемый состав 7 содержит частицы TU, имеющие  $D_{v,50}$  53 мкм,  $D_{v,90}$  340 мкм и интервал 6,2, но в остальном составы аналогичны тестируемому составу 8. Все три состава имеют сравнимое  $D_{v,50}$ ; основное отличие заключается в том, что тестируемый состав 8 имеет значительно меньшие  $D_{v,90}$  и интервал.

**Таблица 6: ФК параметры для составов TU-инициированного кислотой-PLG полимера с различным TU PSD**

№ тестируемого состава	$T_{max}$ (дни)	$C_{max}$ (нг/мл)	Период полужизни (дни)	$AUC_{inf}$ (дни*нг/мл)
3	35	5,27	29,49	442,3
7	42	5,1	34,16	444,1
8	56	7,56	23,95	536,9

На фиг. 6 показан профиль высвобождения TU тестируемого состава 8 ( $\tau$ ) вместе с профилями высвобождения тестируемых составов 3 ( $\nu$ ) и 7 ( $\square$ ) из примера 2, полученные *in vivo* с использованием крысиной модели. В таблице 6 суммированы  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , период полужизни и  $AUC_{inf}$  для каждой композиции. Все три состава обеспечивают одинаковую продолжительность высвобождения, но тестируемый состав 8, по-видимому, имеет бимодальный профиль с большей  $C_{max}$ , более поздней  $T_{max}$  и более крутой фазой элиминации. Начальное «взрывное» высвобождение ( $C_{max}$  за <2 дня) является низким для всех трех составов. Эти результаты показывают, что в дополнение к  $D_{v,50}$ , для настройки профиля высвобождения TU можно использовать  $D_{v,90}$  и  $D_{v,10}$  (и, следовательно, интервал).

### **Пример 5**

[00183] Следующий пример иллюстрирует влияние соотношения мономеров сополимера и молекулярной массы, и композиции растворителя в составе сополимера TC-PLG на характеристики высвобождения состава *in vivo* в крысиной модели.

[00184] Несколько составов сополимеров TC-PLG готовят в соответствии со способами, описанными в примере 1. Во всех составах используют NMP в качестве растворителя и ПЭГ 300 в качестве соразтворителя, и общее количество растворителя (*m.e.* % NMP +% ПЭГ 300) в составе является постоянным на уровне 50% масс. состава, но массовое соотношение NMP и ПЭГ 300 варьируется. Соплимер PLG включен в количестве 30% масс. от состава, но варьируется по средневесовой молекулярной массе и молярному соотношению мономеров лактида к гликолиду (L:G). Ципионат тестостерона используют в том виде, в котором он был предоставлен поставщиком, и включают в составы в количестве 20% масс. состава. Подробная информация о составах представлена в Таблице 7, в которой перечислены (1) состав каждого из составов в массовых долях: ципионата тестостерона (TC), полимера PLG (PLG), растворителя (NMP) и соразтворителя

(ПЭГ 300); (2) распределение частиц ТС по размерам; и (3) целевое соотношение мономеров полимера PLG (соотношение мономеров L:G) и средневесовая молекулярная масса (полимер, ММ) после облучения полимера электронным пучком.

**Таблица 7: Композиция составов ТС-иницированного кислотой-PLG полимера.**

№ тестируемого состава	Тестируемый состав TU/PLG/NMP/ПЭ Г300 (% масс.)	Распределение частиц ТС по размерам				Интеграл	PLG Соотношение мономеров L:G	PLG ММ полимера (кДа) <sup>1</sup>
		D <sub>v,10</sub> (мкм)	D <sub>v,50</sub> (мкм)	D <sub>v,90</sub> (мкм)				
9	20,0/30,0/40,0/10,0	16	41	85	1,7	70:30	19	
10	20,0/30,0/30,0/20,0	18	38	72	1,4	70:30	24	
11	20,0/30,0/30,0/20,0	18	38	72	1,4	85:15	28	

<sup>1</sup> Указана молекулярная масса полимера после облучения электронным пучком.

[00185] Тестируемые составы 9-11 оценивают *in vivo* на крысах в соответствии со способом, описанным в примере 1. На фиг. 7 показаны результаты тестирования высвобождения *in vivo* (тестируемые составы 9 (--□--), 10 (—☆—) и 11 (·—□·)). Профили высвобождения ТС получают путем измерения концентрации тестостерона в плазме перед введением дозы и через различные промежутки времени после введения дозы. Все испытываемые составы демонстрируют способность обеспечивать увеличенную продолжительность повышенных уровней тестостерона в плазме. В таблице 8 суммированы T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, период полужизни и AUC<sub>inf</sub> для каждой композиции. Из составов ТС, тестируемый состав 11 демонстрирует наиболее благоприятный профиль тестостерона в плазме, имеющий более длительный период полужизни и более низкую C<sub>max</sub> по сравнению с двумя другими составами. Примечательно, что тестируемый состав 11 имеет большее количество мономеров лактида по сравнению с мономерами гликолида (например, 85:15 по сравнению с 70:30). Этот результат отличается от результатов, показанных в примере 2 для тестируемых составов 4 и 5, которые демонстрируют незначительное влияние отношения мономеров лактида к гликолиду (см. фиг. 4). Количество ПЭГ 300, включенного в эти составы ТС, также выше. Также интересно, что профиль высвобождения тестируемого состава 11 после начального «взрывного» высвобождения, по-видимому, является бимодальным, при этом C<sub>max</sub> достигается примерно через 21 день, и затем второй меньший максимум достигается примерно через 56 дней. Наблюдаемое «взрывное» высвобождение (C<sub>max</sub> за <2 дня) было достаточно низким для каждого состава.

**Таблица 8: ФК параметры для составов ТС-иницированного кислотой-PLG полимера**

№ тестируемого состава	T <sub>max</sub> (дни)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	Период полужизни (дни)	AUC <sub>inf</sub> (дни*нг/мл)
9	21	12,21	7,54	421,8
10	28	14,02	6,46	414,8
11	21	6,7	15,26	458,7

[00186] Профиль тестостерона в плазме, полученный с составами ТС-PLG с тем же соотношением NMP:ПЭГ и полимером, имеет более высокое начальное «взрывное» высвобождение по сравнению с составом сополимера TU-PLG в примере 2 (состав 3). Кроме того, для данного полимерного состава (*например*, средневесовой молекулярный вес и соотношение мономеров) продолжительность высвобождения короче. На фиг. 8 показано сравнение профиля высвобождения тестируемого состава 9 (□) с профилем TU-тестируемых составов 3 (v) и 4 (◇) в примере 2. Во всех трех составах используется 19 кДа сополимеры 70:30 поли(D,L-лактид-гликолид). Размер частиц ТС (D<sub>v,50</sub>) составляет 41 мкм, что находится между размерами частиц TU в тестируемых составах 3 и 4 в примере 2, равными 67 мкм и 18 мкм, соответственно. Профиль высвобождения тестируемого состава 9 короче по продолжительности даже по сравнению с профилем TU-тестируемых составов 3, который имеет гораздо меньший размер частиц активного ингредиента. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, возможно, что увеличение скорости высвобождения в форме ТС с большим размером частиц (41 мкм), чем в других подобных составах TU, связано с разницей в растворимости между двумя сложными эфирами.

[00187] Результаты этих экспериментов демонстрируют, что состав полимера PLG можно настроить для обеспечения пролонгированного высвобождения ТС. Из составов ТС, тестируемая композиция 11 демонстрирует наиболее благоприятный профиль тестостерона в плазме на основе более низких значений C<sub>max</sub> и более высоких значений периода полужизни. В этих условиях соотношение мономеров лактида к гликолиду можно использовать для настройки профиля тестостерона в плазме для получения оптимальной кинетики высвобождения.

### **Пример 6**

[00188] Следующий пример иллюстрирует влияние молекулярной массы полимера состава TU PLG сополимера на характеристики высвобождения состава *in vivo* в модели на мини-свинье.

[00189] Два состава сополимеров TU-поли(D, L-лактид-гликолид) готовят в соответствии со способами, описанными в примере 1. Два состава отличаются друг от друга средневесовой молекулярной массой сополимера PLG. Подробная информация о составах представлена в Таблице 9, в которой перечислены (1) композиция каждого из составов в массовых долях: ундеcanoата тестостерона (TU), полимера PLG (PLG), растворителя (NMP) и соразтворителя (ПЭГ 300); (2) распределение частиц ТМ по размерам; и (3) целевое соотношение мономеров полимера PLG (соотношение мономеров L:G) и средневесовая молекулярная масса (полимер, молекулярная масса) после

облучения полимера электронным пучком. Тестируемый состав 13 такой же, как и тестируемый состав 8 в Примере 4.

**Таблица 9: Композиция составов TU-иницированного кислотой-PLG полимера.**

№ тестируемого состава	Тестируемый состав TU/PLG/NMP/ПЭ Г300 (% масс.)	Распределение частиц ТС по размерам				Интервал	PLG Соотношение мономеров L:G	PLG MM полимера (кДа) <sup>1</sup>
		D <sub>v,10</sub> (мкм)	D <sub>v,50</sub> (мкм)	D <sub>v,90</sub> (мкм)	Интервал			
12	20,0/30,0/40,0/10,0	11	51	146	2,6	70:30	9	
13	20,0/30,0/40,0/10,0	11	51	146	2,6	70:30	19	

[00190] Тестируемые составы 12 и 13 инъецируют мини-свиньям, и профили тестостерона в плазме получают путем измерения концентраций в плазме перед введением дозы и через различные промежутки времени после введения дозы, как описано в примере 1. На фиг. 9 показаны результаты тестирования высвобождения *in vivo* (тестируемые составы 12 (—□—) и 13 (·—□·—)). В таблице 10 суммированы ФК параметры T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, период полужизни и AUC<sub>inf</sub> для двух составов. Тестируемые составы 12 и 13 подтверждают способность состава сополимера PLG обеспечивать пролонгированное высвобождение TU в модели мини-свиней с повышенными уровнями T в плазме, наблюдаемыми в течение 5 месяцев. Состав сополимера TU-PLG, содержащий сополимер с молекулярной массой 19 кДа (тестируемый состав 13), по-видимому, обеспечивает более высокие уровни T в плазме с более поздним значением T<sub>max</sub> и более высокой C<sub>max</sub>, чем у сополимера с молекулярной массой 9 кДа (тестируемый состав 12). Резкая C<sub>max</sub>, наблюдаемая в профиле высвобождения для тестируемого состава 13, может быть связана с небольшим размером выборки, так как n=1-3 используют для различных моментов времени в исследовании на мини-свиньях.

**Таблица 10: ФК параметры для составов TU-иницированного кислотой-PLG полимера для мини-свиней**

№ тестируемого состава	Доза TU (мг/кг)	T <sub>max</sub> (дни)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	Период полужизни (дни)	AUC <sub>inf</sub> (дни*нг/мл)
12	300	25,44	12,93	237,68	НР
13	300	39,52	26,26	60,55	1913,0

НР: AUC<sub>inf</sub> не рассчитана

### Пример 7

[00191] Для исследования влияния соотношения мономеров лактида к гликолиду в составах сополимера TU-PLG, имеющих средневесовую молекулярную массу примерно 19 кДа (после электронного пучка), дополнительные составы сополимера TU-PLG готовят в соответствии со способами, описанными в примере 1. В этом примере, все составы

содержат: (а) систему соразтворителей, содержащую NMP в качестве растворителя и ПЭГ 300 в качестве соразтворителя, где общее количество растворителя (*m.e.*, %NMP + %ПЭГ 300) в составе составляет 50% масс. состава и массовое соотношение NMP к ПЭГ 300 составляет 4:1; (б) инициированный кислотой сополимер поли(D, L-лактида-со-гликолида) (PLG), имеющий средневесовую молекулярную массу после электронного пучка примерно 19 кДа, в количестве 30% масс. состава, где некоторые составы имеют целевое соотношение мономеров лактид-гликолид 70:30, и другие составы имеют целевое соотношение мономеров лактид-гликолид 85:15; и (с) ундеканоат тестостерона (TU) в количестве 20% масс. состава, имеющий  $D_{v,50}$  от примерно 45 мкм до примерно 75 мкм (или ориентируясь на примерно 53 мкм или примерно 67 мкм) и  $D_{v,90}$  от примерно 300 мкм до примерно 450 мкм (или ориентируясь на от примерно 340 мкм или примерно 412 мкм). Например, тестируемые составы 3 и 7 являются примерами тестируемых составов, имеющих целевое соотношение мономеров лактид-гликолид 70:30 (см. пример 2). Готовят аналогичные тестируемые составы, но с использованием целевого соотношения мономеров лактид-гликолид 85:15.

[00192] Эти дополнительные тестируемые составы оценивают *in vivo* на крысах в соответствии со способом, описанным в примере 1. Профили высвобождения TU получают путем измерения концентраций тестостерона в плазме перед введением дозы и через различные промежутки времени после введения дозы, как описано в приведенных выше примерах. Результаты этого эксперимента демонстрируют влияние соотношения мономеров полимера в полимерной композиции с молекулярной массой 19 кДа на контроль скорости и продолжительности высвобождения TU из композиции.

### **Пример 8**

[00193] Следующий пример иллюстрирует влияние пропорциональности дозы состава сополимера TU/растворителя на профиль тестостерона в плазме и ФК характеристики состава *in vivo* на модели мини-свиньи для состава сополимера TU-PLG со средневесовой молекулярной массой примерно 19 кДа (после электронного пучка).

[00194] Состав сополимера TU-PLG готовят в соответствии со способами, описанными в примере 1. Подробности состава приведены в таблице 11.

**Таблица 11: Композиция составов TU-инициированного кислотой-PLG полимера.**

№ тестируемого состава	Тестируемый состав TU/PLG/NMP/ПЭГ300 (% масс.)	Распределение частиц TU по размерам				PLG Соотношение мономеров L:G	PLG MM полимера (кДа) <sup>1</sup>
		$D_{v,10}$ (мкм)	$D_{v,50}$ (мкм)	$D_{v,90}$ (мкм)	Интервал		
14	20,0/30,0/40,0/10,0	12	58	258	4,2	70:30	19

[00195] Тестируемый состав 14 вводят мини-свиньям в различных дозах. Тестируемый состав 14 представляет собой 30% масс. инициированного кислотой

сополимера поли(D, L-лактид-со-гликолида) с целевым соотношением мономеров L:G 70:30 и средневесовой молекулярной массой 19 кДа, 40% масс. NMP, 10% масс. ПЭГ 300 и 20% масс. TU, имеющих  $D_{v,50}$  58 мкм и интервал 4. На фиг. 10 показан *in vivo* профиль тестостерона в плазме для TU для мини-свиней, получающих низкую дозу 20 мг/кг ( $1 \times 1$  мл) (черный —▲—), среднюю дозу 90 мг/кг ( $3 \times 1,5$  мл) (серый —р—) и высокую дозу 160 мг/кг ( $4 \times 2$  мл) (пунктир --р--).  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , период полужизни и  $AUC_{inf}$  и  $AUC_{inf/dose}$  представлены в Таблице 12. Результаты показывают, что увеличение количества дозы увеличивает  $C_{max}$  при минимальном влиянии на  $T_{max}$ .

**Таблица 12: ФК параметры составов TU-инициированного кислотой-PLG полимера при возрастающих дозах у мини-свиней**

№ тестируемого состава	Доза состава (мг TU/кг)	$T_{max}$ (дни)	$C_{max}$ (нг/мл)	Период полужизни (дней)	$AUC_{inf}$ (дни*нг/мл)	$AUC_{inf/dose}$ (дни*нг/мл/мг)
14	20	34,42	1,18	25,08	70,33	0,46
	90	36,15	6,12	51,10	Н/Р	Н/Р
	160	30,86	11,00	47,65	Н/Р	Н/Р

N/C: Не рассчитано из-за высоких значений  $AUC_{inf}$  экстраполяции.

### Пример 9

[00196] Чтобы исследовать влияние пропорциональности дозы препарата сополимера TU/растворителя на профиль тестостерона в плазме и фармакокинетические характеристики состава *in vivo* на модели мини-свиньи, составы сополимера TU-PLG, имеющие средневесовую молекулярную массу примерно 9 кДа (после электронного пучка) получают в соответствии со способами, описанными в Примере 1.

[00197] В этом примере, состав включает: (а) систему соразтворителей, содержащую NMP в качестве растворителя и ПЭГ 300 в качестве соразтворителя, где общее количество растворителя (*m.e.* % NMP + % ПЭГ 300) в составе составляет 50% масс. состава и массовое соотношение NMP к ПЭГ 300 составляет 4:1; (б) инициированный кислотой сополимер поли(D, L-лактид-со-гликолида) (PLG), имеющий среднемассовую молекулярную массу после электронного пучка примерно 9 кДа и целевое соотношение мономеров лактид-гликолид 70:30, в количестве 30% масс. состава; и 20% масс. TU, имеющего  $D_{v,50}$  от 45 до 75 мкм и интервал примерно от 4 до 6.

[00198] Этот дополнительный тестируемый состав оценивают *in vivo* на мини-свиньях в соответствии со способом, описанным в примере 1, в различных дозах, подобных тем, которые описаны в примере 8. Профили тестостерона в плазме получают путем измерения концентрации тестостерона в плазме до введения дозы и через различные интервалы времени после введения дозы, как описано в примерах выше. Результаты этого эксперимента демонстрируют влияние пропорциональности дозы в полимерной композиции с молекулярной массой 9 кДа на профиль тестостерона в плазме

и параметры фармакокинетики.

### **Пример 10**

[00199] Чтобы исследовать влияние молекулярной массы ПЭГ и концевой группы на характеристики *in vitro* высвобождения состава TU-сополимер/растворитель, готовят дополнительные составы сополимера TU-PLG в соответствии со способами, описанными в примере 1.

**Таблица 13: Композиция составов TU-иницированного кислотой-PLG полимера.**

№ тестируемого состава	Тестируемый состав TU/PLG/NMP/ПЭГ300 (% масс.)	Используемый ПЭГ	Распределение частиц TU по размерам				PLG Соотношение мономеров L:G	PLG MM полимера (кДа) <sup>1</sup>
			D <sub>v,10</sub> (мкм)	D <sub>v,50</sub> (мкм)	D <sub>v,90</sub> (мкм)	Интервал		
15	20,0/30,0/40,0/10,1	ПЭГ, 300 Да	11	48	242	4,8	70:30	19
16	20,0/30,0/39,9/10,0	Мономерный эфир ПЭГ, 350 Да	11	48	242	4,8	70:30	19
17	20,0/30,0/40,0/10,0	Диметил эфир ПЭГ, 250 Да	11	48	242	4,8	70:30	19

Примечание: Суммарный состав может не составлять 100% из-за значительных цифр/округления.

[00200] В этом примере, состав включает: (а) систему соразтворителей, содержащую NMP в качестве растворителя и ПЭГ в качестве соразтворителя, где общее количество растворителя (*m.e.* % NMP + % ПЭГ) в составе составляет 50% масс. состава, и массовое соотношение NMP к ПЭГ составляет 4:1; (б) инициированный кислотой сополимер поли(D, L-лактид-со-гликолида) (PLG), имеющий среднемассовую молекулярную массу после электронного пучка примерно 19 кДа и целевое соотношение мономеров лактид-гликолид 70:30, в количестве 30% масс. состава; и 20% масс. TU, имеющего D<sub>v,50</sub> 48 мкм и интервал 5.

[00201] Эти дополнительные тестируемые составы 15, 16 и 17 оценивают *in vitro* в соответствии со способом, описанным в примере 1. На фиг. 11 показаны результаты тестирования высвобождения *in vivo* (тестируемые составы 15 (··Δ··), 16 (— — + — —) и 17 (—X—), показанные как суммарное высвобождение TU. Результаты этого эксперимента демонстрируют, что различные ПЭГ с низкой молекулярной массой с различными концевыми группами и молекулярными массами могут быть использованы в составе при сохранении желаемой скорости и продолжительности высвобождения TU из состава.

[00202] Эти дополнительные тестируемые составы (15, 16 и 17) оценивают *in vivo* на крысах в соответствии со способом, описанным в примере 1. Профили высвобождения TU получают путем измерения концентрации тестостерона в плазме перед введением дозы и через различные промежутки времени после введения дозы, как описано в примере 1 выше. Результаты этого эксперимента демонстрируют влияние конечной массы ПЭГ и молекулярной массы ПЭГ на контроль профиля тестостерона в плазме и параметров фармакокинетики, достигаемых при использовании составов TU-PLG.

[00203] Различные модификации вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники. Предполагается, что такие модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:  
активный фармацевтический ингредиент, содержащий тестостерон или его фармацевтически приемлемый сложный эфир;  
систему растворителей, включающую биосовместимый растворитель и низкомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ); и  
биоразлагаемый полимер, содержащий сополимерные сегменты поли(лактид-со-гликолида) (PLG) и содержащий по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из ундеканата тестостерона и ципионата тестостерона.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент представляет собой ундеканат тестостерона.
4. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что количество ундеканата тестостерона в композиции составляет от примерно 100 мг до примерно 400 мг на грамм фармацевтической композиции.
5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что количество ундеканата тестостерона в композиции составляет от примерно 150 мг до примерно 250 мг на грамм фармацевтической композиции.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент представляет собой ципионат тестостерона.
7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что количество ципионата тестостерона в композиции составляет от примерно 100 мг до примерно 400 мг на грамм фармацевтической композиции.
8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что количество ципионата тестостерона в композиции составляет от примерно 150 мг до примерно 250 мг на грамм фармацевтической композиции.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет  $D_{v,50}$  от примерно 1 мкм до примерно 100 мкм.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет  $D_{v,50}$  от примерно 30 мкм до примерно 90 мкм.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет  $D_{v,90}$  от примерно 100 мкм до примерно 450 мкм.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет  $D_{v,90}$  от примерно 300 мкм до примерно 450 мкм.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет интервал от примерно 1 до примерно 9.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет интервал от примерно 5 до примерно 7.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет интервал от примерно 2 до примерно 4.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент до суспендирования в фармацевтической композиции имеет интервал от примерно 2 до примерно 7.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент измельчают до целевого гранулометрического состава путем сухого измельчения, струйного измельчения, наноизмельчения или мокрого измельчения в воде или другом растворителе с последующей лиофилизацией или сушкой, гомогенизации, измельчения на шаровой мельнице, измельчения резакром, измельчения на вальцовой мельнице, измельчения с помощью ступки и пестика, измельчения на бегунах, криоизмельчения или их комбинации.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что низкомолекулярный ПЭГ содержит ПЭГ, имеющий среднечисловую молекулярную массу примерно 3350 дальтон или менее, и где количество низкомолекулярного ПЭГ составляет примерно 25% масс. или менее фармацевтической композиции.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, отличающаяся тем, что количество низкомолекулярного ПЭГ составляет примерно 15% масс. или менее фармацевтической композиции.

21. Фармацевтическая композиция по п. 19 или п. 20, отличающаяся тем, что количество низкомолекулярного ПЭГ составляет примерно 10% масс. или менее фармацевтической композиции.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-21, отличающаяся тем, что ПЭГ с низкой молекулярной массой содержит концевые гидроксильные группы.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-21, отличающаяся тем, что низкомолекулярный ПЭГ содержит по меньшей мере одну концевую группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксильной группы и группы метилового эфира.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-21, отличающаяся тем, что низкомолекулярный ПЭГ выбран из группы, состоящей из ПЭГ 250, ПЭГ 300, ПЭГ 350, ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1000, ПЭГ 1450, ПЭГ 3350 и их комбинаций.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-22, отличающаяся тем, что низкомолекулярный ПЭГ представляет собой ПЭГ 300.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-22, отличающаяся тем, что низкомолекулярный ПЭГ представляет собой ПЭГ 400.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что биосовместимый растворитель выбран из группы, состоящей из N-метил-2-пирролидона (NMP), диметилсульфоксида (ДМСО), полиэтиленгликоля (ПЭГ), бутиролактона, N-циклогексил-2-пирролидона, монометилового эфира диэтиленгликоля, диметилацетамида, диметилформамида, этилацетата, этиллактата, N-этил-2-пирролидона, глицеринформалья, гликофуrolа, N-гидроксиэтил-2-пирролидона, изопропилиденглицерина, молочной кислоты, метоксиполиэтиленгликоля, метоксипропиленгликоля, метилацетата, метилэтилкетона, метиллактата, полиоксила 35 гидрогенизированного касторового масла, полиоксила 40 гидрогенизированного касторового масла, бензилового спирта, n-пропанола, изопропанола, трет-бутанола, пропиленгликоля, 2-пирролидона, триацетина, трибутилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, триэтилцитрата, сложного эфира любого из вышеперечисленных и комбинаций любых из вышеперечисленных.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что биосовместимый растворитель выбран из группы, состоящей из N-метил-2-пирролидона (NMP), диметилсульфоксида (ДМСО) и их комбинации.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что биосовместимый растворитель содержит N-метил-2-пирролидон (NMP).

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что система растворителей содержит N-метил-2-пирролидон и ПЭГ 300.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что биоразлагаемый полимер образован с инициатором гидроксикислоты.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, отличающаяся тем, что инициатор гидроксикислоты выбран из группы, состоящей из ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты), ГГМК (гамма-гидроксимасляной кислоты), молочной кислоты, гликолевой кислоты, лимонной кислоты и ундециленовой кислоты, гликолевой кислоты.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что биоразлагаемый полимер имеет молярное отношение мономеров лактида к гликолиду от примерно 50:50 до примерно 90:10.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, отличающаяся тем, что молярное соотношение мономеров лактида к гликолиду составляет от примерно 70:30 до примерно 85:15.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, отличающаяся тем, что молярное отношение мономеров лактида к гликолиду составляет примерно 70:30.

36. Фармацевтическая композиция по п. 33, отличающаяся тем, что молярное отношение мономеров лактида к гликолиду составляет примерно 85:15.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-36, отличающаяся тем, что средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 1 кДа до примерно 45 кДа.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, отличающаяся тем, что средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 4 кДа до примерно 36 кДа.

39. Фармацевтическая композиция по п. 37 или п. 38, отличающаяся тем, что средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа.

40. Фармацевтическая композиция по п. 37 или п. 38, отличающаяся тем, что средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа.

41. Фармацевтическая композиция по п. 37 или п. 38, отличающаяся тем, что средневесовая молекулярная масса биоразлагаемого полимера составляет от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-41, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент составляет от примерно 10% масс. до примерно 30% масс. фармацевтической композиции.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-42, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент составляет от примерно 15% масс. до примерно 25% масс. фармацевтической композиции.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-43, отличающаяся тем, что система растворителей составляет от примерно 40% масс. до примерно 60% масс. фармацевтической композиции.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-44, отличающаяся тем, что система растворителей составляет от примерно 45% масс. до примерно 55% масс. фармацевтической композиции.

46. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-45, отличающаяся тем, что биоразлагаемый полимер составляет от примерно 20% масс. до примерно 40% масс. фармацевтической композиции.

47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-46, отличающаяся тем, что биоразлагаемый полимер составляет от примерно 25% масс. до примерно 35% масс. фармацевтической композиции.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-41, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент составляет примерно 20% масс. композиции, система биосовместимых растворителей составляет примерно 50% масс. композиции, и биоразлагаемый полимер составляет примерно 30% масс. фармацевтической композиции.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-48, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент находится в по существу в твердой форме в фармацевтической композиции при температуре примерно до 35°C.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-49, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет вязкость менее примерно 20000 сП.

51. Фармацевтическая композиция по п. 50, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет вязкость менее примерно 10000 сП.

52. Фармацевтическая композиция по п. 50 или п. 51, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет вязкость менее примерно 5000 сП.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая:

примерно 20% масс. ундеканоата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм и интервал от примерно 2 до примерно 7;

примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, содержащей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль с молекулярной массой примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где весовое соотношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 4:1; и

примерно 30% масс. 70:30 полимера поли(лактид-со-гликолида) (PLG), имеющего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 4 кДа до примерно 24 кДа.

54. Фармацевтическая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что средневесовая молекулярная масса составляет от примерно 4 кДа до примерно 14 кДа.

55. Фармацевтическая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что средневесовая молекулярная масса составляет от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа.

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 53-55, отличающаяся тем, что интервал составляет от примерно 2 до примерно 4.

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 53-55, отличающаяся тем, что интервал составляет от примерно 5 до примерно 7.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая:

примерно 20% масс. ундеканоата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 35 мкм до примерно 75 мкм и интервал от примерно 2 до примерно 7;

примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, содержащей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль с молекулярной массой примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где весовое соотношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 4:1; и

примерно 30% масс. 85:15 полимера поли(лактид-со-гликолида) (PLG), имеющего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего средневесовую молекулярную массу от примерно 14 кДа до примерно 24 кДа.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая:

примерно 20% масс. ципионата тестостерона, имеющего  $D_{v,50}$  от примерно 30 мкм до примерно 50 мкм и интервал от примерно 1 до примерно 3;

примерно 50% масс. системы биосовместимых растворителей, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP) и полиэтиленгликоль с молекулярной массой примерно 300 дальтон (ПЭГ 300), где весовое соотношение NMP к ПЭГ 300 составляет примерно 3:2; и

примерно 30% масс. 70:30 полимера поли(лактид-со-гликолида) (PLG), содержащего по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты и имеющего

средневесовую молекулярную массу от примерно 20 кДа до примерно 36 кДа.

60. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-59 для применения в качестве лекарственного средства для заместительной терапии тестостероном при состоянии, связанном с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона.

61. Фармацевтическая композиция по п. 60, отличающаяся тем, что состояние выбрано из группы, состоящей из первичного гипогонадизма и гипогонадотропного гипогонадизма.

62. Фармацевтическая композиция по п. 60, отличающаяся тем, что состояние является врожденным или приобретенным.

63. Фармацевтическая композиция по п. 60, отличающаяся тем, что состояние представляет собой трансгендер от женщины к мужчине.

64. Твердое депо, образующееся при введении фармацевтической композиции по любому из пп. 1-59 в организм субъекта.

65. Применение продукта, содержащего фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-59, в производстве лекарственного средства для заместительной терапии тестостероном.

66. Способ заместительной терапии тестостероном для состояния, связанного с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-59.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят подкожно.

68. Способ по п. 66 или п. 67, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят один раз примерно в один месяц.

69. Способ по п. 66 или п. 67, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят один раз примерно в два месяца.

70. Способ по п. 66 или п. 67, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят один раз примерно в три месяца.

71. Способ по п. 67 или п. 67, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят один раз примерно в четыре месяца.

72. Способ по п. 66 или п. 67, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят один раз примерно в пять месяцев.

73. Способ по п. 66 или п. 67, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция образует твердое *in situ* депо у субъекта после инъекции.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в клинически эффективном количестве в субъекта в течение по меньшей мере примерно 30 дней.

75. Способ по п. 73 или п. 74, отличающийся тем, что твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в субъекта в течение по меньшей мере примерно 60 дней.

76. Способ по любому из пп. 73-75, отличающийся тем, что твердое депо

высвобождает активный фармацевтический ингредиент в субъекта в течение по меньшей мере примерно 90 дней.

77. Способ по любому из пп. 73-76, отличающийся тем, что твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в субъекта в течение по меньшей мере примерно 120 дней.

78. Способ по любому из пп. 73-77, отличающийся тем, что твердое депо высвобождает активный фармацевтический ингредиент в субъекта в течение по меньшей мере примерно 150 дней.

79. Способ по любому из пп. 66, 67 и 73, отличающийся тем, что при введении фармацевтической композиции субъекту, средняя концентрация тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно одного месяца после введения.

80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно двух месяцев после введения.

81. Способ по п. 79 или п. 80, отличающийся тем, что уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно трех месяцев после введения.

82. Способ по любому из пп. 79-81, отличающийся тем, что уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно четырех месяцев после введения.

83. Способ по любому из пп. 79-82, отличающийся тем, что уровень тестостерона в сыворотке субъекта составляет от примерно 3 нг/мл до примерно 10 нг/мл в течение по меньшей мере примерно пяти месяцев после введения.

84. Шприц, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-59.

85. Шприц по п. 84, отличающийся тем, что шприц содержит первую камеру и вторую камеру, где фармацевтическая композиция хранится в первой камере, и вторая камера пуста.

86. Шприц по п. 84, отличающийся тем, что шприц содержит первую камеру и вторую камеру, где первая камера содержит активный фармацевтический ингредиент, где вторая камера содержит систему растворителей и биоразлагаемый полимер.

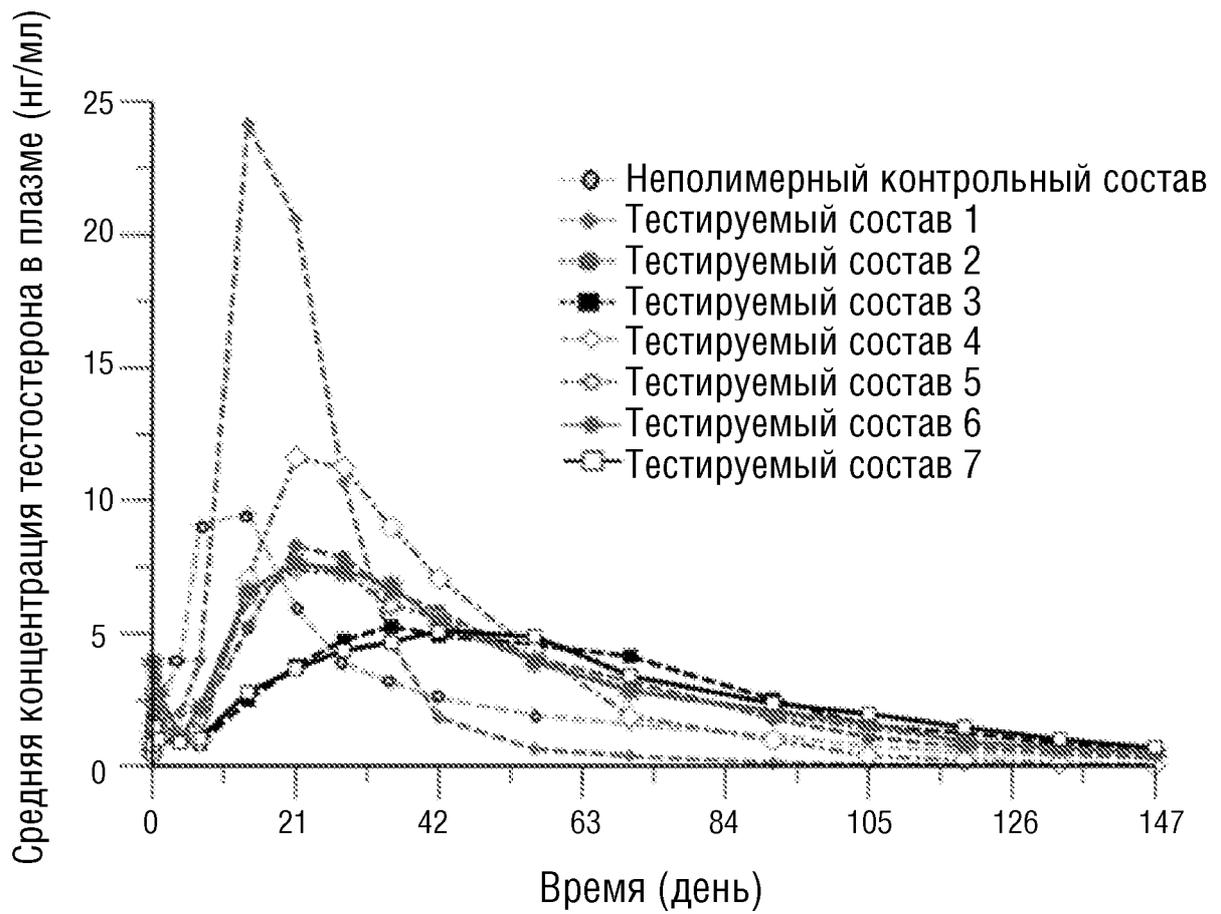
87. Шприц по п. 84 или п. 86, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию смешивают, соединяя первую и вторую камеры, и затем проталкивая содержимое камер между первой и второй камерами.

88. Шприц по любому из пп. 84-87, дополнительно содержащий иглу калибра от примерно 16 до примерно 22.

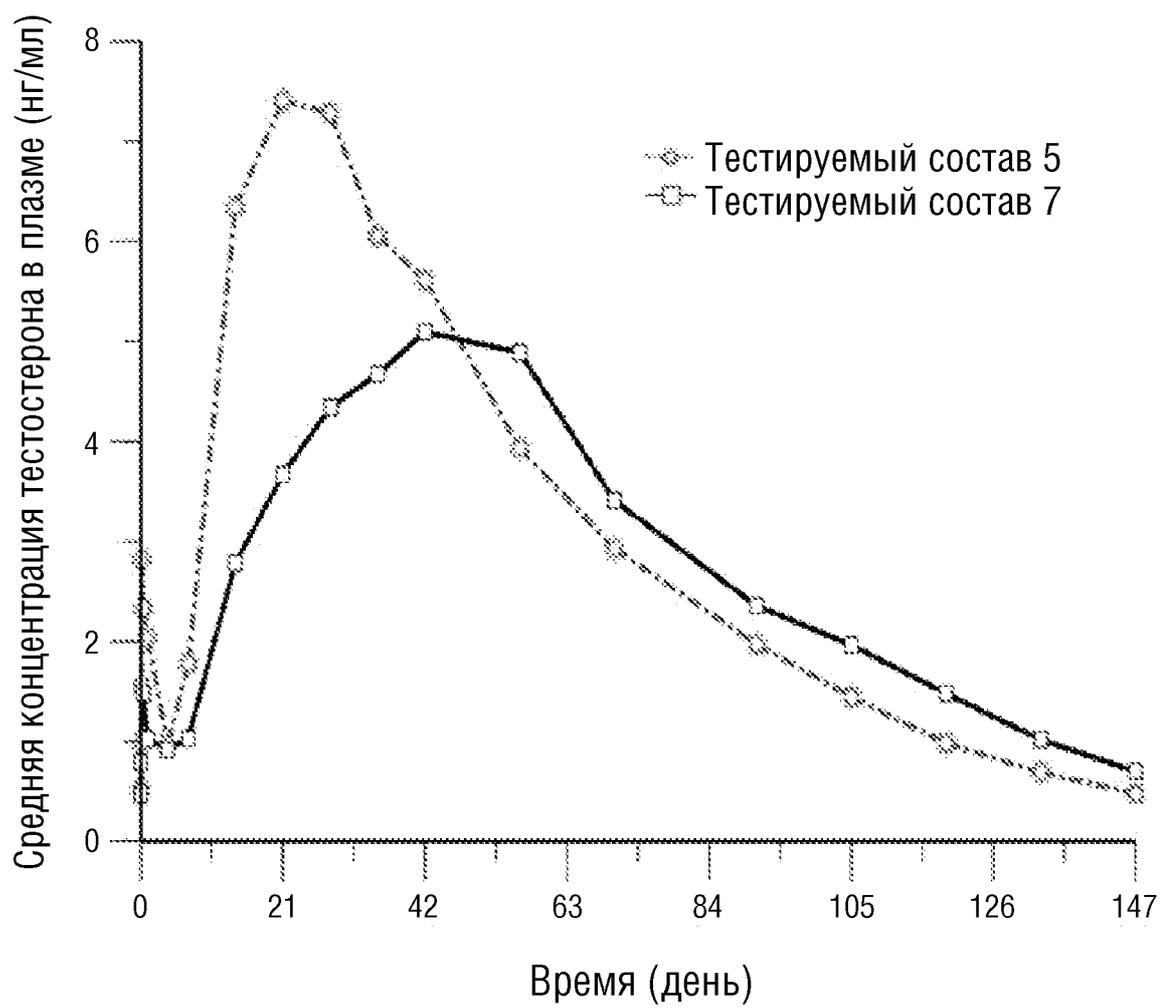
89. Шприц по любому из пп. 84-88, отличающийся тем, что шприц содержит объем инъекции примерно 2 мл или меньше.

90. Шприц по любому из пп. 84-89, отличающийся тем, что шприц содержит объем инъекции примерно 1 мл или меньше.

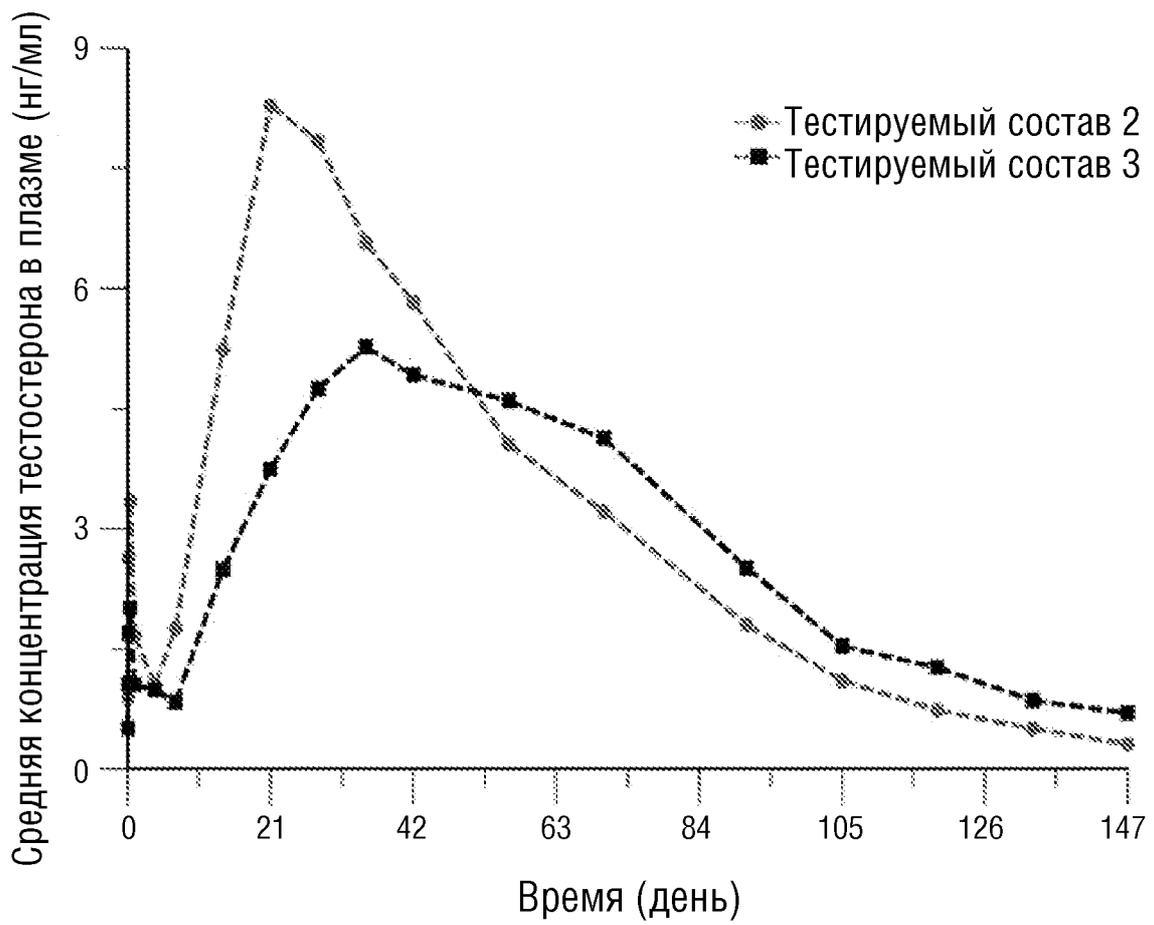
ФИГ.1



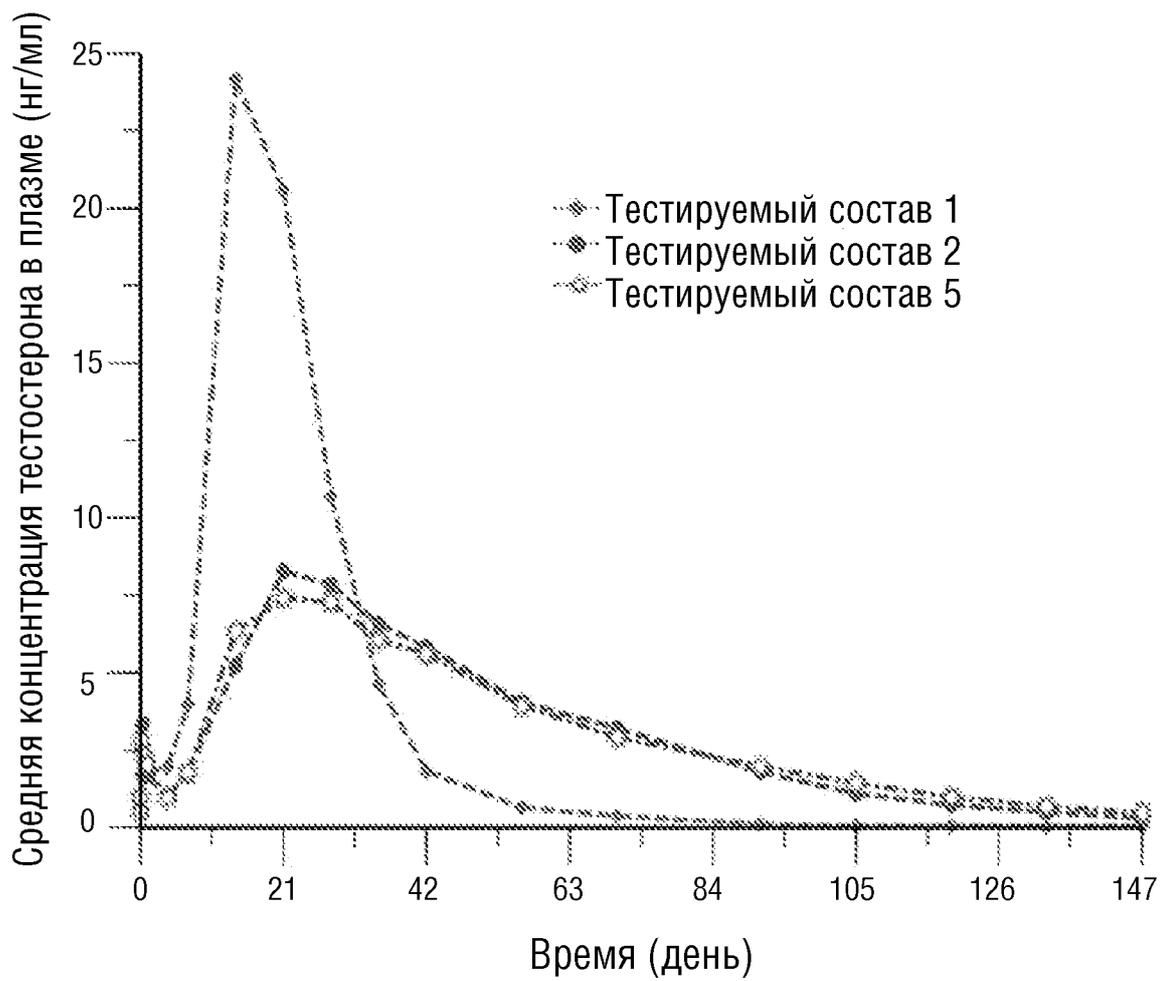
ФИГ.2А



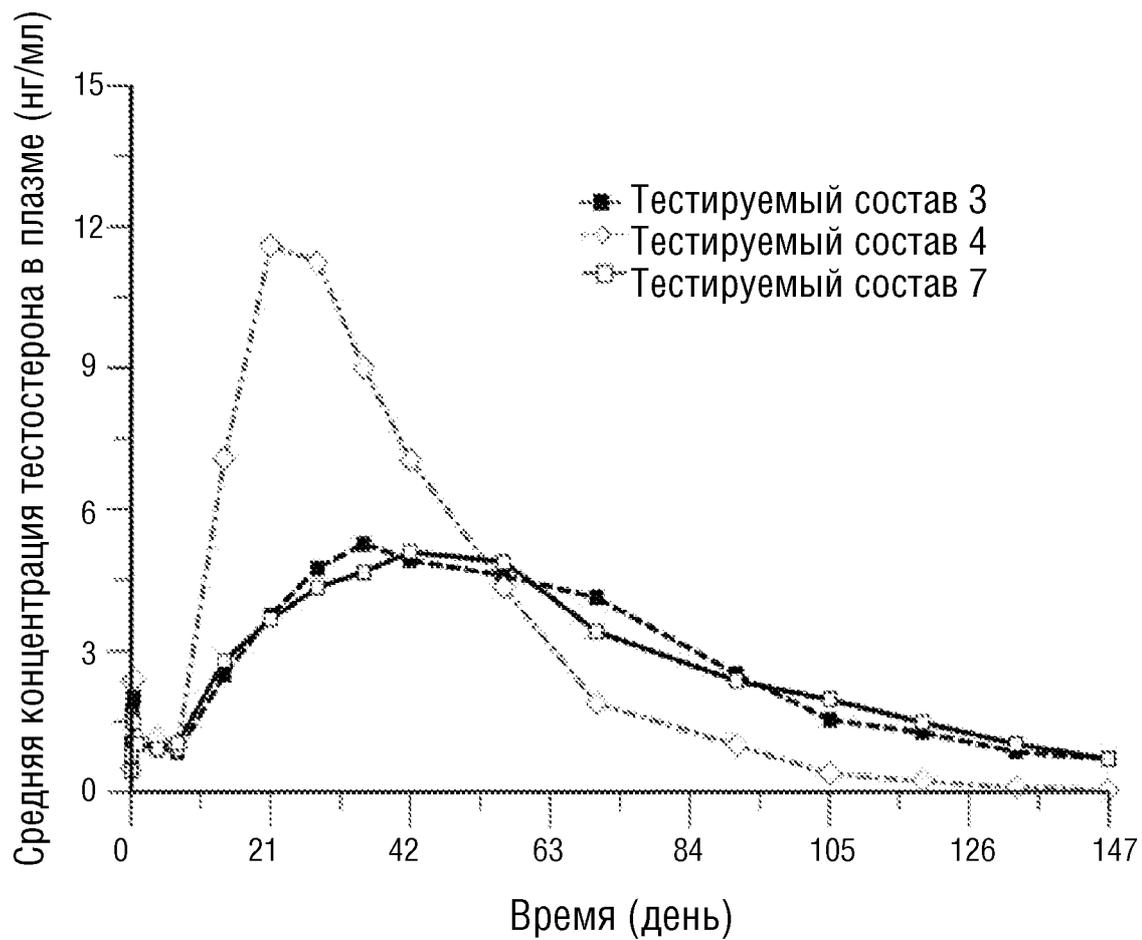
ФИГ.2В



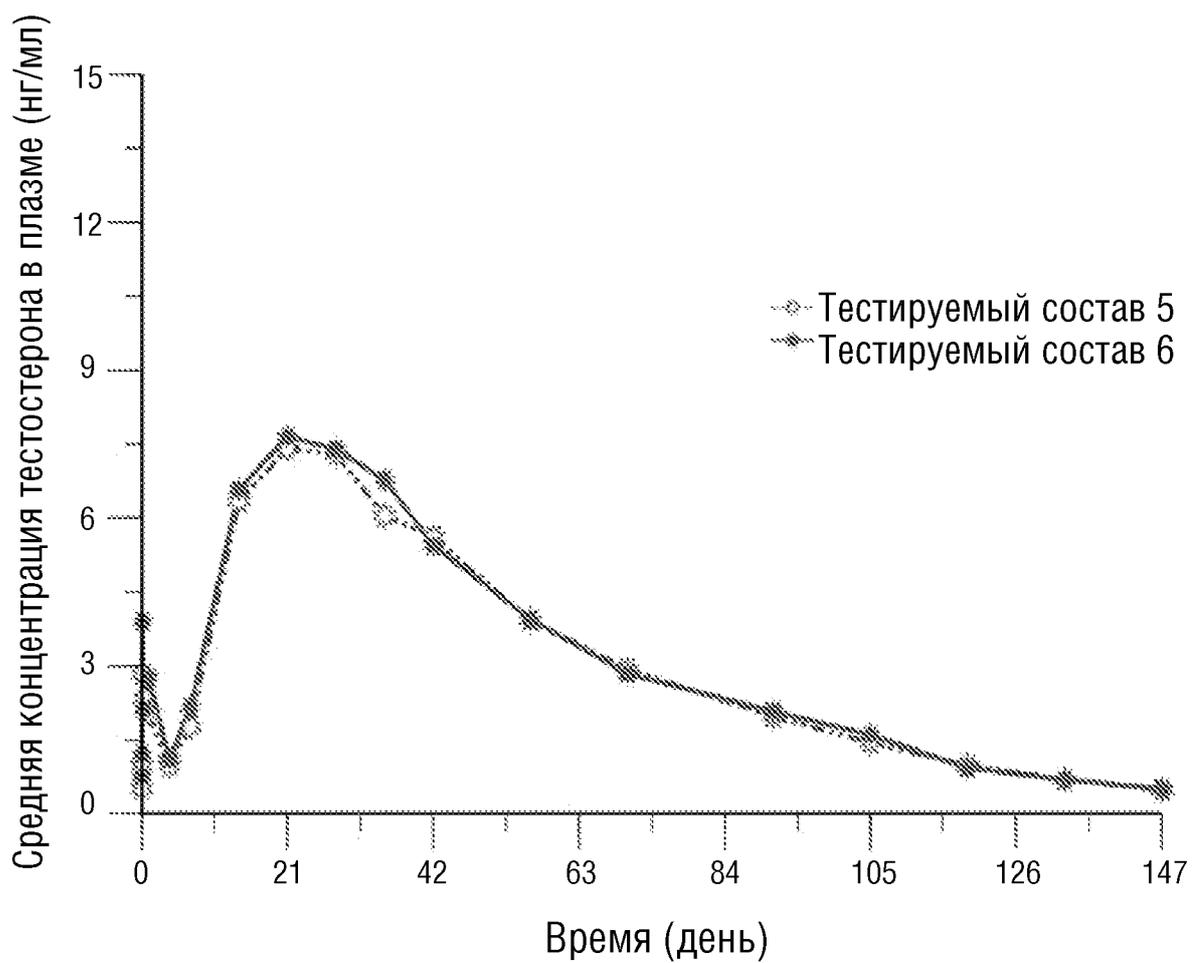
ФИГ.3А



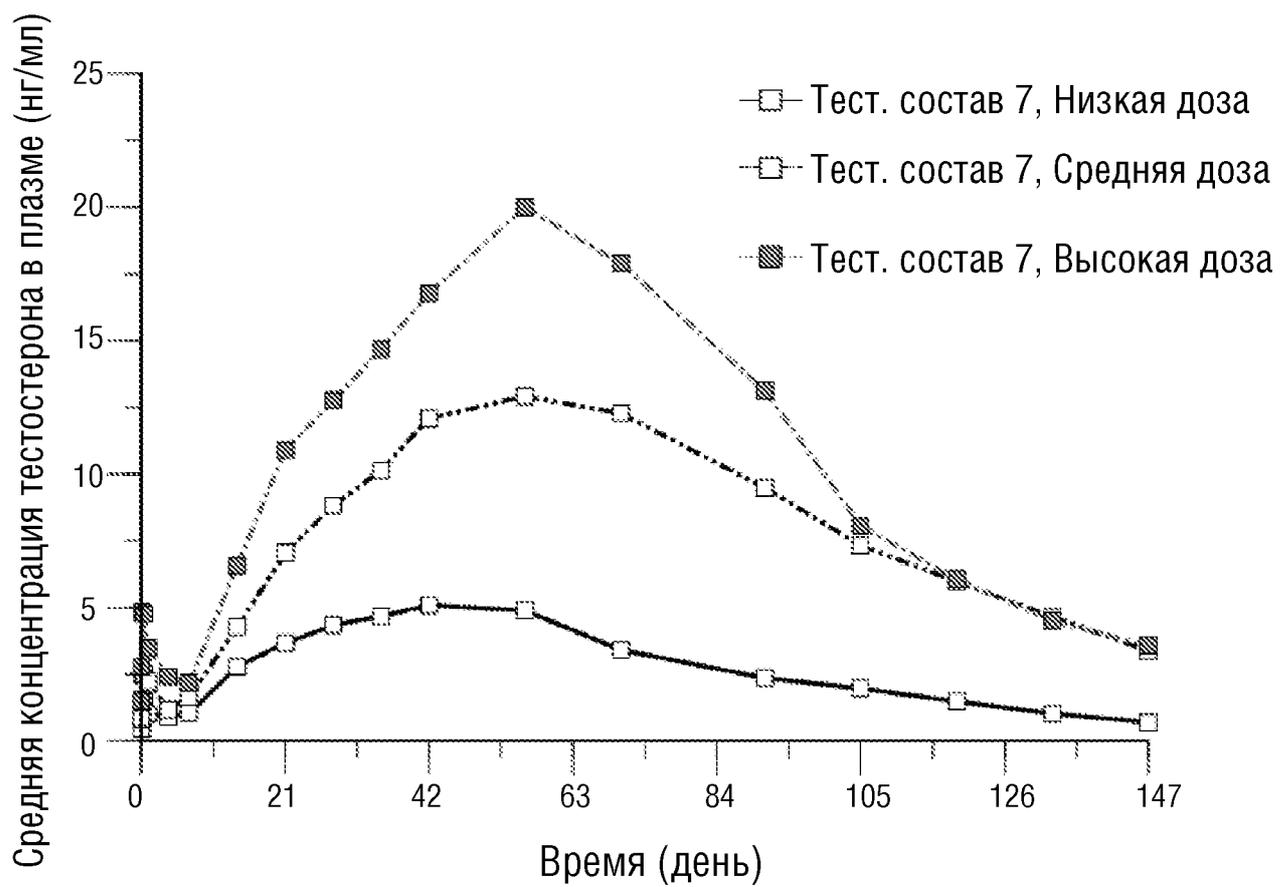
ФИГ.3В



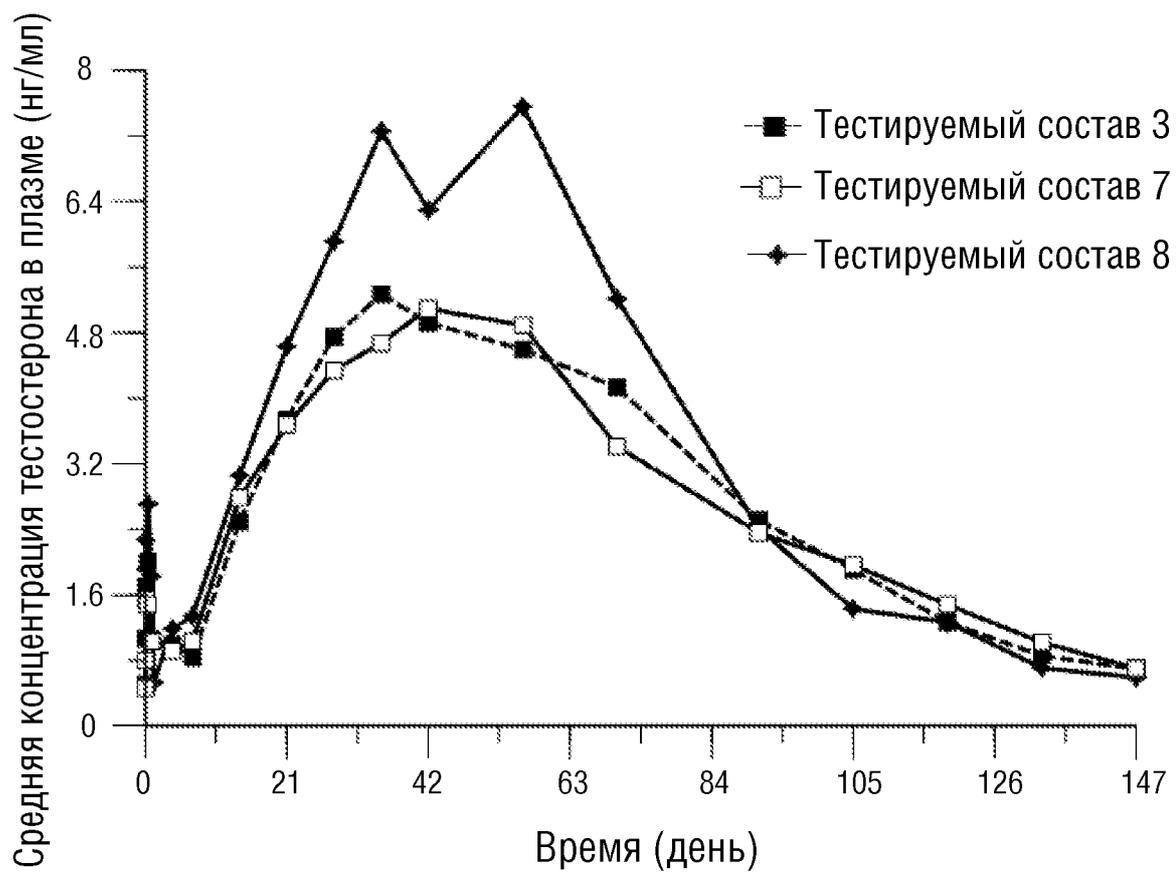
ФИГ.4



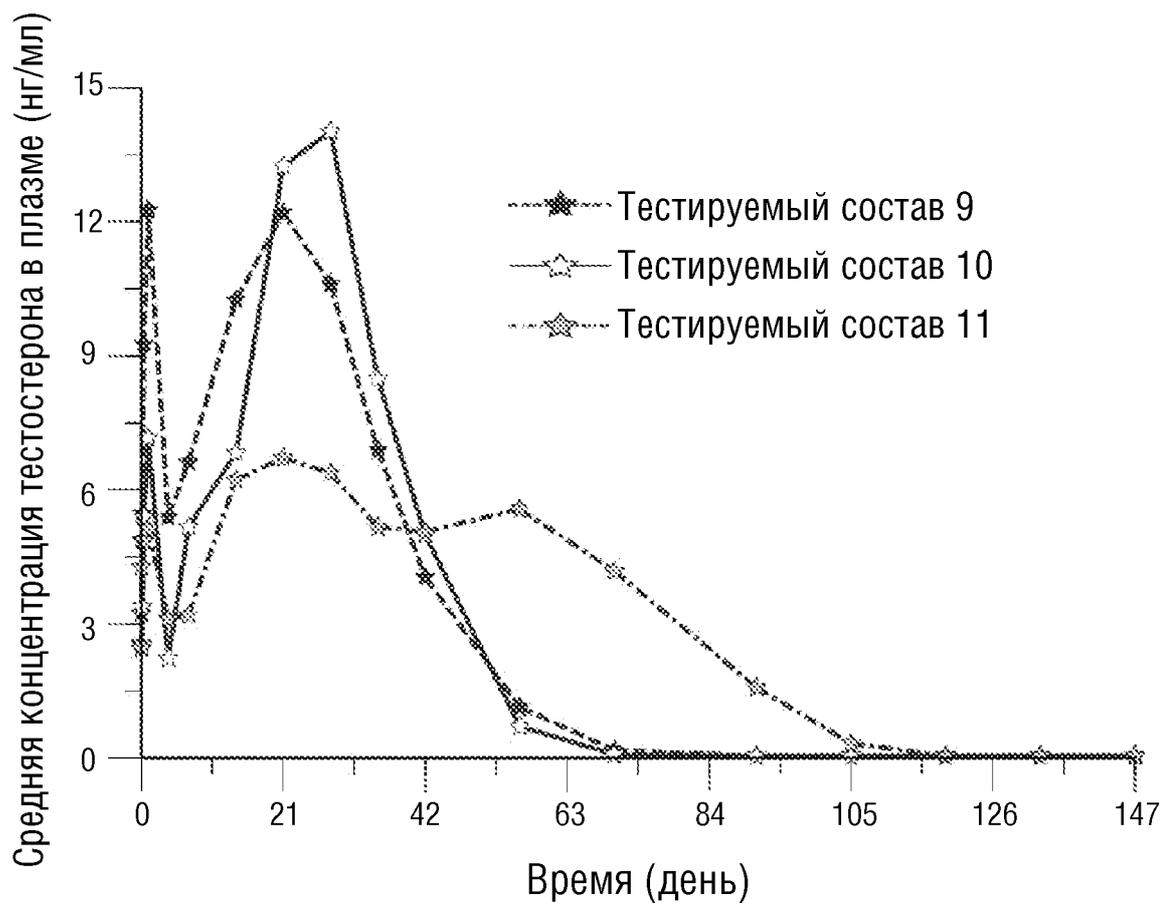
ФИГ.5



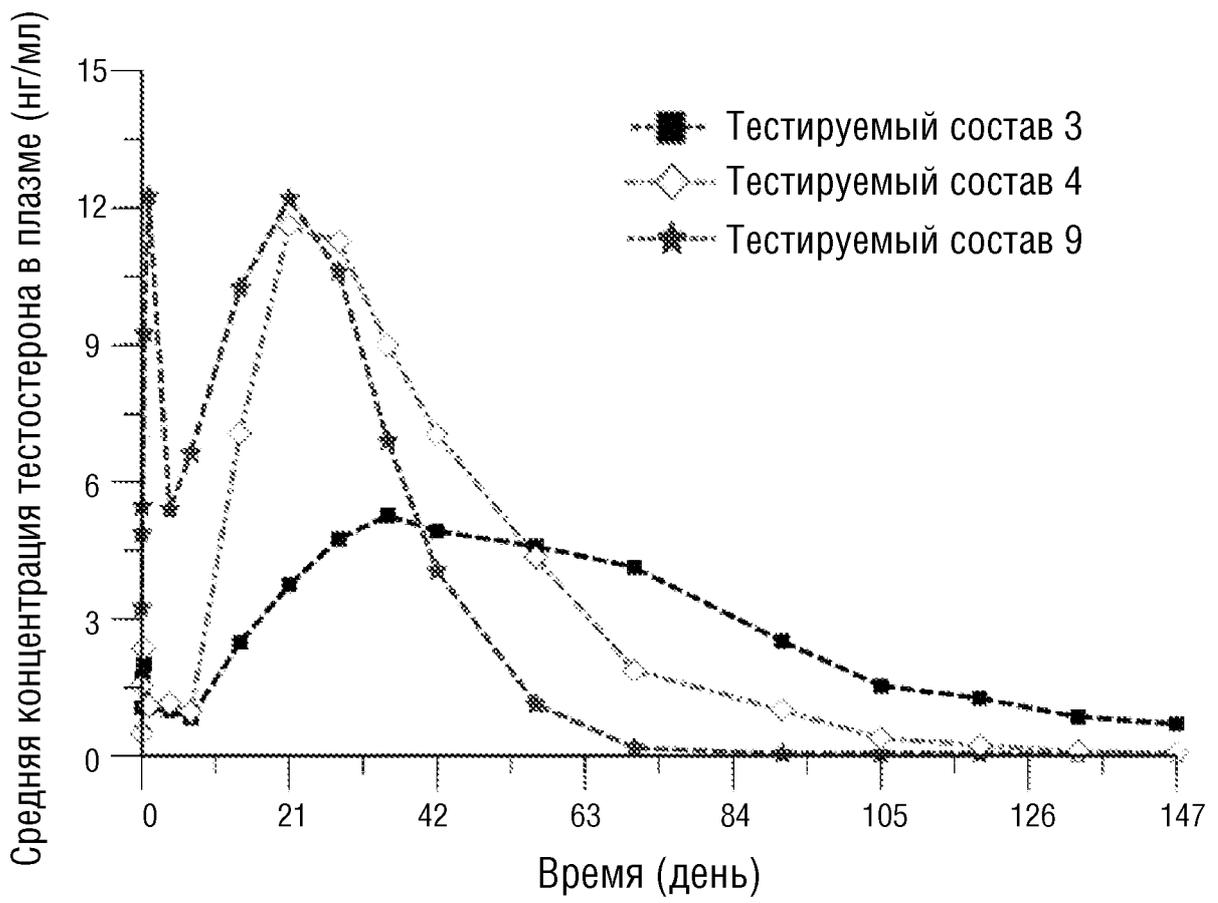
ФИГ.6



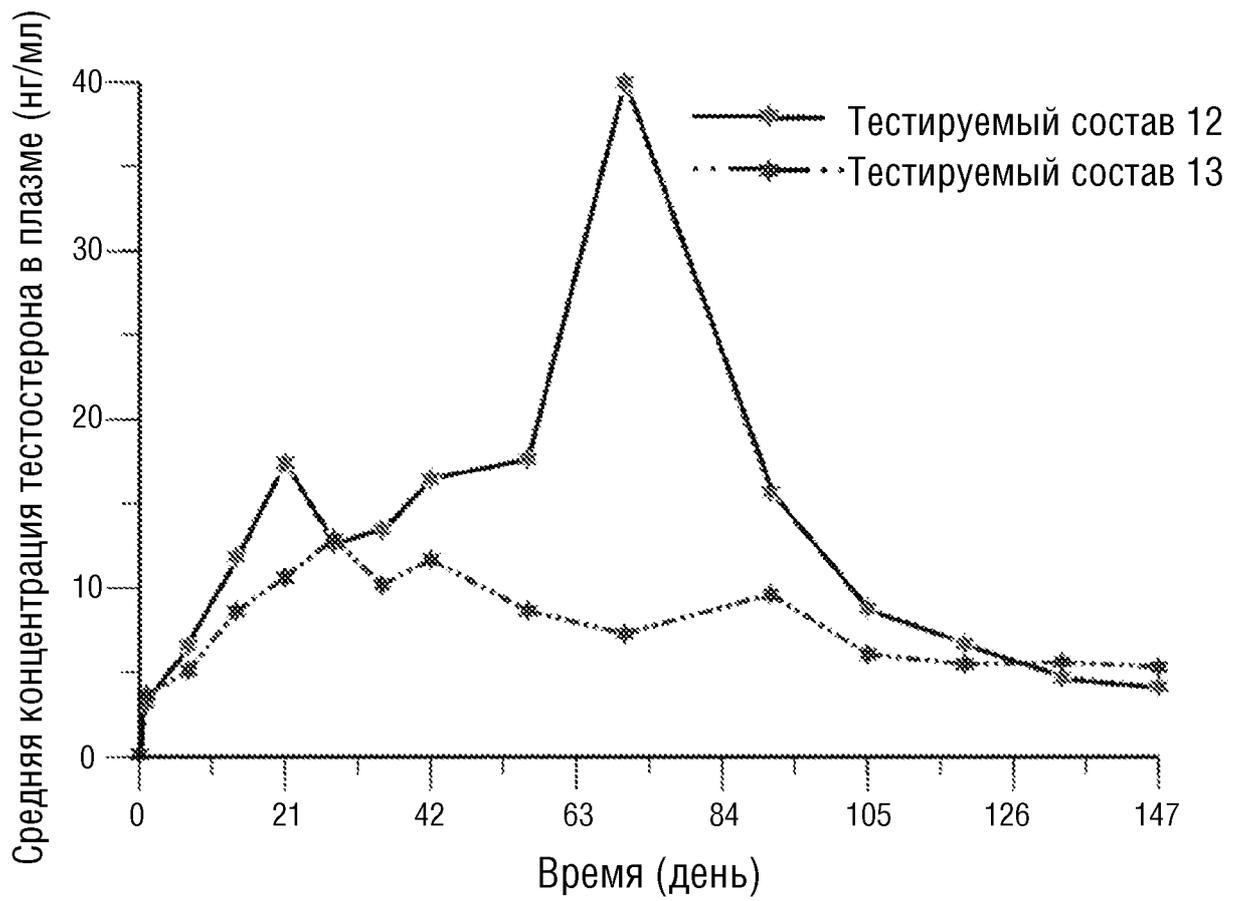
ФИГ.7



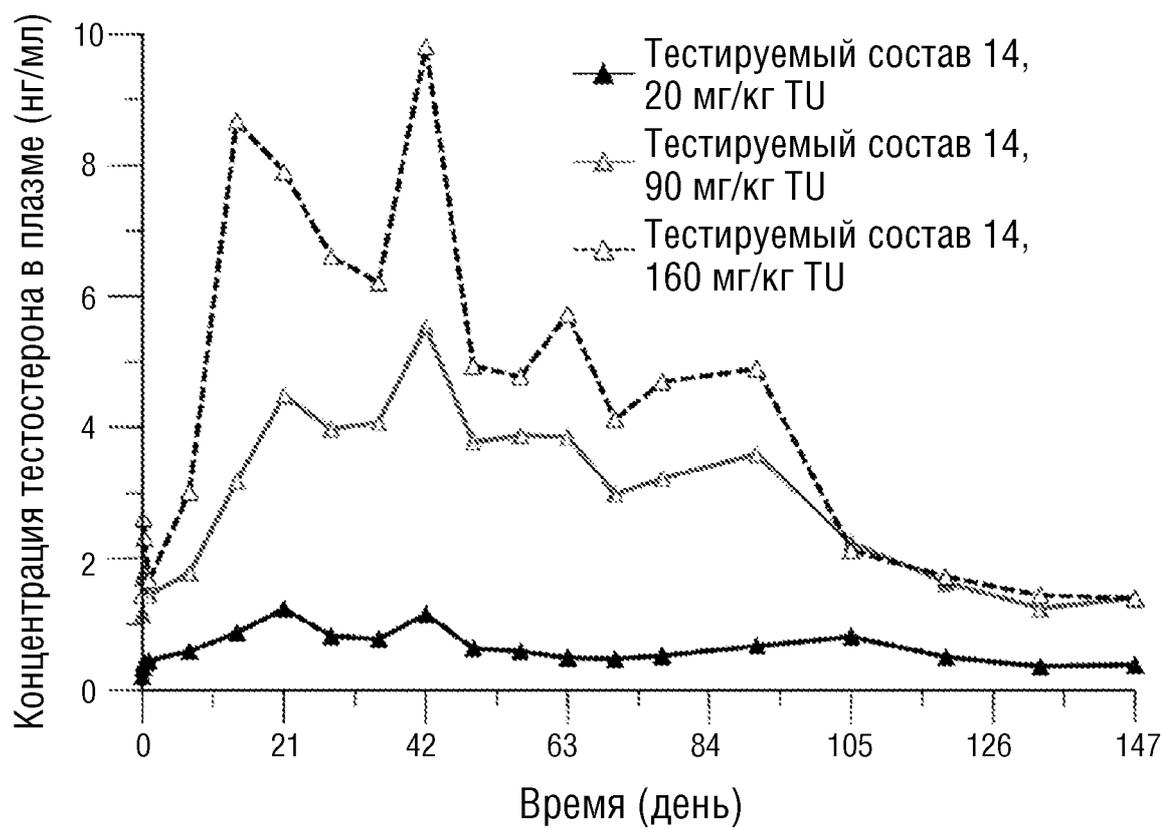
ФИГ.8



ФИГ.9



ФИГ.10



ФИГ.11

