

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048164**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.30

(21) Номер заявки
202290963

(22) Дата подачи заявки
2020.10.23

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) **СТАБИЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ЦЕТРОРЕЛИКСА АЦЕТАТА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

(31) **201921043355**

(32) **2019.10.24**

(33) **IN**

(43) **2022.10.03**

(86) **PCT/IN2020/059988**

(87) **WO 2021/079339 2021.04.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**САН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ИНДАСТРИЗ ЛИМИТЕД (IN)**

(56) US-B2-7718599
US-A1-2013303464

(72) Изобретатель:
**Джоши Джайдип, Туммар Ракеш,
Агравал Судип, Бхоумик Субхас
Баларам, Ядав Арункумар, Теннати
Раджаманнар (IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к стабильной лекарственной форме для парентерального введения с готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса ацетата. Изобретение также относится к устройству для инъекций, предварительно заполненному готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса ацетата. Изобретение относится к способу подавления преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона у женщин, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников, включающему стабильную лекарственную форму для парентерального введения с готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса ацетата.

B1

048164

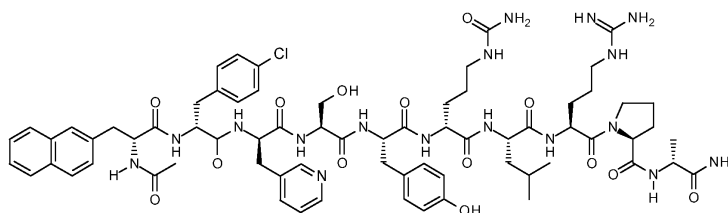
**048164
B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к стабильной лекарственной форме для парентерального введения с готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса ацетата. Настоящее изобретение также относится к устройству для инъекций, предварительно заполненному готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса ацетата. Настоящее изобретение относится к способу подавления преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона у женщин, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников, включающему стабильную лекарственную форму для парентерального введения с готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса ацетата.

Уровень техники

Цетрореликс представляет собой антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (антагонист GnRH), ацетил-D-3-(2'-нафтил)аланин-D-4-хлорфенилаланин-D-3-(3'-пиридил)аланин-L-серин-L-тирозин-L-цитрулин-L-лейцин-L-аргинин-L-пролин-L-аланин-амид (C₇₀H₉₂ClN₁₇O₁₄), характеризующийся следующей формулой. Он представляет собой декапептид с концевой амидной группой. Он действует посредством блокирования действия GnRH на гипофиз, с обеспечением, таким образом, быстрого подавления продуцирования и действия лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона:



Для парентерального введения необходимы водные растворы пептидов. Однако водные растворы пептидов, таких как цетрореликс, подвержены химическому разложению. Они также склонны к агрегации, в результате чего при хранении увеличивается мутность или помутнение раствора.

Первым продуктом на рынке являлся Cetrotide®. Он доступен в виде лиофилизированного порошка в стеклянных флаконах, содержащих 0,25 или 3 мг цетрореликса. Предварительно заполненный стеклянный шприц, содержащий 1 или 3 мл стерильной воды для инъекций, предоставляется отдельно, а раствор готовят только перед инъекцией. Таким образом, первый продукт обеспечил решение проблемы разложения в водном растворе, просто путем избегания приготовления лекарственной формы, содержащей водный раствор, который необходимо хранить в течение длительного времени. Вместо этого воду удаляли и готовили лиофилизат во избежание проблем с нестабильностью. Однако такое решение проблемы имеет явные недостатки: (1) дорогой и длительный процесс; (2) продукт не является готовым к инъекции и требует восстановления перед введением и (3) восстановленный раствор стабилен только в течение короткого периода времени. Таким образом, Cetrotide® не удовлетворял потребность в готовом к инъекции водном растворе.

В патенте США № 7718599 раскрыто, что водные растворы цетрореликса склонны к агрегации. Под микроскопом в поляризованном свете наблюдались жидкокристаллические структуры. К растворам цетрореликса ацетата (2,5 мг/мл) добавляли глюконовую кислоту, причем при концентрациях глюконовой кислоты менее 0,07%, приводящих к pH 3,7, агрегация наблюдалась в течение 2 дней. При pH более 3,7 сообщалось об аналогичной проблеме. Когда концентрацию глюконовой кислоты повышали до 0,71%, что приводило к pH 3,1, агрегация наблюдалась через 12 дней, что указывало на то, что более высокие концентрации глюконовой кислоты и, следовательно, более низкий pH приводили к улучшению. Недостатком данного способа является то, что степень решения проблемы агрегации зависит от концентрации глюконовой кислоты, и чем больше глюконовой кислоты, тем ниже pH. Однако в патенте США № 7718599 не сообщается о влиянии pH на химическую стабильность цетрореликса. Кроме того, составы, в которых не наблюдалось агрегации в ходе исследований стабильности при длительном хранении, не были представлены. В патенте US 2013/0303464 описан готовый к применению водный препарат цетрореликса, содержащий цетрореликса ацетат, ледяную уксусную кислоту, средство для регуляции тоничности и воду для инъекций. Подходящий pH был проиллюстрирован на рабочих примерах, в которых pH составлял приблизительно 3. Предпочтительный pH по данному изобретению составлял от 2,8 до 3,5.

В патенте США № 7214662 описаны водные растворы пептидов, в том числе цетрореликса ацетата, и предложены решения проблемы агрегации. В этом документе показано, что карбоновые кислоты и особенно гидроксикарбоновые кислоты, предпочтительно глюконовая кислота, в комбинации с поверхностно-активным веществом обеспечивают уменьшение агрегации. Применение карбоновой кислоты согласно патенту США № 7214662 приводит к низкому pH, например pH от 2,5 до 3.

Описание изобретения

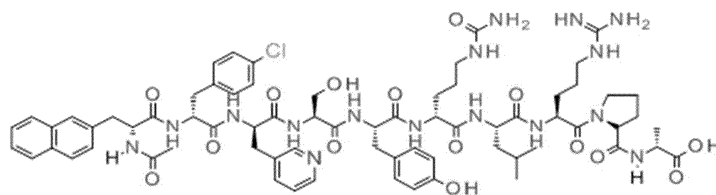
Задачей настоящего изобретения является обеспечение лекарственной формы для парентерального

введения, содержащей готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса ацетата. Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение устройства для инъекции, предварительно заполненного стерильным стабильным водным раствором цетрореликса ацетата. Используемый в данном документе термин "готовый к инъекции" относится к готовому к инъекции, стерильному стабильному водному раствору цетрореликса ацетата, который подходит для непосредственного подкожного или внутримышечного введения, т.е. он является готовым к инъекции и нет необходимости его восстановления или разбавления перед инъекцией. В частности, еще одной задачей является то, чтобы стерильный стабильный водный раствор цетрореликса ацетата, распределенный в устройство для инъекции, который является готовым к инъекции, был не только физически стабилен с точки зрения контроля развития агрегации или мутности, но также был химически стабилен таким образом, чтобы уровень примесей оставался низким, пока лекарственная форма для парентерального введения хранится на полке и до тех пор, пока ее не введут пациенту подкожно или внутримышечно.

Разложение пептидов может привести к образованию других пептидов и/или производных пептидов, которые сами по себе могут характеризоваться фармакологической активностью. Поэтому, более конкретно, задачей была разработка подходящего способа для разделения отдельных примесей и их количественного определения. Задача состояла в том, чтобы ограничить концентрацию таких примесей.

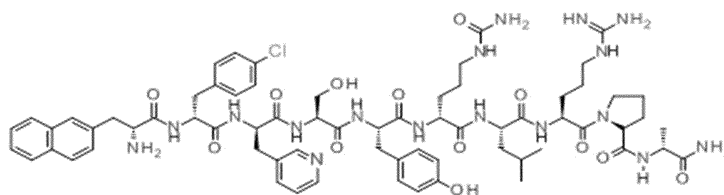
Авторы настоящего изобретения разработали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии ("HPLC"), который дает отдельные пики для нескольких примесей, о которых ранее не сообщалось в предшествующем уровне техники. В то время как в предшествующем уровне техники утверждалось о необходимости низких значений pH для снижения тенденции к агрегации, авторы настоящего изобретения обнаружили с применением своего метода HPLC, что в лекарственной форме для парентерального введения по настоящему изобретению pH от 3 до 5 являлся оптимальным в отношении химической стабильности с точки зрения увеличения уровня примесей с течением времени, а также что водный раствор цетрореликса ацетата можно приготовить при таком более высоком значении pH без проблем с агрегацией.

Новой примесью, обнаруженной авторами настоящего изобретения, являлась примесь А, представленная соединением формулы I, приведенной ниже:



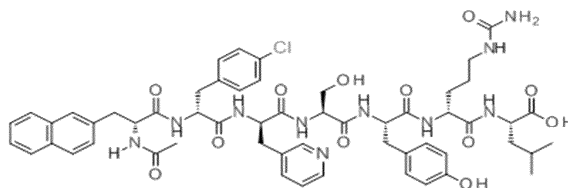
формула I.

Примесь В характеризуется структурой, представленной соединением формулы II, приведенной ниже:



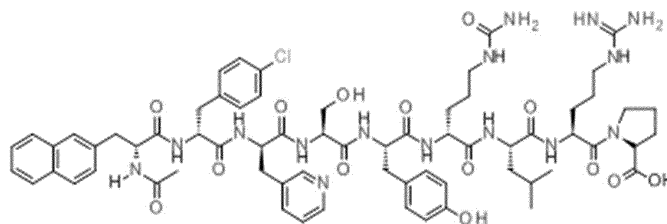
формула II.

Примесь D характеризуется структурой, представленной соединением формулы III, приведенной ниже:



формула III.

Примесь F характеризуется структурой, представленной соединением формулы IV, приведенной ниже:



формула IV.

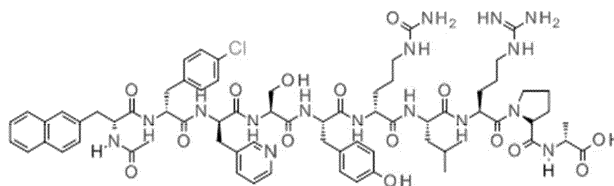
В предшествующем уровне техники низкий pH 3,0 считался оптимальным для стабильности; однако в настоящем изобретении было обнаружено, что при значениях pH от 2,5 до 3,0, рекомендованных предшествующим уровнем техники, уровень примеси А значительно возрастает при хранении раствора при 25°C/относительной влажности 60%.

Нигде в предшествующем уровне техники не были идентифицированы соединения формул I, II, III и IV, т.е. примеси А, В, D и F соответственно.

В настоящем изобретении показана не только возможность приготовления стабильного водного раствора цетрореликса ацетата при pH от 3 до 5 без проблем с агломерацией, но также что уровень примеси А и общий уровень примесей хорошо контролируются и остаются в низких концентрациях при хранении лекарственной формы для парентерального введения при 25°C/60% RH в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев или по меньшей мере 6 месяцев. Лекарственная форма для парентерального введения также может храниться при температуре от 2 до 8°C с хорошей стабильностью в течение по меньшей мере 24 месяцев.

В одном аспекте в настоящем изобретении предложена лекарственная форма для парентерального введения, содержащая стабильный водный раствор, содержащий:

- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль и
- (ii) примесь формулы I в количестве менее 5% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



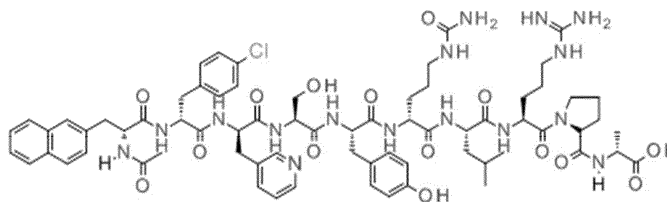
(формула I).

Предпочтительно лекарственная форма для парентерального введения содержит примесь формулы I в количестве менее 4% вес/объем от основы в виде цетрореликса. Более предпочтительно лекарственная форма для парентерального введения содержит примесь формулы I в количестве менее 3% вес/объем от основы в виде цетрореликса. Более предпочтительно лекарственная форма для парентерального введения содержит примесь формулы I в количестве менее 2% вес/объем от основы в виде цетрореликса. Более предпочтительно лекарственная форма для парентерального введения содержит примесь формулы I в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса.

Лекарственная форма для парентерального введения дополнительно содержит осмотическое средство и воду для инъекций.

В предпочтительном аспекте в настоящем изобретении предложена лекарственная форма для парентерального введения, содержащая стабильный водный раствор, содержащий:

- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль и
- (ii) примесь формулы I в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса,

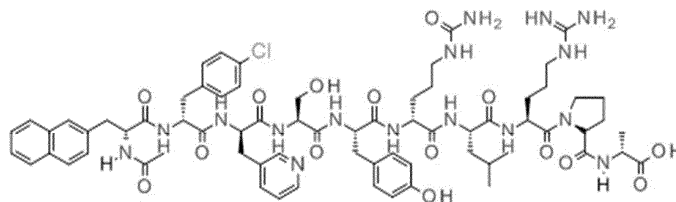


формула I.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена лекарственная форма для парентерального введения, содержащая стабильный водный раствор, содержащий:

- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль и

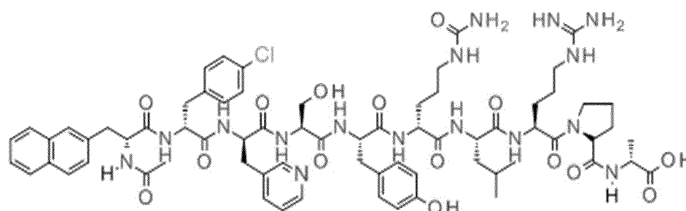
(ii) примесь формулы I в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



формула I.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор, содержащий:

- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) органическую кислоту для регулирования pH в диапазоне от 3 до 5,
- (iii) примесь А, декапептид формулы I, в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса:

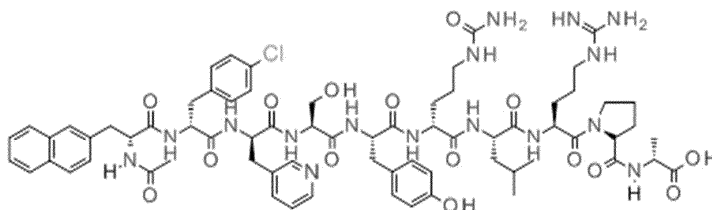


формула I.

- (iv) осмотическое средство и
- (v) воду для инъекций.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор, который содержит:

- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) органическую кислоту для регулирования pH в диапазоне от 3 до 5,
- (iii) примесь А, декапептид формулы I, в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



формула I.

- (iv) осмотическое средство и
- (v) воду для инъекций.

Лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса, по настоящему изобретению остается физически и химически стабильной при хранении при температуре от 2 до 8°C в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев или при комнатной температуре (25°C/60% RH) в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 3 месяцев или по меньшей мере 6 месяцев.

Предпочтительные варианты осуществления лекарственной формы для парентерального введения могут иметь маркировку со сроком годности при температуре от 2 до 8°C, составляющим по меньшей мере 24 месяца или составляющим 24 месяца. Более предпочтительные варианты осуществления лекарственной формы для парентерального введения могут иметь маркировку со сроком годности по меньшей мере 6 месяцев или 6 месяцев при комнатной температуре (25°C/60% RH).

Концентрация декапептидов формулы I (примесь А) остается в диапазоне от 0,001 до 1,0%, предпочтительно от 0,05 до 0,5% по весу основы в виде цетрореликса, максимальное количество единичной неизвестной примеси остается на уровне менее 0,5% по весу основы в виде цетрореликса, и общий уровень примесей остается на уровне не более 3,5% по весу основы в виде цетрореликса при хранении при

температуре от 2 до 8°C в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев и/или при комнатной температуре (25°C/60% RH) в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев или по меньшей мере 6 месяцев.

Лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный водный раствор цетрореликса, по настоящему изобретению является физически стабильной без агрегации, гелеобразования или осаждения водного раствора в течение срока годности. Агрегацию или гелеобразование можно определить путем измерения помутнения или мутности раствора. Он измеряется в единицах FTU (единица мутности по формазину) или единицах NTU (нефелометрическая единица мутности).

Тест проводят в соответствии с протоколом, описанным в Европейской фармакопее версии 9.0. Считается, что в растворе не наблюдается агрегации или гелеобразования, если значение помутнения/мутности является меньше или равняется 8 FTU/NTU. Чем выше значения FTU/NTU, тем выше степень помутнения или мутности раствора, и наоборот. Значения NTU готовой к инъекции лекарственной формы для парентерального введения по настоящему изобретению остаются на уровне менее 2 NTU, предпочтительно менее 1 NTU, более предпочтительно менее 0,5 NTU, первоначально и при длительном хранении лекарственной формы в диапазоне температур от 2 до 8°C в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев и/или при комнатной температуре (25°C/60% RH) в течение по меньшей мере 6 месяцев. Таким образом, в течение срока годности не наблюдается агрегации, гелеобразования или осаждения в водном растворе. Также при хранении не происходит существенного повышения вязкости раствора.

Лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса по настоящему изобретению, содержит цетрореликса ацетат в концентрации, находящейся в диапазоне от 0,26 до 0,28 мг/мл, что эквивалентно 0,25 мг/мл от основы в виде цетрореликса. Предпочтительно цетрореликса ацетат присутствует в готовом к инъекции стерильном стабильном водном растворе в концентрации, эквивалентной 0,25 мг/мл от основы в виде цетрореликса.

В одном варианте осуществления лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса, по настоящему изобретению содержит средство для регуляции pH в концентрации, достаточной для регуляции pH в диапазоне от 3 до 6.

В предпочтительном варианте осуществления лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса, по настоящему изобретению содержит органическую кислоту как средство для регуляции pH в концентрации, достаточной для регуляции pH в диапазоне от 3 до 5, более предпочтительно в диапазоне от 4 до 4,5. pH готового к инъекции стерильного стабильного водного раствора по настоящему изобретению может составлять, например, 3, 3,05, 3,10, 3,15, 3,20, 3,25, 3,30, 3,35, 3,40, 3,45, 3,5, 3,55, 3,60, 3,65, 3,70, 3,75, 3,80, 3,85, 3,90, 3,95, 4,00, 4,05, 4,10, 4,15, 4,20, 4,25, 4,30, 4,35, 4,40, 4,45, 4,50, 4,55, 4,60, 4,65, 4,70, 4,75, 4,80, 4,85, 4,90, 4,95, 5,00, 5,05, 5,10, 5,15, 5,20, 5,25, 5,30, 5,35, 5,40, 5,45, 5,50, 5,55 и 6 или их промежуточные диапазоны.

Органическая кислота может быть выбрана из любой приемлемой для парентерального введения органической кислоты, растворимой в воде, но предпочтительно она представляет собой уксусную кислоту, более предпочтительно молочную кислоту. Например, в готовом к инъекции стерильном водном растворе по настоящему изобретению можно использовать молочную кислоту в концентрации, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,013 мг/мл до 0,53 мг/мл, предпочтительно в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,033 мг/мл до приблизительно 0,53 мг/мл, и в их промежуточных диапазонах.

Предпочтительно в соответствии с настоящим изобретением готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса содержит цетрореликс (основа) и органическую кислоту в весовом соотношении от 5 0,47:1 до 19,23:1, предпочтительно в весовом соотношении в диапазоне от приблизительно 0,47:1 до 7,57:1, более предпочтительно в весовом соотношении в диапазоне от приблизительно 1,56:1 до 7,57:1 и в их промежуточных диапазонах.

Лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса, по настоящему изобретению содержит осмотическое средство или средство для регуляции тоничности в количествах, подходящих для регуляции осмолярности раствора в диапазоне приблизительно 250-375 мОсм/кг, предпочтительно 270-330 мОсм/кг. Осмотическое средство, которое можно использовать в водном растворе по настоящему изобретению, выбрано без ограничения из маннита, глицерина, сорбита, хлорида натрия, хлорида калия, декстрозы, сахарозы и т.п. и их смесей.

В соответствии с одним предпочтительным вариантом осмотическое средство представляет собой

маннит, и его можно использовать в водном растворе в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 40,0 до 60,0 мг/мл, предпочтительно в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 50,0 до 58,0 мг/мл. В одном предпочтительном варианте осуществления осмотическое средство представляет собой маннит, и его используют в готовом для инъекции стерильном водном растворе в количестве приблизительно 55,0 мг/мл.

Готовый к инъекции стерильный водный раствор в лекарственной форме для парентерального введения по настоящему изобретению не содержит молочной кислоты в форме ее производных, полимера или сополимеров, таких как полимолочная кислота или сополимер полимолочной и гликолевой кислот. Молочную кислоту предпочтительно используют как единственное средство для регуляции pH. В предпочтительных вариантах осуществления готовый к инъекции стерильный водный раствор не содержит поверхностно-активных веществ, таких как Tween 80, полисорбаты, полоксамеры, спаны и т.п. Готовый к инъекции стерильный водный раствор лекарственной формы для парентерального введения позволяет избежать применения поверхностно-активных веществ, комплексообразующих средств, консервантов или антиоксидантов для солубилизации или стабилизации. В определенных вариантах осуществления раствор не содержит комплексообразующих средств, таких как циклодекстрины, не содержит сорбителей, таких как спирты или гликоли, а также не содержит консервантов и антиоксидантов.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен стерильный водный раствор цетрореликса ацетата, как указано выше, который остается стабильным в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев и более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен стерильный водный раствор цетрореликса ацетата, как указано выше, который остается стабильным в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 3 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев или 18 месяцев и наиболее предпочтительно по меньшей мере 24 месяцев при 2-8°C.

Стабильная лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор цетрореликса по настоящему изобретению, является подходящей для введения подкожно или внутримышечно. Готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор является подходящим для непосредственного подкожного введения, т.е. он является готовым к инъекции или готовым к самостоятельному введению, и нет необходимости его восстановления или разбавления перед применением. Готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор по настоящему изобретению не требует лиофилизации.

Стабильная лекарственная форма для парентерального введения по настоящему изобретению является подходящей для самостоятельного введения и обеспечивает возможность пациенту самостоятельно вводить небольшой объем водного раствора подкожно. Объем готового к инъекции стерильного водного раствора цетрореликса, которым заполнен резервуар устройства для инъекции, составляет от приблизительно 0,5 до 10,0 мл, предпочтительно от 1,0 до 2,0 мл, более предпочтительно 1,0 мл. В соответствии с одним из предпочтительных вариантов осуществления готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса заполняют резервуар устройства для инъекции в объеме 1,0 мл. Предпочтительно лекарственная форма для парентерального введения по настоящему изобретению является подходящей для введения однократной дозы цетрореликса ацетата. В одном варианте осуществления лекарственная форма для парентерального введения включает объем заполнения приблизительно 1,0 мл водного раствора цетрореликса ацетата, подходящий для самостоятельного введения в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма для парентерального введения может содержать водный раствор цетрореликса с объемом заполнения приблизительно 10,0 мл, подходящим для введения многократных доз.

Устройство для инъекции в соответствии со стабильной лекарственной формой для парентерального введения по настоящему изобретению может быть выбрано без ограничения из предварительно заполненных шприцев, автоинжекторов и т.п. В одном предпочтительном варианте осуществления устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц. В другом предпочтительном варианте осуществления устройство для инъекции представляет собой автоинжектор, например автоинжектор в виде ручки. Такие предварительно заполненные шприцы или автоинжекторы являются подходящими для самостоятельного введения или автоматической инъекции раствора лекарственного средства нуждающимися в этом пациентами, что обеспечивает удобный для пользователя подход.

В одном предпочтительном варианте осуществления устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц. Предварительно заполненный шприц включает следующие компоненты: резервуар, такой как, например, цилиндр или картридж, в котором хранится водный раствор; предварительно присоединенная игла, прикрепленная к одному концу резервуара; колпачок иглы или колпачок наконечника, который закрывает иглу и герметизирует отверстие наконечника иглы, необязательно, жесткий экран, закрывающий колпачок иглы или колпачок наконечника; ограничитель хода поршня на другом конце резервуара, который закупоривает и герметизирует водный раствор, которым заполнен резервуар; шток поршня, который вставляется в ограничитель хода поршня и используется для

проталкивания ограничителя хода поршня вместе с раствором к концу иглы при введении лекарственного средства.

В другом предпочтительном варианте осуществления устройство для инъекции представляет собой автоинжектор. Автоинжектор может иметь различные конструкции. В одной предпочтительной конструкции автоинжектор содержит следующие компоненты: центральный узел или корпусную часть, подходящую для удержания предварительно наполненного шприца, причем шприц содержит резервуар, такой как цилиндр или картридж, в котором хранится водный раствор, при этом резервуар имеет предварительно присоединенную иглу на одном конце и ограничитель хода поршня на другом конце. Центральная часть корпуса может иметь прозрачное смотровое окно, через которое виден раствор в резервуаре. Автоинжектор дополнительно содержит передний узел, имеющий часть в виде колпачка, которая удерживает колпачок иглы или колпачок наконечника, и он может быть присоединен к центральному узлу, закрывающему предварительно присоединенную иглу и закрывающему отверстие наконечника иглы. Автоинжектор дополнительно содержит задний узел, который содержит пластиковый стержень с пружинным узлом и кнопку активации. При самостоятельном введении водного раствора сначала снимают колпачок вместе с колпачком иглы с части корпуса, обнажая иглу, а затем, после размещения части корпуса автоинжектора в месте введения, нажимают кнопку активации, которая оказывает давление на пластиковый стержень с пружинным узлом в направлении ограничителя хода поршня, что приводит к доставке водного раствора через иглу пациенту.

Резервуар может представлять собой цилиндр или картридж, такой как, например, цилиндр предварительно заполненного шприца или картридж автоинжектора. Он может быть изготовлен из материала, выбранного из стекла, пластика или полимерного материала. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления резервуар выполнен из стекла, такого как силиконизированное стекло типа I согласно USP или материал из непирогенного стекла. В других вариантах осуществления резервуар выполнен из нестеклянного пластика или полимерного материала, выбранного из циклоолефинового полимера, циклоолефинового сополимера, полиолефинов, полимеров на основе стирола и полиолефина и блок-сополимеров, поликарбонатов и т.п. В одном предпочтительном варианте резервуар представляет собой стеклянный цилиндр из непирогенного стекла для предварительно заполненного шприца или стеклянный картридж из непирогенного стекла для автоинжектора.

В одном или более вариантах осуществления резервуар может иметь предварительно присоединенную иглу на одном конце. В некоторых других вариантах осуществления резервуар является безыгольным и снабжен замком с наконечником Люэра на одном конце с приспособлением для прикрепления иглы к наконечнику Люэра перед применением. Предварительно присоединенная игла может быть изготовлена из нержавеющей стали. Наконечник иглы закрыт колпачком или покрыт колпачком иглы или колпачком наконечника. Резервуар, содержащий стерильный водный раствор лекарственного средства, дополнительно закрывают ограничителем хода, например ограничителем хода поршня, на другом конце. Такие ограничители хода, колпачки иглы или колпачки наконечников обеспечивают физический и стерильный барьер от внешней среды.

Предпочтительно ограничитель хода поршня, колпачок иглы/колпачок наконечника или колпачок с замком Люэра изготовлены из нестеклянного компонента. Нестеклянный компонент может представлять собой каучук или эластомерный материал, такой как, например, бромбутилкаучук, хлорбутилкаучук, каучук типа II согласно USP, натуральный каучук, состоящий из поли-цис-1,4-изопрена, стиролбутадиеновый каучук и т.п. Другие подходящие материалы включают полиэтилен высокой плотности или полиэтилен низкой плотности или другие пластичные материалы. В предпочтительных вариантах осуществления ограничитель хода поршня изготовлен из бромбутилкаучука, а колпачок иглы или колпачок наконечника изготовлены из натурального каучука. Колпачок иглы может быть дополнительно закрыт с внешней стороны жестким экраном из полипропилена. Он защищает колпачок иглы от повреждений и облегчает снятие колпачка иглы перед инъекцией. Узел устройства для инъекции может содержать шток поршня, который присоединяется к ограничителю хода поршня и используется для проталкивания ограничителя хода поршня вместе с раствором к концу иглы при введении лекарственного средства.

Предпочтительно готовым к инъекции стерильным стабильным водным раствором цетрореликса заполняют резервуар устройства для инъекции и закупоривают таким образом, чтобы внутри резервуара по сути не оставалось свободного воздушного пространства. Водный раствор в резервуаре всегда остается в контакте с ограничителем хода поршня, изготовленным из эластомерного или каучукового материала, во время хранения. В случае предварительно заполненных шприцев с предварительно прикрепленной иглой на стержне из нержавеющей стали, причем игла покрыта колпачком иглы или колпачком наконечника, водный раствор остается в контакте с иглой и колпачком иглы или колпачком наконечника во время хранения.

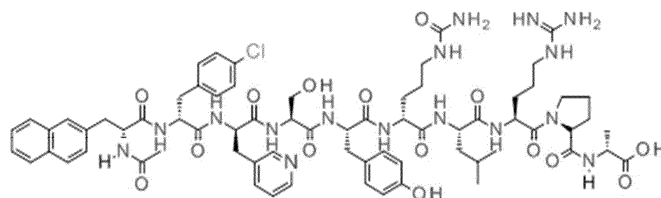
Устройство для инъекции необязательно может быть упаковано или заключено во вторичную упаковку. Вторичной упаковкой может быть блистерная упаковка или алюминиевый пакет и/или непрозрачная картонная упаковка. Подходящий поглотитель кислорода может быть необязательно помещен внутри вторичной упаковки.

Тестирование стабильности лекарственной формы для парентерального введения проводят при

хранении лекарственной формы при 2-8°C и при комнатной температуре (25°C/относительная влажность 60%). Во время тестирования стабильности готовый к инъекции стерильный раствор цетрореликса остается в контакте с ограничителем хода поршня и колпачком иглы, изготовленным из эластомерного каучукового материала, а также с предварительно прикрепленной иглой, изготовленной из нержавеющей стали. В предпочтительных вариантах осуществления лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стерильный водный раствор цетрореликса, по настоящему изобретению остается физически и химически стабильной в течение 1 года, предпочтительно 2 лет, при хранении при 2-8°C и по меньшей мере в течение 6 месяцев при комнатной температуре (25°C, 60% относительная влажность). Концентрация примеси А остается на уровне менее 1,0% по весу основы в виде цетрореликса при хранении заполненного устройства для инъекции при комнатной температуре (25°C/относительная влажность 60%) в течение по меньшей мере 6 месяцев и при 2-8°C в течение по меньшей мере 24 месяцев. Было обнаружено, что экстраполированный срок годности водного раствора цетрореликса, определенный посредством расчета с помощью Minitab для примеси А с учетом уровней содержания не более 1%, составляет 122 месяца.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона у женщин, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников, включающему лекарственную форму для парентерального введения, содержащую готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор, содержащий:

- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль и
- (ii) примесь формулы I в количестве менее 5% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



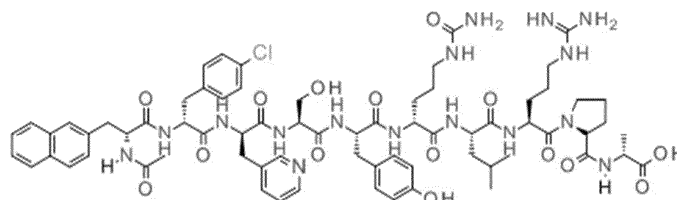
формула I.

Предпочтительно стабильный водный раствор содержит примесь формулы I в количестве менее 4% вес/объем от основы в виде цетрореликса. Более предпочтительно стабильный водный раствор содержит примесь формулы I в количестве менее 3% вес/объем от основы в виде цетрореликса. Более предпочтительно стабильный водный раствор содержит примесь формулы I в количестве менее 2% вес/объем от основы в виде цетрореликса. Более предпочтительно стабильный водный раствор содержит примесь формулы I в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса.

Стабильный водный раствор дополнительно содержит осмотическое средство и воду для инъекций.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона у женщин, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников, включающему лекарственную форму для парентерального введения, содержащую готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор, содержащий:

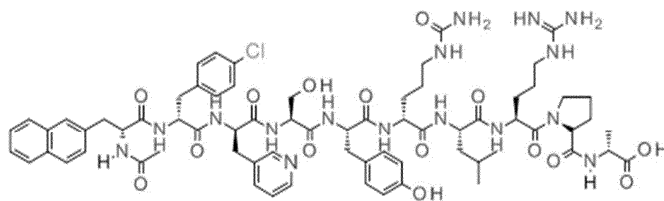
- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) примесь А, декапептид формулы I, в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



формула I.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона у женщин, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников, включающему лекарственную форму для парентерального введения, содержащую готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор, содержащий:

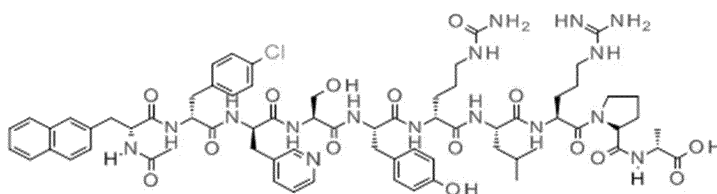
- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) примесь А, декапептид формулы I, в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



формула I.

В одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона у женщин, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников, включающему лекарственную форму для парентерального введения, содержащую готовый к инъекции стерильный стабильный водный раствор, содержащий:

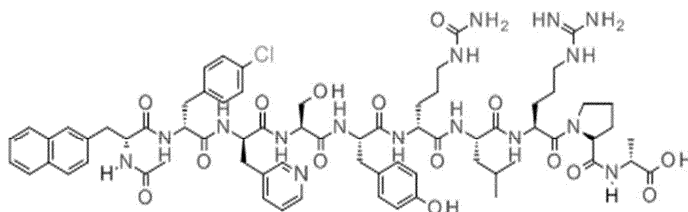
- (i) цетрореликс или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) органическую кислоту для регулирования pH в диапазоне от 3 до 5,
- (iii) примесь А, декапептид формулы I, в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



формула I.

- (iv) осмотическое средство и
- (v) воду для инъекций.

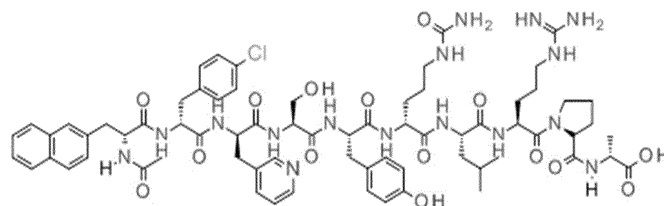
В другом аспекте в настоящем изобретении предложен декапептид формулы I



формула I.

Это соединение названо в данном документе "примесью А", так как оно является примесью в растворе цетрореликса.

В настоящем изобретении также предложена композиция, содержащая декапептид формулы I



формула I.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ идентификации декапептида формулы I с помощью анализа HPLC, причем способ включает:

- a) введение разбавителя, содержащего воду, ацетонитрил и муравьиную кислоту, в хроматографическую систему,
- b) введение раствора для оценки пригодности системы, содержащего цетрореликса ацетат, разбавитель и маточный раствор примеси, и осуществление записи хроматограммы,
- c) введение стандартного раствора, содержащего цетрореликса ацетат и разбавитель, в хроматографическую систему,
- d) введение образца, содержащего водный раствор цетрореликса ацетата, и препарата плацебо в хроматографическую систему и
- e) определение относительного времени удерживания и относительного коэффициента отклика для

пиков примесей и цетрореликса ацетата относительно пика цетрореликса ацетата.

В настоящем изобретении также предложен декапептид формулы I, идентифицированный с помощью анализа HPLC, причем способ включает

- 1) введение разбавителя, содержащего воду, ацетонитрил и муравьиную кислоту, в хроматографическую систему,
- 2) введение раствора для оценки пригодности системы, содержащего цетрореликса ацетат, разбавитель и маточный раствор примеси, и осуществление записи хроматограммы,
- 3) введение стандартного раствора, содержащего цетрореликса ацетат и разбавитель, в хроматографическую систему,
- 4) введение образца, содержащего водный раствор цетрореликса ацетата, и препарата плацебо в хроматографическую систему и
- 5) определение относительного времени удерживания и относительного коэффициента отклика для пиков примесей и цетрореликса ацетата относительно пика цетрореликса ацетата.

В дальнейшем в данном документе настоящее изобретение более точно описано с помощью примеров. Данные примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, а лишь иллюстрируют его.

Пример 1А. Идентификация продукта разложения.

Для исследования разложения цетрореликса родственные пептидным вещества цетрореликса получали посредством известной методики твердофазного синтеза пептидов. Синтез включал сочетание одной аминокислоты за раз, последовательно начиная с С-концевой аминокислоты на смоле. Синтез пептидной цепи осуществляли с применением флуоренилметилоксикарбоила (Fmoc)/трет-бутила (Fmoc/tBu) с N,N'-диизопропилкарбодиимидом (DIPC) в качестве реагента для реакции сочетания. Группы Fmoc удаляли посредством обработки 20% пиперидином в диметилформамиде. Образовавшийся на смоле пептид в конце отщепляли с применением трифторуксусной кислоты с получением родственных веществ, которые затем очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) на колонке с силикагелем C18 с применением градиента ацетонитрил/вода, содержащего 0,1% трифторуксусной кислоты. Очищенные родственные пептидным вещества лиофилизировали с получением чистой твердой формы. Структуру таких родственных веществ характеризовали с помощью протонного ЯМР, углеродного ЯМР, масс-спектрологии и элементного анализа, и их обозначали как примеси А, В, D и F.

Примесь А: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-OH (подробная структура описана как соединение формулы I).

Примесь В: 2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂ (подробная структура описана как соединение формулы II).

Примесь D: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-OH (подробная структура описана как соединение формулы III).

Примесь F: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-OH (подробная структура описана как соединение формулы IV).

Было установлено, что пики разложения, разделенные на колонке HPLC, соответствуют этим соединениям на основании их относительного времени удерживания. Подробности метода HPLC представлены в примере 1В.

Пример 1В.

Цетрореликс и идентифицированные примеси, а именно примесь А, примесь В, примесь D и примесь F, из образцов водного раствора разделяли на колонке с обращенной фазой (C-18) с применением градиентной методики (колонка: X-Select CHS C18, 150×4,6 мм, 2,5 мкм (от компании Waters, Ирландия, номер по каталогу: 186006729), проводили обнаружение и количественное определение с помощью ультрафиолетовой спектроскопии при длине волны 225 нм. Подвижную фазу пропускали со скоростью потока 0,7 мл/мин, и 1,0 мл/мин. Время прогона хроматограммы составляло 150 мин.

Подробности в отношении подвижной фазы.

Подвижная фаза А: смесь буферного раствора, указанного ниже, с ацетонитрилом и тетрагидрофураном в соотношении (700:280:20), дегазированного с помощью ультразвука.

Подвижная фаза В: смесь буферного раствора, указанного ниже, с ацетонитрилом и тетрагидрофураном в соотношении (500:480:20), дегазированного с помощью ультразвука.

Буфер: 2,5 г дигидроортофосфата аммония и 0,75 г натриевой соли 1-октансульфокислоты в 1000 мл воды с рН, доведенным до 8,0±0,05 с применением триэтиламина.

Разбавитель: смесь воды, ацетонитрила и муравьиной кислоты в соотношении (700:300:1).

Таблица 1

Подробности в отношении градиентного элюирования

Время (минуты)	Скорость потока	Подвижная фаза А (% об./об.)	Подвижная фаза В (% об./об.)
0	0,7	100	0
65	0,7	100	0
75	0,7	0	100
76	1,0	0	100
135	1,0	0	100
136	0,7	100	0
150	0,7	100	0

Получение маточного раствора примесей.

3,125 мг каждой из примеси А, примеси В, примеси D и примеси F помещали в мерную колбу объемом 50 мл и растворяли приблизительно в 5 мл разбавителя с помощью ультразвука с последующим доведением объема до метки с помощью разбавителя.

Получение раствора для оценки пригодности системы.

Его получали путем взвешивания и переноса приблизительно 12,5 мг рабочего стандарта цетрореликса ацетата в мерную колбу объемом 100 мл и растворения его приблизительно в 50 мл разбавителя путем обработки с помощью ультразвука с последующим добавлением приблизительно 2 мл маточного раствора примесей и доведением объема до метки с помощью разбавителя.

Получение стандартного раствора цетрореликса ацетата.

Стандартный раствор цетрореликса ацетата получали путем взвешивания и переноса 20 мг рабочего стандарта цетрореликса ацетата в мерную колбу объемом 250 мл, растворения его приблизительно в 50 мл разбавителя путем обработки с помощью ультразвука и доведения объема до метки с помощью разбавителя. 2 мл данного раствора переносили в мерную колбу объемом 250 мл и довели объем до метки с применением разбавителя при перемешивании.

Получение тестового раствора.

Водный раствор цетрореликса ацетата приблизительно из 10 предварительно заполненных шприцев с образцом, подлежащим тестированию (полученного в соответствии с примером, описанным выше), смешивали в контейнере. Раствор содержит цетрореликса ацетат, органическую кислоту, осмотическое средство и воду для инъекций. Приблизительно 5,0 мл данного раствора точным образом переносили в мерную колбу объемом 10 мл, добавляли приблизительно 3 мл разбавителя и раствор обрабатывали с помощью ультразвука в течение 5 мин с промежуточным встряхиванием. С помощью разбавителя довели объем до метки при перемешивании.

Плацебо получали путем переноса точным образом приблизительно 5,0 мл раствора плацебо в мерную колбу объемом 10 мл, добавления приблизительно 3 мл разбавителя и обработки с помощью ультразвука в течение 5 мин с промежуточным встряхиванием. С помощью разбавителя довели объем до метки при перемешивании. В хроматографическую систему вводили пробы разбавителя объемом 50 мкл в двух повторностях в качестве контроля. Затем вводили раствор для оценки пригодности системы и записывали хроматограмму. Уровень разделения между примесью D и примесью F составляет не менее 2,0. После этого вводили стандартный раствор в шести повторностях. Затем образец и препарат плацебо вводили в хроматографическую систему.

Относительное время удерживания и относительный коэффициент отклика для пиков цетрореликса ацетата и примесей А, В, D и F относительно пика цетрореликса ацетата представлены в табл. 2.

Таблица 2

Название соединения	Время удерживания (минута)	Относительное время удерживания
Цетрореликс	42,3	1,00
Примесь А	23,5	0,55
Примесь В	56,8	1,34
Примесь D	16,9	0,39
Примесь F	20,3	0,48

Рассчитывали процентное содержание примесей А, В, D, F и неизвестных примесей, исключая пики от разбавителя и плацебо. Сумма всех известных и неизвестных примесей дает общее количество примесей в %.

% идентифицированных примесей (А, В, D, F) рассчитывали по следующей формуле:

$$\frac{A1 \times WS}{AS} \times \frac{2}{250} \times \frac{10 \times P}{V} \times \frac{1}{LC \times RRF},$$

где А1 = пиковый ответ каждой известной примеси на хроматограмме тестируемого препарата,

AS = средний пиковый ответ цетрореликса на хроматограмме стандартного препарата,

WS = вес рабочего стандарта цетрореликса ацетата в мг,

V = объем взятого образца в мл,

P = % активности рабочего стандарта цетрореликса (на основе "как есть"),

LC = заявленное на этикетке содержание цетрореликса в мг на мл (0,25 мг/мл),

RRF = относительный коэффициент отклика для пика каждой примеси.

% неизвестной примеси рассчитывали по следующей формуле:

$$\frac{A1 \times WS \times 2 \times 10 \times P}{AS \times 250 \times 250 \times V \times LC},$$

где A1 = пиковый ответ каждой неизвестной примеси на хроматограмме тестируемого препарата,

AS = средний пиковый ответ цетрореликса на хроматограмме стандартного препарата,

WS = вес рабочего стандарта цетрореликса ацетата в мг,

V = объем взятого образца в мл,

P = % активности рабочего стандарта цетрореликса (на основе "как есть"),

LC = заявленное на этикетке содержание цетрореликса в мг на мл (0,25 мг/мл).

Общее количество примесей (%) = сумма % известных примесей и % неизвестных примесей.

Таблица 3

Состав

Номера примеров	Примеры по настоящему изобретению									Сравнительные примеры				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ингредиенты	Количество (мг/мл)													
Количество цетрореликса ацетата, выраженное относительно основы в виде цетрореликса	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Маннит	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8
Молочная кислота	В достаточном количестве для регулировки pH													
pH	3	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	4	4,5	5	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
Вода для инъекций	В достаточном количестве для получения 1 мл													

Способ получения.

Воду для инъекций брали при температуре от 2 до 8°C в сосуде. Добавляли маннит и постепенно растворяли в воде для инъекций при перемешивании до получения прозрачного раствора. К полученному добавляли цетрореликса ацетат и постепенно растворяли при перемешивании. pH раствора проверяли и доводили до pH, указанного в табл. 3 для каждого примера по настоящему изобретению и сравнительных примеров, с применением определенного количества (объема) 0,1% вес/объем раствора молочной кислоты. Объем доводили до метки с помощью воды для инъекций. Растворы перемешивали в течение 10-15 мин. Растворы из примеров фильтровали в асептических условиях через слой мембранного фильтра с размером пор 0,2 мкм. Раствором в асептических условиях заполняли резервуар устройства для инъекций, т.е. цилиндр стеклянного шприца на 1 мл с объемом наполнения 1,1 мл. Предварительно присоединенную иглу в цилиндре закупоривали эластомерным колпачком иглы, закрытым жестким колпачком перед наполнением. После наполнения стеклянный шприц (цилиндр) закупоривали ограничителем хода поршня с помощью вакуумной пробки таким образом, что внутри шприца по сути не оставалось свободного воздушного пространства. Водный раствор при хранении остается в контакте с ограничителем хода поршня, изготовленным из каучука, предварительно присоединенной иглой, изготовленной из нержавеющей стали, и колпачком иглы, изготовленным из натурального каучука.

Готовый к инъекции водный раствор рабочих примеров 1-9 и сравнительных примеров 10-14 подвергали химическому анализу на разных стадиях. Первоначально посредством описанного выше метода HPLC анализировали % содержания цетрореликса в растворе до и после фильтрации. Определяли изменение % содержания в химическом анализе до и после фильтрации.

Растворы из примеров, содержащиеся в стеклянных шприцах, затем подвергали испытанию на стабильность при хранении. % содержание, уровень продуктов разложения, таких как соединения формул I, II, III и IV, и уровень неизвестных примесей и общий уровень примесей в отфильтрованном растворе, которым заполнено устройство для инъекции, лекарственной формы для парентерального введения в начальный момент времени и при хранении в различные моменты времени при комнатной температуре (25°C/относительная влажность 60%) и при температуре от 2 до 8°C определяли с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, описанного выше.

Было установлено, что через 6 месяцев хранения при комнатной температуре уровень примесей A, B, единичный максимум неизвестной примеси и общий уровень примесей не изменились или изменение было незначительным. На основании этих данных ожидается, что лекарственная форма для парентерального введения по настоящему изобретению химически стабильна в течение длительного периода времени. Было обнаружено, что растворы не проявляют каких-либо проблем в отношении агломерации или увеличения вязкости при приготовлении, и при заполнении устройства для инъекции, и при хранении. Данные также продемонстрировали, что не наблюдалось абсорбции или адсорбции цетрореликса на компонентах устройства, например на каучуковом ограничителе хода, который находился в контакте с раствором в течение периода хранения, или внутри их.

Результаты исследования стабильности для стабильной лекарственной формы для парентерального

Таблица 8

Содержание цетрореликса ацетата, экв. цетрореликсу (%)											
Условия хранения											
2-8°C											
рН	Нефилтرو ванный	Начальное значение	1 М			3 М			6 М		
			1 М	3 М	6 М	12 М	1 М	3 М	6 М		
3,1	99,96	98,67	99,12	99,32	98,98	98,94	98,65	97,65	97,52		
3,2	100,89	100,21	99,9	100,89	99,61	101,27	100,06	100,38	98,2		
3,3	99,96	99,05	98,58	100,03	99,13	100,29	98,97	99,87	98,13		
3,4	100,02	98,54	99,59	-	-	-	99,91	99,97	99,03		

Таблица 9

Данные о стабильности цетрореликса ацетата в виде инъекции
0,25 мг/мл, 1 мл PFS при рН 5

Каждый мл содержит цетрореликса ацетат, экв. 0,25 мг цетрореликса, 54,8 мг маннита, молочную кислоту в количестве, достаточном для регулирования рН до 5,0, воду для инъекций в количестве, достаточном для доведения до 1 мл.

	Описание	Содержание цетрореликса ацетата, экв. цетрореликсу	Родственные вещества				
			Известные примеси		Неизвестные примеси		Общий уровень примесей
			Примесь А	Примесь В	Наибольший уровень неизвестной примеси		
			95,0%-105,0% согласно LC		Не более 1,0%	Не более 1,0%	Не более 0,5% Не более 3,5%
НЕФИЛЬТРО ВАННЫЙ	*	99,59					
НАЧАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ	*	99,67	BQL ($<0,035\%$)	ND	0,131	0,131	
2-8°C OTS	1 М	*	98,13	BQL ($<0,035\%$)	ND	0,11	0,182
	2 М	*	98,6	ND	ND	0,109	0,208
	3 М	*	99,98	ND	ND	0,112	0,198
25°C /60% RH OTS	1 М	*	98	BQL ($<0,035\%$)	ND	0,106	0,106
	2 М	*	98,24	0,074	ND	0,109	0,369
	3 М	*	98,18	0,18	ND	0,107	0,353

ND: не обнаружено;

RH - относительная влажность;

BQL: ниже предела количественного обнаружения;

*Прозрачный бесцветный раствор, которым заполнен резервуар в 1 мл PFS.

Сравнительный пример 1.

Таблица 10

Моменты времени	Наблюдение в разные моменты времени при хранении рН	Примесь А (%)												Примесь В (%)																							
		0 М			1 М			3 М			6 М			12 М			0 М			1 М			3 М			6 М			12 М								
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
При (25°C 60% RH)	2,5	0,08	-	-	0,82	-	-	1,97	-	-	3,38	-	-	0,072	-	-	BQL	-	-	0,23	-	-	-	-	-	0,36	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2,6	0,08	0,08	0,08	1,28	1,29	1,29	2,202	1,92	1,9	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	0,23	0,21	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2,7	0,58	0,59	0,58	0,99	1,00	0,98	1,65	1,65	1,64	1,85	1,84	1,86	-	-	-	ND	ND	ND	0,21	0,18	BQL	0,18	0,22	0,19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	2,8	0,06	0,07	0,07	0,80	0,81	0,80	1,38	1,39	1,39	1,56	1,56	1,56	-	-	-	ND	ND	ND	BQL	0,183	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	2,9	0,06	0,06	0,05	0,67	0,66	0,66	1,12	1,13	1,12	1,30	1,32	1,30	-	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	0,204	0,204	0,194	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
При 2-8°C	2,5	0,08	-	-	0,20	-	-	0,35	-	-	0,63	-	-	1,33	-	-	0,072	-	-	BQL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	2,6	0,08	0,08	0,08	0,72	0,73	0,72	1,12	1,13	1,15	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,7	0,58	0,59	0,58	0,58	ND	ND	0,90	0,91	0,91	0,60	0,6	0,59	-	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,8	0,06	0,07	0,07	0,48	0,49	0,48	0,74	0,77	0,74	0,46	0,45	0,46	-	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,9	0,06	0,06	0,05	0,42	0,42	0,41	0,63	0,63	0,61	0,39	0,39	0,40	-	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ND: не обнаружено;

RH - относительная влажность;

BQL: ниже предела количественного обнаружения;

NA: не доступно.

Таблица 11

Содержание цетрореликса ацетата, экв. цетрореликсу (%)																										
Условия хранения																										
pH	Нефильтрованный	Начальное значение			2-8°C									25°C/60% RH												
		I	II	III	1 М			3			6 М			1 М			3 М			6 М						
2,6	100,05	100,25	100,04	99,63	98,65	98,32	99,27	98,27	98,22	97,45					97	97,76	97,21	96,58	96,25	96,63						
2,7		100,75	100,4	100,66	98,69	99,22	98,78	98,94	98,74	99,77	99,87	97,82	99	98,36	98,22	98,55	97,4	98,04	97,55	96,97	97,07	97,09				
2,8		100,7	100,93	100,99	99,39	98,76	99,05	98,69	99,33	98,57	99,85	100,18	99,92	97,64	97,62	97,65	97,74	97,65	97,94	98,12	96,51	96,04				
2,9		97,55	97,6	97,68	98,64	98,62	98,47	95,37	95,42	95,55	97,75	97,8	98,52	96,92	96,84	96,56	95,19	94,8	94,8	94,23	94,32	95,26				

Сравнительный пример 2.

Водный раствор цетрореликса ацетата получали в соответствии с раскрытием US 2013/0303464 (Patel et al.). Состав показан в табл. 12.

Таблица 12

Ингредиенты	Количество (мг/мл)
Цетрореликса ацетат	0,25
Маннит	42,0
Ледяная уксусная кислота	Достаточное количество для получения pH 3,0
Вода для инъекций	1 мл

Способ получения: воду для инъекций брали при температуре от 2 до 8°C в сосуде. Добавляли маннит и постепенно растворяли в воде для инъекций при перемешивании до получения прозрачного раствора. К полученному добавляли цетрореликса ацетат и постепенно растворяли при перемешивании. Затем добавляли ледяную уксусную кислоту и pH раствора доводили приблизительно до 3,0. Объем довели до метки с помощью воды для инъекций. Раствор перемешивали в течение 10-15 мин и затем в асептических условиях фильтровали через слой мембранного фильтра с размером пор 0,2 мкм (капсула ortiscale 47, мембранный фильтр из полиэфирсульфона от Millipore). Раствором в асептических условиях заполняли резервуар устройства для инъекций, т.е. цилиндр стеклянного шприца объемом 1 мл с объемом наполнения 1,1 мл. Предварительно присоединенную иглу в цилиндре закупоривали эластомерным колпачком иглы, закрытым жестким колпачком перед наполнением. После наполнения стеклянный шприц (цилиндр) закупоривали ограничителем хода поршня с помощью вакуумной пробки таким образом, что внутри шприца по сути не оставалось свободного воздушного пространства. Водный раствор при хранении остается в контакте с ограничителем хода поршня, изготовленным из каучука, предварительно присоединенной иглой, изготовленной из нержавеющей стали, и колпачком иглы, изготовленным из натурального каучука.

Раствор данного сравнительного примера (сравнительный пример 2), которым был заполнен стеклянный шприц, подвергали испытанию на стабильность при хранении.

Уровень примеси А, примеси В и общий уровень примесей в растворе анализировали в начальный момент времени и после хранения при комнатной температуре (25°C/относительная влажность 60%) с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты приведены в табл. 13.

Таблица 13

Результаты исследования стабильности
для сравнительного примера 2

Примесь А (%) (25°C/60% RH)			Примесь В (%) (25°C/60% RH)			Общий уровень примесей (%) (25°C/60% RH)		
Момент времени (Месяцы)								
0	3	6	0	3	6	0	3	6
0,06	0,84	1,77	ND	0,07	0,17	0,99	1,88	2,83

ND: не обнаружено;

RH: относительная влажность.

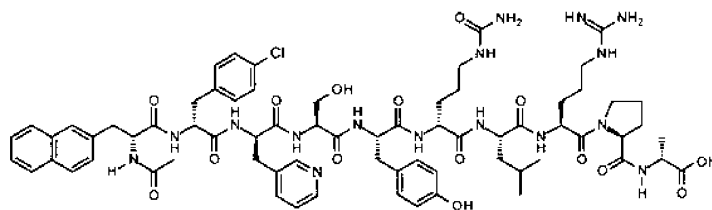
Было замечено, что раствор цетрореликса ацетата из US 2013/0303464 (сравнительный пример) показал значительное увеличение уровня примеси А и общего уровня примесей при хранении при комнатной температуре. В частности, уровень примеси А, которая является примесью, образованной в результате разложения, значительно увеличивается и увеличивается до 1,77% по весу цетрореликса через 6 месяцев. Также общий уровень примесей увеличивается до 2,83% по весу цетрореликса через 6 месяцев.

Напротив, лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции водный раствор цетрореликса ацетата, по настоящему изобретению остается стабильной при комнатной температуре в течение длительного периода времени, при этом при хранении практически не происходит разложения или повышения уровня примеси А, других примесей или общего уровня примесей, а экстраполированный срок хранения раствора составляет более 24 месяцев.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма для парентерального введения, содержащая готовый к инъекции стабильный водный раствор, содержащий:

- (i) цетрореликс в количестве 0,25 мг/мл или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) молочную кислоту в концентрации для поддержания pH в диапазоне от 4,00 до 5,00;
- (iii) примесь А, которая представляет собой декапептид формулы I, в количестве менее 1% вес/объем от основы в виде цетрореликса:



Формула I,

- (iv) осмотическое средство и
- (v) воду для инъекций.

2. Лекарственная форма для парентерального введения по п.1, где осмотическое средство присутствует в количестве, достаточном для обеспечения осмолярности раствора в диапазоне от 250 до 375 мОсм/кг.

3. Лекарственная форма для парентерального введения по п.1, где готовый к инъекции стабильный водный раствор присутствует в резервуаре устройства для инъекции.

4. Лекарственная форма для парентерального введения по п.3, где устройство для инъекции представляет собой автоинжектор или предварительно заполненный шприц.

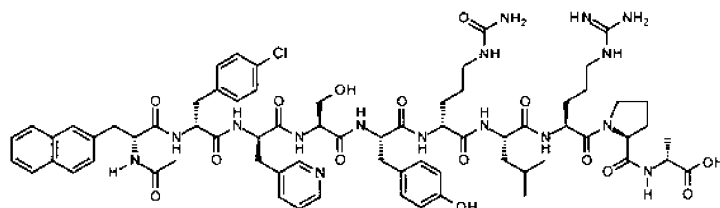
5. Лекарственная форма для парентерального введения по п.3, где устройство для инъекции представляет собой автоинжектор в виде ручки.

6. Лекарственная форма для парентерального введения по п.1, где лекарственная форма для парентерального введения является подходящей для подкожного применения.

7. Лекарственная форма для парентерального введения по п.1, где лекарственная форма для парентерального введения является подходящей для внутримышечного применения.

8. Способ подавления преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона у женщины, подвергающейся контролируемой стимуляции яичников, включающий введение указанной женщине лекарственной формы для парентерального введения по п.1.

9. Декапептид формулы I



Формула I.

10. Декапептид по п.9, где декапептид идентифицирован с помощью анализа HPLC, причем способ включает:

- a) введение разбавителя, содержащего воду, ацетонитрил и муравьиную кислоту, в хроматографическую систему,
- b) введение раствора для оценки пригодности системы, содержащего цетрореликса ацетат, разбавитель и маточный раствор примеси, и осуществление записи хроматограммы,
- c) введение стандартного раствора, содержащего цетрореликса ацетат и разбавитель, в хроматографическую систему,
- d) введение образца, содержащего водный раствор цетрореликса ацетата, и препарата плацебо в хроматографическую систему и
- e) определение относительного времени удерживания и относительного коэффициента отклика для пиков примесей и цетрореликса ацетата относительно пика цетрореликса ацетата.

11. Способ идентификации декапептида по п.9 с помощью анализа HPLC, причем способ включает:

- a) введение разбавителя, содержащего воду, ацетонитрил и муравьиную кислоту, в хроматографи-

ческую систему,

b) введение раствора для оценки пригодности системы, содержащего цетрореликса ацетат, разбавитель и маточный раствор примеси, и осуществление записи хроматограммы,

с) введение стандартного раствора, содержащего цетрореликса ацетат и разбавитель, в хроматографическую систему,

d) введение образца, содержащего водный раствор цетрореликса ацетата, и препарата плацебо в хроматографическую систему и

e) определение относительного времени удерживания и относительного коэффициента отклика для пиков примесей и цетрореликса ацетата относительно пика цетрореликса ацетата.

12. Способ по п.10 или 11, где подвижная фаза А и В в анализе HPLC содержит буфер, ацетонитрил и тетрагидрофуран, и при этом определенные относительное время удерживания и относительный коэффициент отклика для пика декапептида равны 0,57 и 1,0 соответственно.

