

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490893 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.08.01

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/198* (2006.01)  
*A61P 5/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.10.06

(54) ИНЪЕКЦИОННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ НА ОСНОВЕ  
ЛЕВОТИРОКСИНА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ ЕГО  
ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 20210100683; 2119164.8

(32) 2021.10.06; 2021.12.13

(33) GR; GB

(86) PCT/EP2022/025463

(87) WO 2023/057088 2023.04.13

(71) Заявитель:

ФАРМАТЕН С.А. (GR)

(72) Изобретатель:

Каравас Евангелос, Кутрис  
Эфтимос, Каланцис Лида, Хайтиду  
Сотириа, Лемонакис Никос, Пападаки  
Анна, Бриудес Винсент, Калеци  
Артемис, Каценис Атанасиос, Котти  
Катерина (GR)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к стабильному инъекционному составу на основе микрочастиц сополимера D,L-лактида и гликолида, содержащих левотироксин, с замедленным высвобождением. Оно также относится к способу получения микрочастиц и применению для контроля гипотиреоза у взрослых, врожденного гипотиреоза у младенцев и приобретенного гипотиреоза у детей.

A1

202490893

202490893

A1

**ИНЪЕКЦИОННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ НА ОСНОВЕ  
ЛЕВОТИРОКСИНА С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ  
ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящее изобретение относится к стабильному инъекционному составу на основе левотироксина или его фармацевтически приемлемой соли, производного или метаболита с замедленным высвобождением, способу изготовления данного состава и применению состава для контроля гипотиреоза.

**УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Левотироксин представляет собой гормон и был впервые выделен в кристаллической форме в 1915 г. Его структурная формула была открыта в 1926 г., и он был впервые синтезирован в 1927 г. Щитовидная железа вырабатывает гормоны, регулирующие метаболизм живых организмов. Существуют некоторые нарушения, которые могут приводить к гиперактивности (гипертиреозу) или недостаточной активности (гипотиреозу) щитовидной железы, наиболее распространенными из которых являются болезнь Хашимото, болезнь Грейвса, зоб и узловой зоб. Распространенные симптомы гипотиреоза включают утомляемость, набор массы тела, неспособность переносить холод, низкую частоту сердечных сокращений, сухость кожи и запор. Левотироксин в форме для перорального введения, как правило, применяют для лечения дефицита тиреоидных гормонов, как, например, при гипотиреозе и опухолях щитовидной железы, а также применяют для лечения или предупреждения зоба, часто с приемом левотироксина в качестве пожизненной терапии. В случае тяжелой формы дефицита тиреоидных гормонов, известной как микседематозная кома, левотироксин можно вводить внутривенно в виде первоначальной нагрузочной дозы и затем ежедневной внутривенной поддерживающей дозы до достижения контроля уровней левотироксина. Составы для внутривенного введения применялись уже в 1960-е годы.

Одобренные в настоящее время пероральные и инъекционные составы на основе левотироксина требуют ежедневного введения, и не существует одобренной

пероральной или инъекционной фармацевтической лекарственной формы левотироксина, которая поддерживала бы фармакологический эффект в течение более длительного периода и требовала бы менее частого введения (состава с замедленным высвобождением). При том, что это лекарственное средство часто принимают в качестве пожизненной терапии, поскольку гипотиреоз и другие нарушения со стороны щитовидной железы являются перманентными у большинства пациентов, а также с учетом необходимости его приема на пустой желудок без других лекарственных препаратов, добавок или пищи в течение по меньшей мере получаса, снижение частоты введения определенно привело бы к увеличению приверженности пациента к лечению и способствовало бы улучшению качества жизни. Инъекционный состав с замедленным высвобождением позволил бы устранить необходимость в ежедневном введении и, кроме того, необходимость в воздержании от приема пищи.

В прошлом предпринимались попытки получения инъекционных составов с пролонгированным высвобождением. Например, в документе CN 1127634, опубликованном в 1996 г., раскрываются инъекционные (для внутримышечного введения) составы на основе эстриола, валерата эстрадиола, пропионата тестостерона и микрочастиц порошка тиреоидных гормонов T3 и T4 с контролируемым высвобождением, о которых говорится, что они обеспечивают контроль высвобождения лекарственного средства в течение 30-90 дней. Полимолочная кислота (PLA) применялась для образования микрочастиц левотироксина. Авторы изобретения, однако, не представили какие-либо актуальные данные о выпуске, помимо данных об иллюстративных составах, и до сегодняшнего дня не имеется одобренных составов.

Микрочастицы левотироксина для местной и трансдермальной доставки были получены в исследовании, опубликованном в *BioPharm. Drug Dispos.* 32: 380-388, 2011. Их получали в различных полимерных матрицах, т. е. поли(D,L)-лактиде (PLA), сополимере молочной и гликолевой кислоты (PLGA), поли(N-изопропилакриламиде) (PNIPAM) и этилцеллюлозе (EC). Показатели скорости высвобождения (*in vitro*) демонстрировали, что левотироксин характеризовался «взрывным» высвобождением независимо от типа полимера, и более 60% лекарственного средства высвобождалось в течение первого часа. Эти препараты явно не подходят для применения в инъекционном составе с замедленным высвобождением, в котором стремятся достичь высвобождения в течение вплоть до двух месяцев (в этом отношении потребовалось бы по меньшей мере более низкое «взрывное» высвобождение), и такая высокая скорость первоначального

«всплеска» может вызывать неприятные побочные эффекты, такие как беспокойство, раздражительность и нервозность, или серьезные побочные эффекты, такие как боль в груди, palpitations, затрудненное дыхание и сердечная недостаточность.

Существует потребность в инъекционном составе на основе левотироксина с замедленным высвобождением, который характеризуется сниженным первоначальным «всплеском», контролируемым высвобождением, сниженной токсичностью, более длительным периодом полужизни в организме, сниженной частотой введения доз, повышенной приверженностью пациента к лечению, а также обеспечивает возможность общего снижения затрат на медицинское обслуживание.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрен фармацевтический состав с замедленным высвобождением, содержащий микрочастицы левотироксина или его фармацевтически приемлемой соли, производного или метаболита с сополимером D,L-лактида и гликолида, где состав характеризуется теоретическим содержанием левотироксина, составляющим по меньшей мере 1,5% вес/вес, что позволяет преодолеть недостатки уровня техники и обеспечивает относительно низкое первоначальное «взрывное» высвобождение левотироксина и устойчивую скорость высвобождения в течение продолжительного периода времени.

Теоретическое содержание лекарственного средства (TDL) рассчитывают с использованием уравнения:

$$TDL(\%) = \frac{\text{Масса API}}{\text{Общая масса твердых веществ}} \times 100$$

Другой целью настоящего изобретения является получение стабильного фармацевтического состава для парентерального введения, содержащего левотироксин или его фармацевтически приемлемую соль, производное или метаболит в качестве активного ингредиента, который является токсикологически безопасным.

Дополнительной целью настоящего изобретения является получение инъекционного состава с контролируемым высвобождением, содержащего левотироксин или его фармацевтически приемлемую соль, производное или метаболит, который демонстрирует хорошую возможность введения через шприц, способность проходить

через иглу, отсутствие закупоривания или блокирования игл шприца, хороший дренаж, стерильность и способность к ресуспендированию.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что состав на основе левотироксина может обеспечивать увеличение приверженности пациента к лечению лекарственным препаратом и замену существующих режимов лечения, которые требуют частого (ежедневного) перорального или инъекционного введения доз.

В настоящем изобретении предусмотрен фармацевтический состав для внутримышечного или подкожного введения в один или несколько участков инъекции, содержащий левотироксин или его фармацевтически приемлемую соль, производное или метаболит в качестве активного ингредиента, который способен оказывать фармакологический эффект в течение по меньшей мере недели и вплоть до двух месяцев при однократном введении. Состав можно вводить от одного раза в месяц до одного раза в два месяца, предпочтительно один раз в месяц или один раз в два месяца.

Настоящее изобретение дополнительно включает стерильные инъекционные составы с контролируемым высвобождением, содержащие левотироксин или его фармацевтически приемлемую соль, производное или метаболит в форме растворов, готовых к применению, суспензий, готовых к применению, и суспензий/растворов, образованных путем восстановления подходящим разбавителем непосредственно перед введением (инъекцией).

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен быстрый, простой и экономически эффективный способ получения стабильного инъекционного фармацевтического состава, содержащего левотироксин или его фармацевтически приемлемую соль, производное или метаболит.

Другие цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидными специалистам в данной области с учетом следующего подробного описания.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Следующие термины используются в настоящем изобретении в следующих значениях.

«Микрочастицы» или «микросферы» представляют собой частицы, содержащие полимер, который служит в качестве матрицы или связующего вещества для частиц.

Микрочастица может содержать активное соединение, диспергированное или растворенное в полимерной матрице, и является биоразлагаемой и биосовместимой.

«Биоразлагаемые материалы» представляют собой материалы, которые разлагаются под действием процессов в организме до продуктов, легко расходуемых организмом, и не должны накапливаться в организме.

«Биосовместимый» означает нетоксичный для организма, фармацевтически приемлемый, неканцерогенный и такой, который не индуцирует в значительной степени воспаление в тканях организма. «% по весу» означает части по весу в расчете на общий вес микрочастицы.

«Состав с замедленным высвобождением»: фармацевтическая лекарственная форма, которая обеспечивает непрерывное высвобождение активного фармацевтического ингредиента в течение устойчивого периода времени от нескольких дней до нескольких месяцев при однократном введении.

«PLGA» представляет собой сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты.

Молекулярная масса синтетического полимера не имеет единого значения, поскольку разные цепи будут иметь разную длину и разное количество боковых ветвей.

Следовательно, будет иметь место распределение значений молекулярной массы, поэтому обычно рассчитывают «среднюю молекулярную массу» полимера.

Термины «действующее вещество», «API», «активное соединение», «лекарственное средство» используются взаимозаменяемо и относятся к фармакологически активному соединению по настоящему изобретению, которое представляет собой левотироксин или его фармацевтически приемлемые соли, производные или метаболиты. Термин «левотироксин» используется взаимозаменяемо в том же значении во всем настоящем описании.

«Эрозия» определяется как физическое растворение полимера в результате его разложения.

MeOH: метанол

DCM: дихлорметан

«Коэффициент экстракции  $g$ » определяется следующим образом:

$$g = \frac{(\text{Общая масса воды в конечной суспензии}) * (\text{Растворимость DCM в воде})}{\text{Общая масса DCM в конечной суспензии}}$$

Как уже упоминалось, целью настоящего изобретения является получение инъекционного состава на основе левотироксина или его фармацевтически приемлемой соли, производного или метаболита с замедленным высвобождением для преодоления проблем существующих видов тиреоидной терапии, обеспечения равномерной и постоянной скорости высвобождения в течение продолжительного периода времени.

Состав содержит левотироксин или фармацевтически приемлемую соль, производное или метаболит левотироксина и предпочтительно содержит гидратированный или безводный левотироксин или фармацевтически приемлемую соль. При этом состав содержит фармацевтически приемлемую соль, и соль выбрана из соли натрия, калия и т. п., предпочтительно натрия.

Левотироксин или его фармацевтически приемлемые соли, производные или метаболиты обычно являются гидрофобными или амфифильными и нерастворимыми в растворителях, обычно используемых для образования растворов полимеров, поэтому составление левотироксина в матричных полимерах является затруднительным. Таким образом, другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения микрочастиц левотироксина в составе по настоящему изобретению.

Дополнительной целью настоящего изобретения является получение инъекционного состава на основе левотироксина или его фармацевтически приемлемой соли, производного или метаболита с замедленным высвобождением, в котором содержание лекарственного средства является подходящим для удовлетворения требований к максимальной дозе.

Еще одной дополнительной целью настоящего изобретения является получение инъекционного состава на основе левотироксина или его фармацевтически приемлемой соли, производного или метаболита с замедленным высвобождением, который демонстрирует высвобождение в течение продолжительного периода времени, предпочтительно высвобождение в течение периода в диапазоне от 1 недели до 2 месяцев, более предпочтительно в течение периода от 1 до 2 месяцев в случае подкожной

или внутримышечной инъекции, и вместе с этим в то же время характеризуется отсутствующим или лишь коротким периодом, который проходит перед началом высвобождения (лаг-фазой), и демонстрирует низкое первоначальное «взрывное» высвобождение по сравнению с типичными значениями. Лаг-фазы, как правило, составляют вплоть до 10 дней, и первоначальное «взрывное» высвобождение составляет менее 40% от общего количества левотироксина в микросферах.

В одном аспекте микрочастицы левотироксина в инъекционном составе с замедленным высвобождением изготавливают посредством одиночного способа эмульгирования. В соответствии с данным способом полимер PLGA растворяют в подходящем растворителе, включающем без ограничения дихлорметан, этилацетат, тетрагидрофуран, ацетонитрил, гексафторизопропанол, хлороформ или ацетон или их комбинацию, с образованием раствора полимера PLGA. Левотироксин растворяют в подходящем растворителе, при этом подходящие растворители включают метанол для формы натриевой соли левотироксина, с образованием раствора левотироксина. Дисперсную (масляную) фазу получают путем смешивания раствора полимера PLGA и раствора левотироксина с получением в результате этого системы соразтворителей, где как PLGA, так и левотироксин являются растворимыми.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрен способ получения фармацевтического состава с замедленным высвобождением для внутримышечного или подкожного введения, содержащий левотироксин или его фармацевтически приемлемую соль, производное или метаболит в качестве активного ингредиента.

Левотироксин в составах по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой левотироксин или фармацевтически приемлемую соль, более предпочтительно гидратированный или безводный левотироксин натрия.

Состав по настоящему изобретению содержит активный фармацевтический ингредиент, среду-носитель, другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и средство(средства) для регулирования pH. Порядок смешивания составляющих состава является взаимозаменяемым.

Общий предпочтительный способ получения микрочастиц включает следующие этапы:

- полимер PLGA (сополимер D,L-лактида и гликолида) растворяют при



перемешивании в DCM;

- левотироксин растворяют в MeOH и смешивают с раствором полимера с образованием дисперсной фазы (DP);
- поливиниловый спирт растворяют в воде для инъекций при 80°C. Раствор охлаждают до 25°C с образованием непрерывной фазы (CP);
- дисперсную и непрерывную фазы смешивают и эмульгируют с помощью диспергатора с непрерывным потоком типа ротора-статора с высоким сдвиговым усилием (т. е. гомогенизатора на линии) или верхнеприводной мешалки с образованием суспензии;
- DP эмульгируют в CP при энергичном перемешивании;
- суспензию подвергают экстракции растворителем и выпариванию путем перемешивания в условиях контролируемой температуры при 5-25°C и в потоке воздуха для обеспечения удаления органических растворителей и затвердевания частиц;
- через 3 часа микрочастицы собирают на стеклянном фильтре-осушителе, промывают избытком воды при комнатной температуре и оставляют под вакуумом в течение 24 часов для высушивания.

В предпочтительном аспекте PLGA растворяют в дихлорметане при перемешивании. Левотироксин натрия растворяют (при перемешивании) в метаноле, а затем добавляют к раствору полимера при перемешивании с образованием дисперсной фазы. Дисперсную фазу поддерживают при контролируемой температуре 5°C-25°C, предпочтительно при 5-10°C.

Образовавшуюся смесь левотироксина натрия и полимера PLGA (масляную или дисперсную фазу) затем эмульгируют в водной или непрерывной фазе, содержащей водный раствор поверхностно-активного вещества, при этом поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой водный раствор поливинилового спирта (PVA). В предпочтительном аспекте смесь левотироксина натрия и полимера PLGA эмульгируют в водном растворе PVA.

Эмульгирование предпочтительно осуществляют с помощью диспергатора с

непрерывным потоком типа ротора-статора с высоким сдвиговым усилием (такого как гомогенизатор на линии) или верхнеприводной мешалки. Эмульсию затем переносят в приемный резервуар и оставляют в условиях контролируемой температуры, в потоке воздуха и при перемешивании для удаления органического растворителя. Суспензию термостатируют при температуре ниже 20°C, более предпочтительно при 5-10°C в течение 3-4 часов. После удаления органического растворителя образуется суспензия микрочастиц, которую фильтруют через стеклянный фильтр-осушитель для сбора микрочастиц с требуемым размером частиц. Микрочастицы затем промывают на стеклянном фильтре-осушителе избытком воды при комнатной температуре и оставляют под вакуумом в течение 24 часов для высушивания. В способе по настоящему изобретению предусмотрены микрочастицы с распределением частиц по размеру от 10 до 200 микронов, измеренным с помощью лазерной дифракции света.

Растворимость API при 20°C в MeOH определяли следующим образом: примерно 50 мг левотироксина натрия отвешивали во флакон. Постепенно добавляли метанол, пока раствор не становился прозрачным. Растворимость определяли при соотношении масса LVX/масса MeOH, составляющем 3,41%.

Затем исследовали растворимость PLGA при 20°C в смеси DCM/MeOH. Получали 5% раствор полимера PLGA (PURASORB PDLG 5002A) в DCM. Постепенно добавляли метанол, пока не наблюдалось осаждение полимера. Было определено, что минимальное допустимое соотношение DCM/MeOH для 5% раствора PLGA в DCM составляло 10/3.

Количество полимера, составляющее примерно 0,25 г, и различные количества LVX, соответствующие значениям теоретического содержания лекарственного средства, составляющим 1%, 2%, 3% и 4%, отвешивали в четыре флакона. Смесь DCM/MeOH в соотношении 10/3 (для обеспечения растворения полимера во всех случаях) постепенно добавляли в каждый флакон. Соответствующие концентрации PLGA (PURASORB PDLG 5002A), % содержания LVX и растворимость LVX были оценены и представлены в таблице ниже.

Оценивание значения максимального теоретического содержания лекарственного средства

DCM/MeOH = 10/3						
		% TDL	DCM + MeOH (г)	% LVX (в смеси)	% PLGA (в DCM)	Растворимость LVX
Флакон 1	PLGA (г)	1,0	1,2	0,22	27,38	Отсутствует
	0,25251	1,0	2,5	0,11	13,01	Нерастворимое количество LVX
	LVX (г)	1,0	3,3	0,08	9,99	Почти прозрачный
	0,00265	1,0	4,3	0,06	7,63	Прозрачный
		1,0	5,5	0,05	5,92	Прозрачный
Флакон 2	PLGA (г)	2,0	1,3	0,39	24,93	Отсутствует
	0,25347	2,0	2,6	0,20	12,58	Взвесь
	LVX (г)	2,0	3,3	0,16	10,05	Взвесь
	0,00519	2,0	4,3	0,12	7,69	Менее взвешенное состояние
		2,0	5,6	0,09	5,92	Почти прозрачный
Флакон 3	PLGA (г)	3,0	1,3	0,59	24,74	Отсутствует
	0,25077	3,0	2,6	0,30	12,69	Взвесь
	LVX (г)	3,0	3,3	0,24	9,97	Взвесь
	0,00771	3,0	4,2	0,18	7,70	Менее взвешенное состояние
		3,0	5,5	0,14	5,95	Менее взвешенное состояние
		3,0	7,7	0,10	4,25	Почти прозрачный
		3,0	9,6	0,08	3,39	Почти прозрачный
		3,0	12,3	0,06	2,65	Прозрачный
Флакон 4	PLGA (г)	4,0	1,3	0,80	25,04	Отсутствует
	0,25093	4,0	2,6	0,39	12,33	Взвесь
	LVX (г)	4,0	3,3	0,31	9,82	Взвесь
	0,01039	4,0	4,3	0,24	7,56	Взвесь
		4,0	5,6	0,19	5,87	Менее взвешенное состояние

Результаты показывают, что:

- левотироксин растворяется, если соотношение LVX/(DCM + MeOH) находится ниже 0,1%;
- при теоретическом содержании лекарственного средства выше 3% концентрация PLGA должна быть ниже 3%, что является слишком низким для состава на основе микрочастиц.

Результаты исследования растворимости определяли выбор теоретического содержания лекарственного средства. Концентрация PLGA (PURASORB PDLG 5002A) была установлена на уровне 5% в DCM (3,8% в смеси DCM + MeOH). Значения теоретического содержания лекарственного средства в составе находятся в диапазоне 1,5-3%. Такое теоретическое содержание лекарственного средства, составляющее по меньшей мере 1,5%, предпочтительно от 1,5% до 3,0% и более предпочтительно от 2% до 3%, и коэффициент  $g$ , составляющий 1-1,5, приводит к получению микрочастиц с высвобождением, составляющим по меньшей мере один месяц, с низкой первоначальной лаг-фазой в соответствии с настоящим изобретением. Микрочастицы левотироксина с более низким теоретическим содержанием лекарственного средства не демонстрируют высвобождение в течение надлежащего времени. Кроме того, полимеры PLGA с более высокой MW и более высоким соотношением лактида и гликолида приводят в результате к профилю высвобождения, который считается слишком медленным для целей настоящего изобретения.

Левотироксин предпочтительно растворяется в метаноле, предпочтительно в случае, когда соотношение массы левотироксина и массы MeOH составляет приблизительно 3,41%. В дополнение, особенно предпочтительно, чтобы PLGA растворялся в DCM, и соотношение массы левотироксина и суммарной массы DCM и MeOH находилось ниже 0,1%.

PLGA представляет собой линейный алифатический сополимер, получаемый в различных пропорциях между составляющими его мономерами молочной кислотой (LA) и гликолевой кислотой (GA). Он может быть синтезирован с любым соотношением LA и GA, молекулярными массами (Mw) в широком диапазоне от ниже 10000 и вплоть до 200000 г/моль и представляет собой полностью аморфные или высококристаллические формы. Аморфная форма, как обнаружено, подходит для высвобождения лекарственного средства, поскольку она обеспечивает более равномерное диспергирование полезной нагрузки в полимерной матрице. На скорость высвобождения и разложения существенно влияет Mw и соотношение LA/GA. Как правило, полимеры с более высокой Mw сохраняют более высокую структурную целостность ввиду сшивания и демонстрируют более длительные профили высвобождения. PLGA с высоким содержанием GA являются более гидрофильными и обеспечивают более высокую водопроницаемость, что в результате приводит к более высоким скоростям разложения, и вместе с этим в то же время демонстрируют более высокую степень кристалличности.

В настоящее время полимеры PLGA являются коммерчески доступными из различных источников и легко могут быть приспособлены к потребностям любого заказчика. Иллюстративными коммерчески доступными полимерами PLGA, которые можно применять в настоящем изобретении, являются Resomer®, Medisorb®, Expansorb® и Purasorb® PDLG. Эти полимеры доступны в широком диапазоне молекулярных масс и соотношений молочной кислоты и гликолевой кислоты и с различными концевыми группами полимерных цепей.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что PLA, применяемая в инъекционном составе на основе левотироксина с замедленным высвобождением из предшествующего уровня техники, характеризуется низкой скоростью разложения, что приводит к очень медленному высвобождению лекарственного средства. Неожиданно в настоящее время было обнаружено, что полимеры PLGA, подходящие для заявленных в настоящем изобретении инъекционных составов на основе левотироксина с замедленным высвобождением, характеризуются соотношением лактида и гликолида, составляющим от 80:20 до 20:80, более предпочтительно от 75:25 до 25:75 и наиболее предпочтительно от 75:25 до 50:50. Особенно предпочтительными полимерами PLGA являются полимеры с соотношением лактида и гликолида, составляющим 50:50 и 75:25. Средняя молекулярная масса полимера PLGA ( $M_w$ ) предпочтительно находится в диапазоне от 5 кДа до 200 кДа, более предпочтительно 15-120 кДа. Особенно предпочтительными полимерами PLGA являются полимеры со средней молекулярной массой от 18 кДа до 115 кДа.

Раскрыт инъекционный состав с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, который содержит микрочастицы, содержащие левотироксин или соль левотироксина, предпочтительно натриевую соль, и полимер, предпочтительно PLGA. Левотироксин или левотироксин натрия может присутствовать в концентрации 1,0-5,0 вес. %, более предпочтительно 1,5-3,0 вес. %, тогда как концентрация PLGA может находиться в диапазоне от 95,0 до 99,0 вес. %, предпочтительно от 97,0 до 98,5 вес. %. Наиболее предпочтительно левотироксин присутствует в концентрации 2,5%, а PLGA присутствует в концентрации 97,5%.

Молекулярную массу PLGA определяют путем сравнения с калибровочными стандартами полистирола (PS) для гель-проникающей хроматографии (GPC) (диапазон  $M_w$  3-200 кДа). В соответствии с данным способом калибровочные стандарты и образец

растворяют в THF и анализируют с использованием двух колонок для GPC с одинаковыми характеристиками, соединенных последовательно. Значения времени удерживания стандартных растворов в комбинации со значением MW их CoA-форм используют для построения калибровочной кривой, отображающей время удерживания в зависимости от  $\log(M_w)$ . Время удерживания образца переводят в молекулярную массу на основании данных калибровочной кривой. Калибровочная кривая представляет собой выражение 3-го порядка для зависимости времени удерживания от  $\log(M_w)$ , рассчитанное с помощью программного обеспечения для GPC.

Высвобождение лекарственного средства из микрочастиц по настоящему изобретению *in vitro* исследуют в фосфатно-солевых буферных растворах при различных значениях pH. Микрочастицы в составе суспендируют в среде высвобождения на основе фосфатно-солевого буфера и инкубируют в системе водяной бани при 37°C. С указанными временными интервалами образцы отбирают, и количество высвободившегося лекарственного средства измеряют с помощью HPLC.

Микрочастицы по настоящему изобретению восстанавливают перед инъекцией с образованием суспензии. Суспензия содержит микрочастицы и среду (разбавитель), при этом среда может быть водной или неводной. Суспензия может также содержать одно или более солюбилизующих или смачивающих средств, одно или более флокулирующих или суспендирующих средств, один или более противомикробных консервантов, один или более антиоксидантов, одно или более буферных средств, одно или более средств для регулирования pH, одно или более средств для регулирования тоничности и одно или более хелатирующих средств.

Примеры подходящих солюбилизующих средств включают моностеарат диэтиленгликоля, монолаурат диэтиленгликоля, глицерилмоностеарат, полиоксиэтиленсорбит из пчелиного воска, лауриловый эфир полиэтилена, лауриловый эфир полиоксиэтилена, полиоксиэтиленмоностеарат, полиоксиэтиленалкилфенол, полиэтиленсорбитанмоноолеат, полиэтиленсорбитанмонолаурат, лауриловый эфир полиоксиэтилена, олеат калия, сорбитантристеарат, сорбитанмонолаурат, сорбитанмоноолеат, лаурилсульфат натрия, олеат натрия, олеат триэтаноламина и т. д. Полоксамер и Lutrol® F108 являются особенно предпочтительными в качестве солюбилизующих или смачивающих средств. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза являются особенно предпочтительными в качестве

флокулирующих или суспендирующих средств.

Примеры антиоксидантов, которые также могут присутствовать, включают аддукт ацетона и бисульфата натрия, аскорбат,  $\alpha$ -токоферол, бисульфат натрия, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, цистеин, цистеин-HCl, дитионит натрия, гентизиновую кислоту, аддукт гентизиновой кислоты и этаноламина, глутамат мононатрия, формальдегид-сульфоксилат натрия, метабисульфит калия, метабисульфит натрия, монотиоглицерин, пропилгаллат, сульфит натрия, альфа-токоферол, тиогликолят натрия и т. д. Бутилированный гидроксианизол и/или бисульфит являются особенно предпочтительными в качестве антиоксидантов.

Для получения неводной готовой к применению инъекционной суспензии с контролируемым высвобождением необязательно используется буфер. Примеры подходящих буферов включают фосфат натрия, фосфат калия, гидроксид натрия, сукцинат натрия, сукцинат динатрия, серную кислоту, тартрат натрия, винную кислоту, трометамин. Фосфат натрия является особенно предпочтительным в качестве буферного средства.

Также может присутствовать одно или более средств для регулирования pH в целях регулирования pH суспензии от приблизительно 6 до приблизительно 8, предпочтительно приблизительно 7. Средства для регулирования pH могут представлять собой кислоту либо основание. Примеры средств для регулирования pH, подходящих для применения в настоящем изобретении, включают уксусную кислоту, карбонат кальция, хлористоводородную кислоту, оксид магния, гидроксид магния, гидроксид калия, гидроксид натрия и т. д. Гидроксид натрия и хлористоводородная кислота являются особенно предпочтительными в качестве средств для регулирования pH.

Для получения суспензии необязательно применяются одно или более средств для регулирования тоничности. Примеры подходящих средств для регулирования тоничности включают сульфат магния, мальтозу, маннит, полиэтиленгликоль, полимолочную кислоту, полисорбат, хлорид калия, повидон, хлорид натрия, холестерилсульфат натрия, сукцинат натрия, сульфат натрия, сорбит, сахарозу, трегалозу. Хлорид натрия является особенно предпочтительным в качестве средства для регулирования тоничности.

Суспензия может необязательно содержать одно или более хелатирующих средств.

Примеры подходящих хелатирующих средств включают кальциевую-динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), динатриевую соль EDTA, натриевую соль EDTA и диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА), лимонную кислоту, винную кислоту и аминокислоты, такие как лизин и аргинин, которые также могут выступать в качестве хелатирующих средств. Динатриевая соль EDTA является особенно предпочтительной в качестве хелатирующего средства.

Составы с замедленным высвобождением по настоящему изобретению можно применять для контроля гипотиреоза у взрослых, врожденного гипотиреоза у младенцев и приобретенного гипотиреоза у детей. Состав можно дополнительно применять в качестве средства заместительной или дополнительной терапии при врожденном или приобретенном гипотиреозе любой этиологии, за исключением транзиторного гипотиреоза во время фазы восстановления при подостром тиреоидите. Конкретные показания включают первичный (тиреоидный), вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический) гипотиреоз и субклинический гипотиреоз. Первичный гипотиреоз может быть обусловлен функциональным дефицитом, первичной атрофией, частичным или полным врожденным отсутствием щитовидной железы или эффектами хирургического вмешательства, облучения или лекарственных средств с присутствием или отсутствием зоба. В другом аспекте состав можно применять в лечении или предупреждении различных типов эутиреоидного зоба, в том числе узлового зоба, подострого или хронического лимфоцитарного тиреоидита (тиреоидита Хашимото), многоузлового зоба, и, в качестве вспомогательного средства при хирургическом вмешательстве и терапии радиоактивным йодом, при контроле тиреотропин-зависимого высококодифференцированного рака щитовидной железы.

Составы предпочтительно вводят путем подкожной или внутримышечной инъекции после восстановления подходящим разбавителем. Более конкретно, составы могут быть представлены в виде набора, в котором разбавитель упакован в предварительно заполненный шприц, а микрочастицы находятся во флаконе. Непосредственно перед применением содержимое предварительно заполненного шприца (разбавитель) и флакона (порошок) смешивают с получением суспензии для введения путем инъекции пациенту. В качестве альтернативы можно использовать двухкамерный шприц; микрочастицы хранятся в одной камере шприца, а разбавитель хранится в другой камере предварительно заполненного шприца, и непосредственно перед инъекциями содержимое каждой камеры смешивают с образованием суспензии, которую вводят



путем инъекции пациенту.

Подходящие разбавители включают неактивные ингредиенты, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, маннит, хлорид натрия, гидроксид натрия, полисорбат, уксусная кислота, моногидрат дигидрофосфата натрия, гептагидрат фосфата динатрия.

Составы предпочтительно вводят один раз в месяц или два месяца.

## ПРИМЕРЫ

### ПРИМЕР 1 (сравнительный пример)

Микрочастицы получали посредством способа, представленного на примере в описании выше, с использованием трех типов полимеров PLGA — PURASORB PDLG 5002A с молекулярной массой 18 кДа и RESOMER RG 504H с молекулярной массой 60 кДа, оба из которых характеризуются соотношением лактида и гликолида, составляющим 50:50, а также PURASORB PDLG 7510 с молекулярной массой 115 кДа и соотношением лактида и гликолида, составляющим 75:25.

Определяли их характеристики с точки зрения содержания лекарственного средства, распределения частиц по размеру и высвобождения *in vitro*. Результаты показаны в таблице ниже.

PSD (распределение частиц по размеру) и скорость высвобождения *in vitro* у составов LVX\_1.2, LVX\_1.3, LVX\_1.4

Название состава	Тестируемый параметр состава  Тип PLGA (MW)	Показатели качества					
		Распределение частиц по размеру (мкм)			% высвобождения/дни		
		D <sub>v</sub> (10)	D <sub>v</sub> (50)	D <sub>v</sub> (90)	10%	50%	80%
LVX 1.2	5002A (18 кДа)	27,9	57,7	103,7	0,03	12,5	17,7
LVX 1.3	504H (60 кДа)	35,1	79,9	140,6	15,0	27,7	32,6
LVX 1.4	7510 (55 кДа)	44,7	87,6	181,8	0,3	-	-

Составы LVX\_1.2 и LVX\_1.3 демонстрируют сигмоидальные профили с лаг-фазами длительностью ~ 10 и 20 дней соответственно с последующей основной фазой высвобождения вплоть до ~ дня 25 и дня 40 соответственно.

Результаты позволяют выявить эффект MW полимера в отношении PSD и профиля высвобождения у микрочастиц левотироксина. Более высокая MW (состав LVX\_1.3) приводила к получению более крупных микрочастиц (с более высокой вязкостью дисперсной фазы в ходе эмульгирования) и, следовательно, к более медленному профилю высвобождения (при этом меньшая площадь поверхности на единицу объема приводит к снижению скорости проникновения воды и разложения матрицы).

В случае с составом LVX\_1.4 в дополнение к высокой MW более высокое соотношение лактида и гликолида (75:25 по сравнению с 50:50 в других двух составах) приводило в результате к профилю высвобождения, который считается слишком медленным для целей настоящего изобретения. Соотношение лактида и гликолида влияет на скорость разложения микрочастиц и, следовательно, на скорость высвобождения.

## ПРИМЕР 2

Два состава (LVX\_1.5 и LVX\_1.6) получали на основе LVX\_1.2, а один (LVX\_1.12) получали на основе LVX\_1.3 с введением изменений в теоретическое содержание лекарственного средства и коэффициент g. Оба параметра увеличивали (теоретическое содержание лекарственного средства от 1,5% до 2,0% и 3,0% и коэффициент g от 1 до 1,5), стремясь достичь более высокого содержания лекарственного средства.

Теоретическое содержание лекарственного средства (TDL), PSD и скорость высвобождения *in vitro* у составов LVX\_1.5, LVX\_1.6 и LVX\_1.12

Название состава	Технологические параметры		Показатели качества					
	Теоретическое DL (%)	g	Распределение частиц по размеру (мкм)			% высвобождения/дни		
			D <sub>v</sub> (10)	D <sub>v</sub> (50)	D <sub>v</sub> (90)	10%	50%	80%
LVX 1.5	3	1,0	27,4	52,3	92,3	0,04	21,5	29,6
LVX 1.6	2	1,5	24,7	49,7	91,7	0,04	19,7	27,0
LVX 1.12	2,5	1,0	31,7	64,5	138,2	0,0	28,5	48,0

Увеличение значений теоретического содержания лекарственного средства и коэффициента g приводило к более высокому фактическому содержанию лекарственного средства. В дополнение к этому окно высвобождения у обоих составов (LVX 1.5 и 1.6) становилось длиннее по сравнению с составом LVX\_1.2. Более

конкретно, момент времени, соответствующий 50% высвобождению, перемещался с 14 дней (LVX 1.2) до 20-22 дней (LVX 1.5 и LVX 1.6), а момент времени, соответствующий 100% высвобождению — с 25 дней до 35 дней соответственно. Основанием для наблюдаемого сдвига к более длительным профилям высвобождения является увеличение содержания лекарственного средства в сердцевинах. Получали аналогичные значения первоначального «всплеска», что позволяет предположить, что прилагаемые значения  $g$  в диапазоне 1,0-1,5 приводят в результате к аналогичным соотношениям поверхностного и подповерхностного содержания лекарственного средства и общего содержания лекарственного средства.

Аналогично тому, что наблюдалось для полимера PLGA с низкой MW, увеличение содержания лекарственного средства приводит к более длительным профилям высвобождения в случае с высокой MW. Увеличение содержания лекарственного средства, по-видимому, также коррелирует с увеличением первоначального «всплеска» (при сравнении LVX\_1.3 с LVX\_1.12).

Испытания с составами, проведенные с PLGA с более низкой MW (18 кДа) и более высокой MW, составляющей около 55 кДа, демонстрируют окно высвобождения в диапазоне от 25 до 35 дней или вплоть до 60 дней соответственно. Составы с полимером с высокой MW также демонстрируют более низкий первоначальный «всплеск».

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав с замедленным высвобождением, содержащий микрочастицы левотироксина или его фармацевтически приемлемой соли, производного или метаболита с сополимером D,L-лактида и гликолида, где состав характеризуется теоретическим содержанием левотироксина, составляющим по меньшей мере 1,5% вес/вес.
2. Фармацевтический состав по п. 1, где состав характеризуется теоретическим содержанием левотироксина, составляющим от 1,5% вес/вес до 3% вес/вес.
3. Фармацевтический состав по п. 1 или п. 2, где состав характеризуется теоретическим содержанием левотироксина, составляющим от 2% вес/вес до 3% вес/вес.
4. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где сополимер D,L-лактида и гликолида характеризуется соотношением лактида и гликолида, составляющим от 80:20 до 20:80.
5. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где сополимер D,L-лактида и гликолида характеризуется соотношением лактида и гликолида, составляющим от 75:25 до 25:75.
6. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где сополимер D,L-лактида и гликолида характеризуется соотношением лактида и гликолида, составляющим от 75:25 до 50:50.
7. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где сополимер D,L-лактида и гликолида характеризуется соотношением лактида и гликолида, составляющим 50:50.
8. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где сополимер D,L-лактида и гликолида характеризуется соотношением лактида и гликолида, составляющим 75:25.
9. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где полимер имеет средневесовую молекулярную массу в диапазоне от 5 до 200 кДа.
10. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где полимер имеет

средневесовую молекулярную массу в диапазоне 15-120 кДа.

11. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где полимер имеет средневесовую молекулярную массу в диапазоне от 18 кДа до 115 кДа.

12. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где микрочастицы характеризуются размером частиц, измеренным с помощью лазерной дифракции света, составляющим 10-200 микронов.

13. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, подлежащий восстановлению разбавителем перед внутримышечным или подкожным введением.

14. Фармацевтический состав по п. 13, где разбавитель включает одно или более из натрия-карбоксиметилцеллюлозы, маннита, хлорида натрия, гидроксида натрия, полисорбата, уксусной кислоты, моногидрата дигидрофосфата натрия, гептагидрата фосфата динатрия.

15. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который вводится путем внутримышечной или подкожной инъекции.

16. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который вводится от одного раза в месяц до одного раза в два месяца.

17. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, который вводится один раз в месяц или один раз в два месяца.

18. Фармацевтический состав по п. 1, который вводится внутримышечно или подкожно с помощью двухкамерного шприца или набора, содержащего шприц, предварительно заполненный разбавителем, и микрочастицы, находящиеся в отдельном флаконе.

19. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий левотироксин или фармацевтически приемлемую соль.

20. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий гидратированный или безводный левотироксин натрия.

21. Применение состава по любому из предыдущих пунктов для контроля гипотиреоза у взрослых, врожденного гипотиреоза у младенцев и приобретенного гипотиреоза у

детей.

22. Способ получения микрочастиц, присутствующих в составах по любому из предыдущих пунктов, включающий следующие этапы:

- полимер PLGA растворяют при перемешивании в DCM;
- левотироксин растворяют в MeOH и смешивают с раствором полимера с образованием дисперсной фазы (DP);
- поливиниловый спирт растворяют в воде для инъекций при 80°C, раствор охлаждают до 25°C с образованием непрерывной фазы (CP);
- дисперсную и непрерывную фазы смешивают и эмульгируют с помощью диспергатора с непрерывным потоком типа ротора-статора с высоким сдвиговым усилием (т. е. гомогенизатора на линии) или верхнеприводной мешалки с образованием суспензии;
- DP эмульгируют в CP при энергичном перемешивании;
- суспензию подвергают экстракции растворителем и выпариванию путем перемешивания в условиях контролируемой температуры при 5-25°C и в потоке воздуха для обеспечения удаления органических растворителей и затвердевания частиц;
- через 3 часа микрочастицы собирают на стеклянном фильтре-осушителе, промывают избытком воды при комнатной температуре и оставляют под вакуумом в течение 24 часов для высушивания.

23. Способ по п. 22, где дисперсную фазу поддерживают при температуре от 5°C до 25°C.

24. Способ по п. 22, где дисперсную фазу поддерживают при температуре от 5°C до 10°C.

25. Способ по п. 22, где соотношение массы левотироксина и массы MeOH находится ниже 3,41%.

26. Способ по п. 22 или п. 23, где соотношение массы левотироксина и суммарной массы DCM и MeOH находится ниже 0,1%.