

(19)



(10) **LT IP1404 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP1404** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 38/00**
A61K 38/21
A61K 38/25
A61K 47/14
A61K 47/24
C07K 7/00
C07K 14/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 10 13**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **960752, 1992 10 14, US**
- (71) Pareiškėjas:
F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH
- (72) Išradėjas:
Ralph TARANTINO, US
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Farmacinė kompozicija

- (57) Referatas:
—

5

FARMACINĖ KOMPOZICIJA

10

Kontroliuojamo atpalaidavimo vaistinės formos gali sumažinti biologiškai aktyvių junginių skyrimo dažnumą bei padeda susilpninti šalutinius efektus, sumažindamos junginių pikines koncentracijas serume. Biologiškai aktyvių baltymų ir polipeptidų kontroliuojamo atpalaidavimo formų didelis pranašumas taip pat yra tai, kad šios klasės junginiai paprastai pasižymi trumpu biologinio gyvavimo puslaikiu.

20

Farmaciniu požiūriu priimtinių polimerų vandeniniai geliai, pavyzdžiui, želatina, metilceliuliozė ir polietilenglikolis yra vartojami siekiant kontroliuoti vaisto atpalaidavimą iš vaistinės formos. Vaistų difuziją per tokį gelį stabdo šių sistemų klampumas, o taip pat komplikotas difuzijos kelias dėl trimatės polimero struktūros. Nėra paprasta naudoti gelius kontroliuojamam vaistų atpalaidavimui skiriant parenteralinius vaistus: atsiranda problemų kaip suleisti tokią klampią medžiagą per hipoderminę adatą. Be to, šių polimerų didelis molekulinis svoris trukdo juos greitai pašalinti iš injekcijos vietos.

30

Lecitinai yra gerai žinomi per se, žr. pavyzdžiui, Scartazzini et al., *J. Phys.Chem.* 92:829-833 (1988) ir Luisi et al., *Colloid Polym.Sci.* 268:356-374 (1990). Šie geliai susidaro ex vivo pridedant kritinį vandens kiekį į mišinį, sudarytą iš lecitino ir organinio tirpiklio, skirto lecitinui. Lecitino geliai pasižymi dauguma reologinių savybių, būdingų polimeriniams geliams.

Pagal šį išradimą buvo rasta, kad lecitino gelis gali susidaryti *in vivo* leidžiant į raumenis ar po oda lecitino tirpalą organiniame tirpiklyje. Lecitino geliai, aprašyti
5 šiame išradime, susidaro *in vivo* injekcijos vietoje dėl vandens absorbcijos iš tarpaudininio skysčio.

Be to, buvo rasta, kad *in vivo* susidaręs lecitino gelis gali būti panaudotas kaip užpildas norint sulėtinti biologiškai
10 aktyvių junginių atpalaidavimą *in vivo*. Labiau tinkami junginiai yra baltymai ir polipeptidai, pavyzdžiui, interferonas α (IFN- α) ir žmogaus augimo hormono relizing-faktorių (GRF) arba jo analogai, pasižymintys GRF aktyvumu.

15 Į šio išradimo sudėtį įeina injekcinės kompozicijos, skirtos biologiškai aktyvių baltymų ir polipeptidų kontroliuojamam atpalaidavimui; šių kompozijų sudėtyje yra lecitinas, lecitino tirpiklis, kuris priimtinas farmaciniu požiūriu
20 injekcijoms į raumenis arba po oda bei prastai tirpsta vandenyje, ir biologiškai aktyvus junginys.

Į išradimo sudėtį taip pat įeina žmonių ar kitų žinduolių kontroliuojamo gydymo būdas terapiniais biologiškai aktyvaus
25 junginio kiekiais, kuris apima šio išradimo kompozicijos skyrimą į raumenis arba po oda.

Į išradimo sudėtį taip pat įeina lecitino gelio gamybos būdas *in vivo*, kuris užtikrina biologiškai aktyvaus junginio
30 kontroliuojamą atpalaidavimą. Metodas apima šio išradimo kompozicijos skyrimą į raumenis arba po oda.

Kalbant tiksliau, šis išradimas apima injekcinę farmacinę kompoziciją, kuri *in vivo* sudaro lecitino gelį, ir skirta
35 biologiškai aktyvaus junginio kontroliuojamam atpalaidavimui, o į jos sudėtį įeina :

1) farmaciniu požiūriu priimtinas organinis tirpiklis, kuris neperdaug gerai tirpsta vandenyje, pajėgus disperguoti lecitiną ir sudaryti lecitino gelį, absorbuojantis kūno skysčiams;

5

2) terapiniu požiūriu efektyvus minėto biologiškai aktyvaus junginio kiekis, kuris disperguojamas minėtame tirpiklyje; ir

- 10 3) lecitinas, kurio pakankamas kiekis disperguojamas minėtame tirpiklyje siekiant sukelti gelio susidarymą, absorbuojantis kūno skysčiams.

- 15 I išradimo sudėtį taip pat įeina žmonių ar kitų žinduolių kontroliuojamo gydymo būdas terapiniais biologiškai aktyvaus junginio kiekiais, kuris apima šio išradimo kompozicijos skyrimą į raumenis arba po oda.

- 20 I išradimo sudėtį taip pat įeina lecitino gelio gamybos būdas *in vivo*, kuris užtikrina biologiškai aktyvaus junginio kontroliuojamą atpalaidavimą. Būdas apima šio išradimo kompozicijos skyrimą į raumenis arba po oda.

- 25 Čia vartojamas terminas „lecitinas“ apima sudėtingą mišinį acetone netirpių, poliarinių fosfatidų, sudarytų daugiausia iš fosfatidilcholino, fosfatidiletanolamino, fosfatidilserino, fosfatidilinozitolio, kartu su įvairiais kitų medžiagų kiekiais, pavyzdžiui, trigliceridais, riebiomis rūgštimis bei angliavandeniais, tačiau acetone 30 netirpių medžiagų kiekis neturi būti mažesnis nei 50%. Žr. *The United States Pharmacopeia* (1990), p. 1942. Terminas „lecitinas“ apima taip pat kompozicijas, kuriose žymią dalį sudaro vienas iš aukščiau aprašytų fosfatidų.

- 35 Lecitino kilmė ir detali sudėtis neturi lemiamos reikšmės - svarbiausia, kad lecitinas sugeba sudaryti gelį ir tinka injekcijoms žmonėms ir kitiems žinduoliams. Lecitinas gali

būti gaunamas iš daržovių, pavyzdžiui, sojos pupelių, grūdų, žemės riešutų ir saulėgrąžų sėklų. Gyvulinės kilmės lecitino šaltiniai gali būti, pavyzdžiui, kiaušinio trynys ir gyvūnų smegenys.

- 5 Labiau tinka lecitinas, gaminamas iš sojos pupelių, kuris turi gana didelį fosfatidilo cholino procentą. Toks lecitinas gali būti pagamintas iš nevalyto komercinio sojos lecitino (pavyzdžiui, Type IV-S, S-Chemical Co., St. Louis, Missouri) pagal, pavyzdžiui, Scartazzini et al., *supra*. Kaip alternatyva, išvalytas sojos lecitinas, turintis daugiau negu 90% fosfatidilo cholino, gali būti išsigytas komerciškai, pavyzdžiui, LIPOID S 100, Lipoid KG, Frigenstr. 4, D-6700 Ludwigshafen 24, Germany; Type III-S Sigma Chemical, *supra*).

- Šio išradimo kompozicijų ruošimui galima naudoti bet kuri organinį tirpiklį, kuris tinka injekcijoms ir kuriame galima disperguoti lecitiną, biologiškai aktyvų junginį, ir bet kuri žemiau aprašytą ingradientą, svarbu, kad tirpiklis nebūtų pernelyg tirpus vandenyje ir galėtų sudaryti lecitino gelį, pridėjus kritinį vandens kiekį. Medžiagos yra "disperguojamos" jei jos sudaro tikrą tirpalą tirpiklyje arba stabilią suspensiją. Tirpiklio panaudojimas šio išradimo praktikoje gali būti nustatytas *in vitro* pagal jo sugebėjimą sudaryti lecitino gelį, pridėjus kritinį vandens kiekį bet kuriais specialistams žinomais būdais, pavyzdžiui, pagal metodus, aprašytus Scartazzini et al., *supra*.

- 30 Labiau tinkami augalinės kilmės glicerino ir riebiųjų rūgščių esteriai (gliceridai). Šiame išradime gali būti naudojami, pavyzdžiui, tokie augalinės kilmės gliceridai, kaip kokoso riešutų aliejus, kukurūzų aliejus, medvilnės aliejus, palmės riešutų aliejus, palmių aliejus, dažinio dygmino aliejus, sezamo aliejus, žemės riešutų aliejus ir sojos aliejus. Labiau tinkantys augaliniai aliejai yra šie: sezamo, žemės riešutų ir sojos aliejus.

Iš gliceridų labiau tinka trigliceridai, kurių riebiosios rūgštys turi 8-10 anglies atomų. Tokie gliceridai vadinami vidutinių grandinių trigliceridais (VGT). Ypač tinka
5 frakcionuoto kokoso riešutų aliejus VGT, sudarytas iš riebiųjų rūgščių C_8-C_{10} , kuriame yra 50-65% kaprilo rūgšties (C 8.0) ir 30-45% kaprino rūgšties (C 10.0), bei ne daugiau negu 2% kaprono rūgšties (C 6.0) ir 3% laurino rūgšties (C 12.0). Tokį VGT, vadinamą MIGLYOL 812, gamina Dynamit Nobel,
10 jį galima įsigyti Kay-Fries, Inc., Montvale, New Jersey.

Lecitino ir organinio tirpiklio svorio santykis šio išradimo kompozicijose neturi lemiamos reikšmės - svarbu, kad kompozicija gali sudaryti gelį. Lecitino ir organinio
15 tirpiklio svorio santykis yra nuo maždaug 0.1 iki maždaug 2.0, ypač tinka svorio santykis apie 0.3.

Šio išradimo kompozicijose taip pat gali būti medžiagų, kurios stabilizuoja veikliąją medžiagą. Šios
20 stabilizuojančios medžiagos yra skirtingos priklausomai nuo veikliosios medžiagos, esančios duotoje kompozicijoje. Standartiniai baltymų ir polipeptidų stabilizatoriai yra žmogaus serumo albuminas (ŽSA), α -tokoferolas ir etilendiamintetraacto rūgšties dinatrio druska („di-Na
25 EDTA“).

Šio išradimo kompozicijose taip pat gali būti konservantų, kurie kompozicijos saugojimo metu slopina bakterijų augimą. Standartinių konservantų pavyzdžiai yra metilparabenas ir
30 propilparabenas.

Ypač tinkamu šio išradimo pavyzdžiu yra kompozicijos, kurių sudėtyje yra užpildai, modifikuojantys susidarančio *in vivo*, suleidus šio išradimo kompoziciją po oda arba į raumenis,
35 lecitino gelio savybes. Tokiais užpildais gali būti:

(1) Osmotiniai agentai.

Osmotiniai agentai padidina vandens sorbcijos greitį i
lecitino gelį ir padidina veikliosios medžiagos
5 atpalaidavimo greitį, kuris per visą gelio gyvavimo laiką
yra santykinai pastovus. Pagal šį išradimą gali būti
naudojami bet kurie standartiniai osmotiniai agentai. Labiau
tinka manitolas, dekstrozė ir natrio chloridas.

10 (2) Hidrofobiniai agentai.

Hidrofobiniai agentai sumažina lecitino gelio eliminavimą iš
injekcijos vietos ir sumažina veikliosios medžiagos
atpalaidavimo greitį. Pagal šį išradimą gali būti naudojami
15 bet kurie standartiniai hidrofobiniai agentai. Labiau
tinkami hidrofobiniai agentai yra cholesterino sulfatas,
cholesterino acetatas ir cholesterino hemisukcinatas.

(3) Aktyvūs paviršiaus agentai.

20 Aktyvūs paviršiaus agentai sumažina lecitino gelio
eliminavimą iš injekcijos vietos ir užtikrina didelį pradinį
veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitį. Pagal šį
išradimą gali būti naudojami bet kurie standartiniai aktyvūs
25 paviršiaus agentai. Labiau tinkami aktyvūs paviršiaus
agentai yra stearino rūgštis, palmitino rūgštis, C₈-C₂₆
karboksilinės rūgštys ir šių rūgščių druskos. Kitų aktyvių
paviršiaus agentų sudėtyje yra polioksietilenglikoliai
(pavyzdžiui, PLURONIC) ir polioksietilensorbitano
30 monooleatai (pavyzdžiui, POLYSORBAT).

Labiau tinka mišiniai, kuriuose 0.1-1.0 svorio daliai
minėtų užpildų (1)-(3) tenka viena svorio dalis tirpiklio.
Tačiau visam tokių užpildų kiekiui tenkanti dalis paprastai
35 yra mažesnė negu 1.5 svorio dalies 1 tirpiklio svorio
daliai.

Jei veiklioji medžiaga sunkiai disperguojama lecitino ir tirpiklio mišinyje, ji iš pradžių ištirpinama mažame kiekyje vandens arba buferio tirpalo, kuris tinka konkrečiai veikliajai medžiagai. Be to, vanduo arba buferio tirpalas
5 gali būti įtrauktas į kompozicijos sudėtį, siekiant pradėti gelio susidarymą bei tuo padidinti kompozicijos klampumą prieš injekciją. Abiem aukščiau minėtais atvejais vandens ar buferio tirpalo tūris turi būti mažesnis negu tas kiekis, kuris sukeltų kompozicijos išsisluoksniavimą į vandeninę ir
10 nevandeninę fazę, arba taip padidintų kompozicijos klampumą, kad taptų neįmanoma ją suleisti.

Lecitino gelio, susidariusio *in vivo* iš šio išradimo kompozicijos, sugebėjimas kontroliuoti biologiškai aktyvaus
15 junginio atpalaidavimo greitį gali būti nustatytas bet kuriuo standartiniu būdu. Pavyzdžiui, testuojama kompozicija, turinti biologiškai aktyvų komponentą, gali būti leidžiama tinkamiems laboratoriniams gyvūnams, pavyzdžiui, žiurkėms. Po to laikui bėgant matuojama
20 veikliosios medžiagos koncentracija.

Gelio sugebėjimas kontroliuoti veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitį gali būti nustatytas taip pat *in vitro*, matuojant veikliosios medžiagos atpalaiduojamą kiekį,
25 panardinus gelį į analizės tirpalus. Pavyzdžiui, analizuojamo junginio atpalaidavimo greitis gali būti matuojamas 7.4 buferio tirpale. Į 1.5 ml mikrocentrifuginių mėgintuvėlių dugną švirkštu talpinama po 3 kiekvieno gelio mėginius (200 mg). Ant gelių užpilamas buferio tirpalas (400
30 μ l). Centrifuginiai mėgintuvėliai sandariai uždaromi ir talpinami į purtomą vonią, kurioje palaikoma 37°C ir 120 rpm maišymas. Atitinkamais laiko tarpais buferio tirpalas nupilamas ir tinkamais būdais analizuojamas veikliosios medžiagos kiekis. Po to į mikrocentrifuginius mėgintuvėlius
35 su testuojamais pavyzdžiais pridedama šviežio buferio ir kartojama aukščiau aprašyta stadija tol, kol veikliosios medžiagos kiekis priartėja prie nulio.

Šio išradimo kompozicijos, skirtos kontroliuojamam interferono α skyrimui, tinkamo modelio sudėtyje yra 1
5 svorio dalis glicerido tirpalo, 0.1-2.0 svorio dalys
lecitino, kuris yra disperguotas minėtame tirpiklyje ir turi
daugiau nei 90% fosfatidilo cholino, 0.1-1.0 svorio dalis
vieno ar kelių užpildų, kurie parinkti iš osmotinių agentų,
hidrofobinių agentų ir aktyvių paviršiaus agentų, kurių
10 visas kiekis neviršija 1.5 svorio dalių ir maždaug 100-300
milijonų tarptautinių vienetų interferono α viename grame
galutinės kompozicijos.

Šio išradimo kompozicijos gali būti pagamintos disperguojant
15 lecitiną, veikliąją medžiagą ir, jei to reikia, užpildus,
kurie parinkti iš osmotinių agentų, hidrofobinių agentų ir
aktyvių paviršiaus agentų, arba jų mišinių, farmaciniu
požiūriu priimtinais tirpiklyje ir po to homogenizuojant
mišinį. Kai kuriais gamybos atvejais į mišinį pridedama
20 papildomai tirpiklio, pavyzdžiui, heksano, kuris nugarinamas
po homogenizacijos.

Injekuojamos kompozicijos pagal žemiau pateiktus Pavyzdžius
1(a) - (k), pagamintos tokiu būdu:

25

Metodas be tirpiklio

- (1) Lecitino tirpiklis, burbuliuojant azotą, šildomas iki 40°C.
- 30 (2) Pridedamas ir disperguojamas lecitinas.
- (3) Pridedami ir disperguojami užpildai.
- (4) Atšaldoma iki 25°C.
- (5) Homogenizuojama 10 minučių palaikant temperatūrą žemiau 40°C.
- 35 (6) Atšaldoma iki 25°C, pridedama veiklioji medžiaga ir
maišoma kol mišinys tampa homogeniškas.

Injekuojamos šio išradimo kompozicijos gali būti pagamintos taip pat tokiu būdu:

Metodas su tirpikliu

5

(1) Lecitino tirpiklis, lecitinas ir užpildai, burbuliuojant azotą, disperguojami heksane.

(2) Pridedama ir emulguojama veiklioji medžiaga.

10 (3) Nenutraukiant maišymo indas talpinamas vakuume ir laikomas tol, kol išgaruoja heksanas.

Pavyzdys 1

15 Žemiau pateikiami šio išradimo kompozicijų, skirtų injekcijoms, pavyzdžiai:

Pavyzdys 1 (a)

20	Interferonas α -2a koncentruotas tirpalas (2.02×10^{10} TV/ml)	0.148 ml
	Amonio acetato pH 5.0 buferis	0.052 ml
	Lecitinas (LIPOID S 100)	6.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	14.8 g

25

Pavyzdys 1 (b)

	Interferonas α -2a/manitolas,	
	lioofilizatas (5.4×10^8 TV/mg)	0.5 g
5	Lecitinas (LIPOID S 100)	3.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	1.485 g
	Metilparabenas	0.009 g
	Propilparabenas	0.001 g
	dl- α -tokoferolas	0.005 g
10		

Pavyzdys 1 (c)

	Interferono α -2a	
15	tirpalas (2.02×10^8 TV/ml)	0.65 ml
	Amonio acetato pH 5.0 buferis	0.35 ml
	Lecitinas (LIPOID S 100)	6.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	2.97 g
	Metilparabenas	0.018 g
20	Propilparabenas	0.002 g
	dl- α -tokoferolas	0.01 g

Pavyzdys 1 (d)

25	Interferono α -2a	
	tirpalas (13.2×10^8 TV/ml)	1 ml
	Cholesterinas	3.0 g
	Manitolas	1.5 g
	Lecitinas (LIPOID S 100)	3.0 g
30	MCT (MIGLYOL 812)	4.0 g

Pavyzdys 1 (e)

	Interferono α -2a	
	tirpalas (11.3×10^8 TV/ml)	0.9 ml
5	Stearino rūgštis	1.0 g
	Lecitinas (LIPOID S 100)	4.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	4.0 g
	Žmogaus serumo albuminas (25% tirpalas)	0.1 ml

10 Pavyzdys 1 (f)

	Interferonas α -2a	
	tirpalas (16.6×10^8 TV/ml)	4.86 ml
	Amonio aceto pH 5.0 buferis	1.03 ml
15	Cholesterinas	9.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	9.0 g
	Manitolas	3.0 g
	Lecitinas (LIPOID S 100)	3.0 g
	Metilparabenas	0.016 g
20	Propilparabenas	0.0018 g

Pavyzdys 1 (g)

	Interferonas α -2a	
25	tirpalas (16.6×10^8 TV/ml)	4.86 ml
	Amonio aceto pH 5.0 buferis	1.03 ml
	Stearino rūgštis	9.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	9.0 g
	Manitolas	3.0 g
30	Lecitinas (LIPOID S 100)	3.0 g
	Metilparabenas	0.016 g
	Propilparabenas	0.0018 g

Pavyzdys 1 (h)

	Interferonas α -2a	
	tirpalas (16.6×10^8 TV/ml)	4.86 ml
5	Amonio aceto pH 5.0 buferis	1.03 ml
	Cholesterinas	4.5 g
	Stearino rūgštis	4.5 g
	MCT (MIGLYOL 812)	9.0 g
	Manitolas	3.0 g
10	Lecitinas (LIPOID S 100)	3.0 g
	Metilparabenas	0.016 g
	Propilparabenas	0.0018 g

Pavyzdys 1 (i)

15	GRF analogas *	0.003 mg
	Natrio acetato pH 4.0 buferis	3.957 g
	Cholesterinas	6.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	6.0 g
20	Manitolas	2.0 g
	Lecitinas (LIPOID S 100)	2.0 g
	Metilparabenas	0.04 g
	Propilparabenas	0.004 g
25	* [His ¹ , Val ² , Gln ⁸ , Ala ¹⁵ , Leu ²⁷] - GRF(1-32)-OH kurio sudėtyje yra pradžioje esančios 32 amino rūgščių liekanos, su pažymėtais pakeitimais 1, 2, 8, 15 ir 27 padėtyse.	

113

Pavyzdys 1(j)

	Interferono α -2a	
	tirpalas (16.6×10^8 TV/ml)	0.453 ml
5	Amonio aceto pH 5.0 buferis	2.0 ml
	Lecitinas (LIPOID S 100)	5.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	10.0 g
	Cholesterinas	7.5 g

10 Pavyzdys 1(k)

	Interferono α -2a	
	tirpalas (16.6×10^8 TV/ml)	0.905 ml
	Amonio aceto pH 5.0 buferis	1.548 ml
15	Lecitinas (LIPOID S 100)	5.0 g
	MCT (MIGLYOL 812)	10.0 g
	Cholesterinas	7.5 g

Pavyzdys 2

20

IFN- α atpalaidavimo trukmės nustatymas

Pavyzdžių 1(a)-1(h) kompozicijos, turinčios IFN- α , kiekviena atskirai buvo leistos po oda trims Sprague-Dawley
25 žiurkėms. Kitoms žiurkėms palyginimui buvo leidžiamas IFN- α su standartiniu užpildu (druskos tirpalu). Imami kraujo mėginiai ir IFN- α koncentracija plazmoje nustatoma imunoradiometriniu metodu (Celltech Ltd., Berkshire, England) arba imunofermentinės analizės metodu (EIA) pagal
30 Gallati et al., *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 20:907-914 (1982).

Pav. 1-4 pademonstruotas kontroliuojamo atpalaidavimo efektas, pasiektas leidžiant žiurkėms kompozicijas 1(a)-
35 1(h). Pateiktos reikšmės yra vidutinės interferono α -2a koncentracijos serume, nustatytos trims žiurkėms.

- Pav. 1 ir 2 lyginami standartiniai interferono α -2a tirpalai su šio išradimo kompozicijomis, kuriose nėra atpalaidavimo modifikuojančių užpildų. Pav. 1 rodo, kad skiriant interferono α -2a 150 milijonų vienetų dozę
- 5 standartiniame tirpale, interferono α -2a koncentracija serume nusileidžia žemiau matavimo ribos per 24 valandas. Tačiau Pav. 1 taip pat parodyta, kad kontroliuojamo atpalaidavimo kompozicija iš Pav 1(a) sąlygoja tokias koncentracijas serume, kurias galima išmatuoti ir po 96
- 10 valandų. Pav. 2 parodytas kontroliuojamas atpalaidavimas iš kompozicijų pagal Pav. 1(b) ir 1 (c), lyginant su standartiniu tirpalu kai dozės dydis yra 54 milijonai vienetų vienai žiurkei.
- 15 Pav. 3 parodyta, kad interferono atpalaidavimas iš šio išradimo kompozicijų gali būti pakeistas pridedant osmotinį agentą (manitolą) ir derinant hidrofobinio priedo (cholesterino) ir aktyvaus paviršiaus agento (stearino rūgštis), padedančio ištirpinti hidrofobinį agentą, santykį.
- 20 Kompozicija pagal Pav. 1(f) turi 30% cholesterino, o inteferono koncentraciją galima matuoti 336 valandas. Kompozicija iš Pav. 1(h) yra tokia pati kaip ir kompozicija iš 1(f), tik vietoj 30% cholesterino joje yra 14% cholesterino ir 15% stearino rūgšties. Interferono α -2a
- 25 atpalaidavimo trukmė iš šios kompozicijos yra 240 valandų. Kompozicija iš Pav. 1 (g), kurioje nėra cholesterino, tačiau yra 30% stearino rūgšties, pasižymi trumpiausia atpalaidavimo trukme - 72 valandos. Pav. 3 parodyta, kad interferono atpalaidavimas iš šio išradimo kompozicijų gali
- 30 būti kontroliuojamas pridedant kitus užpildus.

Pav. 4 parodyti atpalaidavimo periodai, kurie pasiekiami naudojant kompozicijas pagal Pavyzdžius 1(d) ir 1(e) - tuo demonstruojamas išradimo įvairiapusiškumas.

35

Rezultatai Pav. 1-4 demonstruoja, kad išradime pateiktos kompozicijos žymiai padidina IFN- α buvimo testuojamų gyvūnų

165
kraujyje laiką, lyginant su standartiniais IFN- α tirpalais. Bandymuose su standartiniais IFN- α tirpalais, IFN- α kiekis kraujyje grįždavo iki nulinio lygio praėjus 24 valandoms po skyrimo. Naudojant šio išradimo kompozicijas, kurių sudėtyje
5 yra IFN- α , IFN- α kiekis kraujyje negrįždavo iki nulinio lygio praėjus 47.5 - daugiau nei 300 valandų po skyrimo, priklausomai nuo kompozicijos sudėties.

Pavyzdys 3

10

GRF analogo atpalaidavimo trukmės nustatymas

Kompozicija iš Pavyzdžio 1(i), kurioje yra GRF analogas, buvo leidžiama po oda C57/BL6 pelėms. Septynių dienų
15 laikotarpyje periodiškai buvo imami kraujo mėginiai ir juose matuojamas augimo hormono kiekis. Rezultatai pateikti Pav. 5, kur parodytas augimo hormono lygis kraujyje 168 valandų laikotarpiu nuo kompozicijos iš Pav. 1(i) injekcijos. Kiekvienoje testuojamoje grupėje (vaistai ir placebo) buvo
20 po penkias peles. Padidėjęs augimo hormono kiekis kraujyje pelių, kurioms buvo suleista kompozicija iš Pav. 1(i), rodo šio išradimo kompozicijos sugebėjimą palaikyti sulėtintą GRF analogo atpalaidavimą *in vivo*.

Pavyzdys 4

Kompozicijų, kurių sudėtyje yra IFN α -2a, priešvėžinio aktyvumo nustatymas

30 Žmogaus limfomos ląstelės implantuotos ir auginamos plikose pelėse be timuso. Pelėms skiriamas standartinė IFN α -2a kompozicija tris kartus per savaitę, arba šio išradimo kompozicija (kompozicijos pagal Pav 1(j) ir 1(k)) kartą per savaitę. Visas IFN α -2a kiekis, skiriamas per savaitę, yra
35 vienodas abiejose grupėse. Pav. 6 parodytas standartinės IFN α -2a kompozicijos ir kompozicijos pagal Pav 1(j) ir 1(k) poveikis implantuoto auglio dydžiui.

Pav. 6 rezultatai rodo, kad šio išradimo kompozicijos, skiriamos kartą per savaitę, sulėtina implantuoto auglio augimą taip pat efektyviai, kaip ir standartinės

5 kompozicijos, skiriamos tris kartus per savaitę.

IP 1404

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, turinti tirpiklį ir biologiškai aktyvų junginį, pasižyminti tuo, kad siekiant kontroliuojamo biologiškai aktyvaus junginio atpalaidavimo iš susidarančio in vivo lecitino gelio, jos sudėtyje yra:

1) viena svorio dalis farmaciniu požiūriu priimtino organinio tirpiklio, kuris prastai tirpsta vandenyje;

2) terapiškai efektyvus kiekis minėto biologiškai aktyvaus junginio, kuris disperguotas minėtame tirpiklyje;

3) maždaug 0.1 - 2 svorio dalys lecitino, kuris disperguotas minėtame tirpiklyje.

2. Kompozicija pagal 1 p., pasižyminti tuo, kad jos sudėtyje papildomai yra užpildai, disperguoti minėtame tirpiklyje, kai minėti užpildai yra parinkti iš grupės, kurią sudaro osmotiniai agentai, hidrofobiniai agentai, aktyvūs paviršiaus agentai ir jų mišiniai.

3. Kompozicija pagal 1 p., pasižyminti tuo, kad tirpiklis yra vidutinio ilgio trigliceridas arba vidutinio ilgio trigliceridų mišinys.

4. Kompozicija pagal 1 p., pasižyminti tuo, kad lecitine yra daugiau nei maždaug 90 % fosfatidilo cholino.

5. Kompozicija pagal 2 p., pasižyminti tuo, kad osmotiniai agentai yra iš medžiagų grupės, sudarytos iš manitolo, dekstrozės ir natrio chlorido.

6. Kompozicija pagal 2 p., pasižyminti tuo, kad hidrofobiniai agentai yra iš medžiagų grupės, sudarytos iš cholesterolino ir cholesterolino darinių.

7. Kompozicija pagal 2 p., pasižyminti tuo, kad aktyvūs paviršiaus agentai yra iš medžiagų grupės, sudarytos iš stearino rūgšties, palmitino rūgšties, C₈-C₂₆ karboksilinių rūgščių bei šių rūgščių druskų, polioksietilenglikolių ir polioksietilensorbitano monooleatų.

8. Kompozicija pagal 1-7 p., pasižyminti tuo, kad biologiškai aktyvus junginys yra interferonas α .

9. Kompozicija pagal 1-7 p., pasižyminti tuo, kad biologiškai aktyvus junginys yra augimo hormoną atpalaiduojantis faktorius arba jo analogas, pasižymintis augimo hormoną atpalaiduojančio faktoriaus aktyvumu.

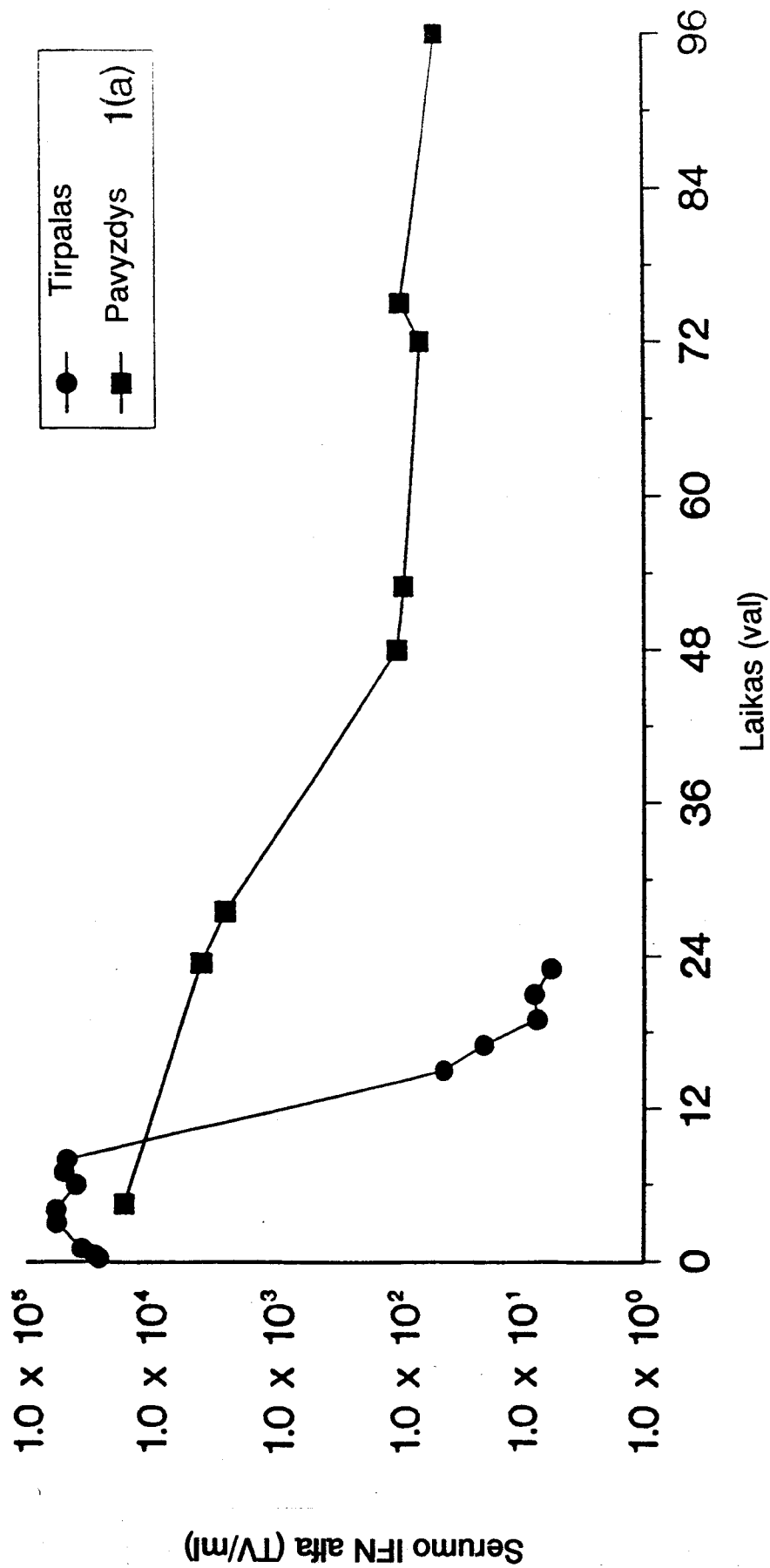
10. Farmacinė kompozicija, turinti tirpiklį ir biologiškai aktyvų komponentą, pasižyminti tuo, kad jos sudėtyje yra:

1) 1 svorio dalis farmaciniu požiūriu priimtino tirpiklio, kai minėtas tirpiklis yra gliceridas arba gliceridų mišinys;

2) maždaug 0.1 - 2 svorio dalys lecitino, kuris disperguotas minėtame tirpiklyje, kai šio lecitino sudėtyje yra daugiau nei 90 % fosfatidilo cholino;

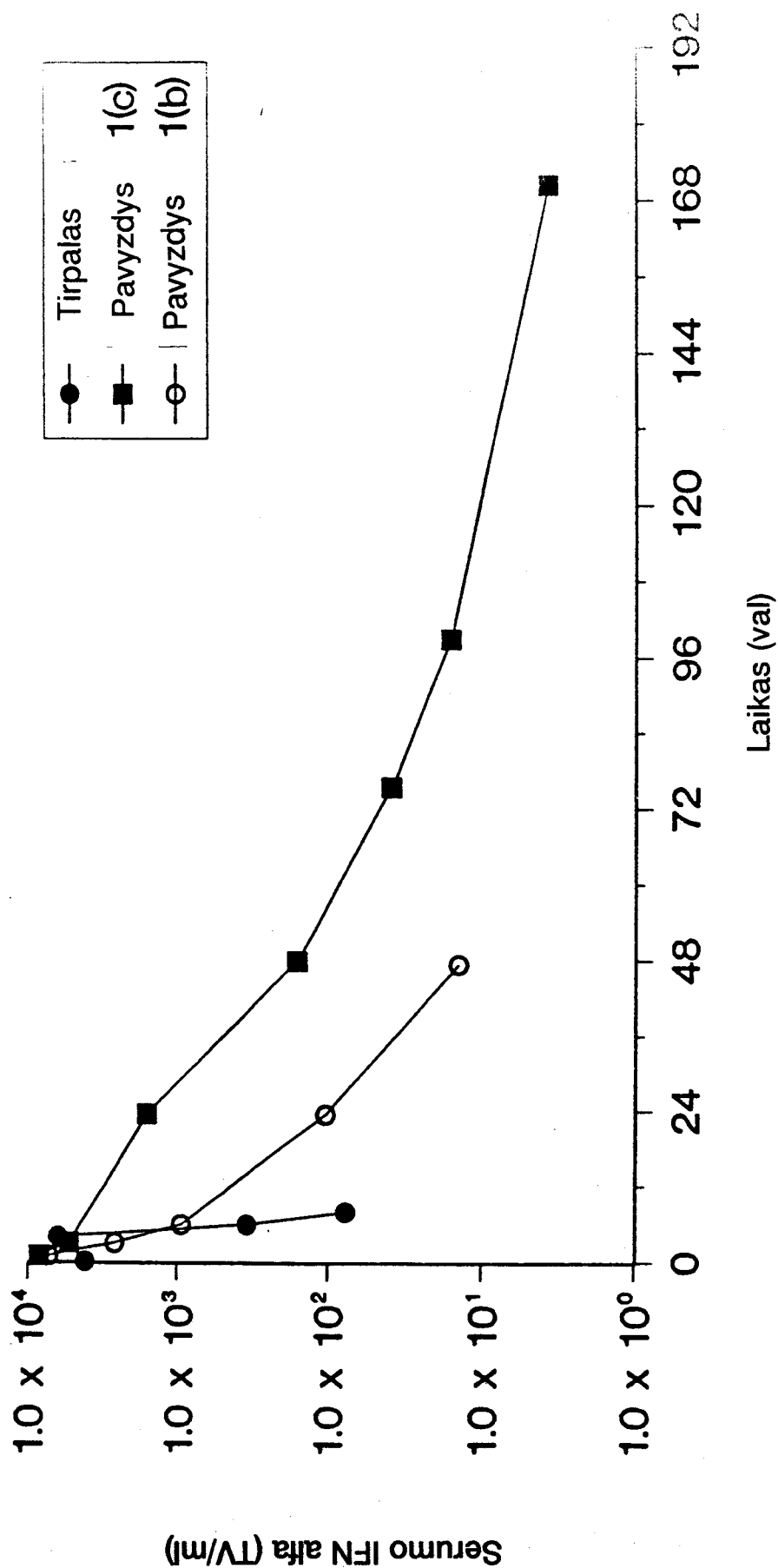
3) maždaug 100 - 300 milijonų tarptautinių vienetų disperguoto minėtame tirpiklyje interferono α viename grame paruoštos kompozicijos.

Pav. 1. Interferono alfa-2a* koncentracija serume suleidus žiurkei po oda 150 milijonų vienetų.



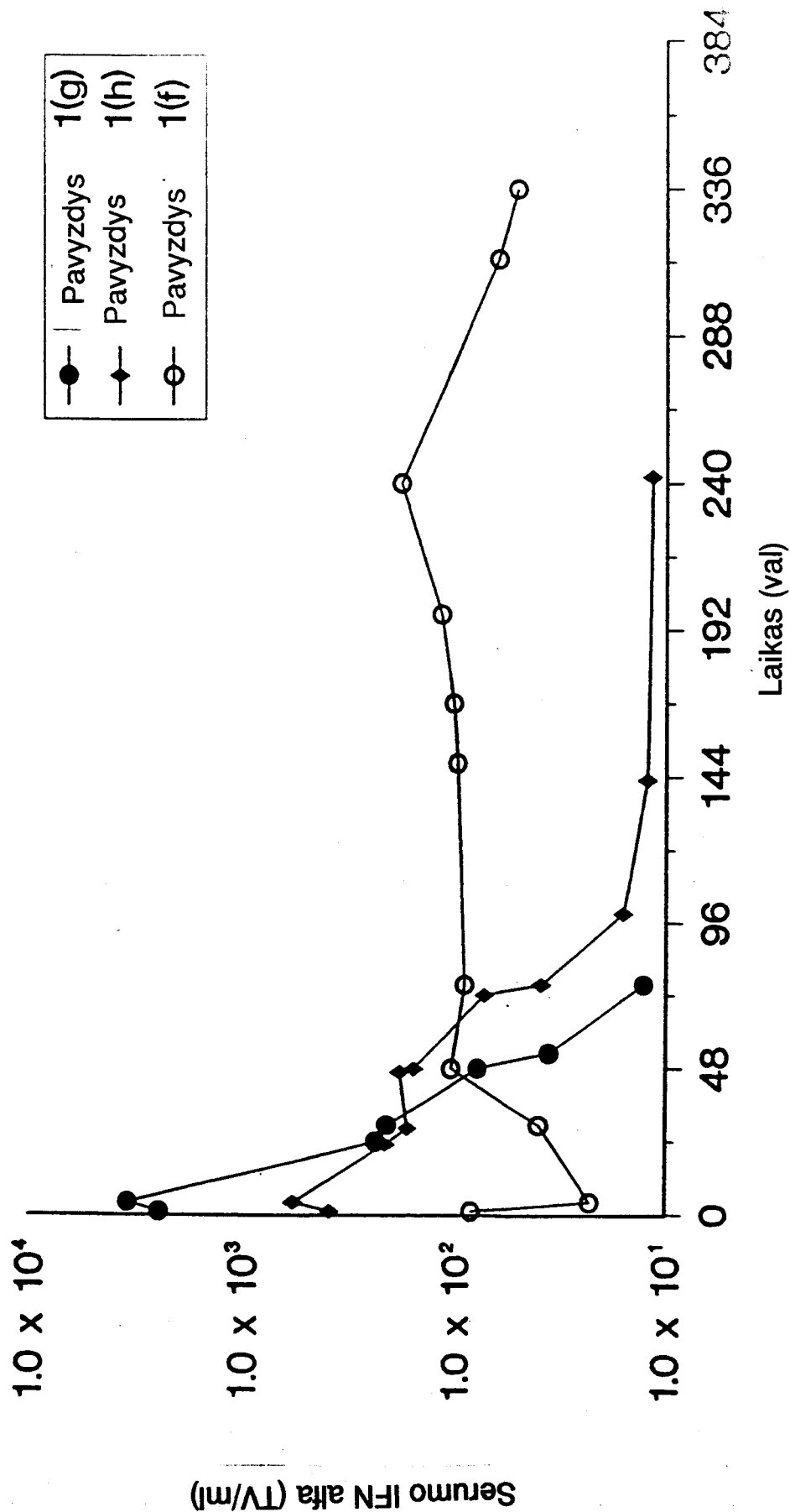
*kontroliuojamo atpalaidavimo lecitino kompozicija be atpalaidavimą modifikuojančių agentų lyginant su standartinio tirpalu

Pav. 2. Interferono alfa-2a* koncentracija serume suleidus žiurkei po oda 54 milijonus vienetų.



*kontroliuojamo atpalaidavimo lecitino kompozicija be papildomų atpalaidavimą modifikuojančių agentų lyginant su standartiniu tirpalu

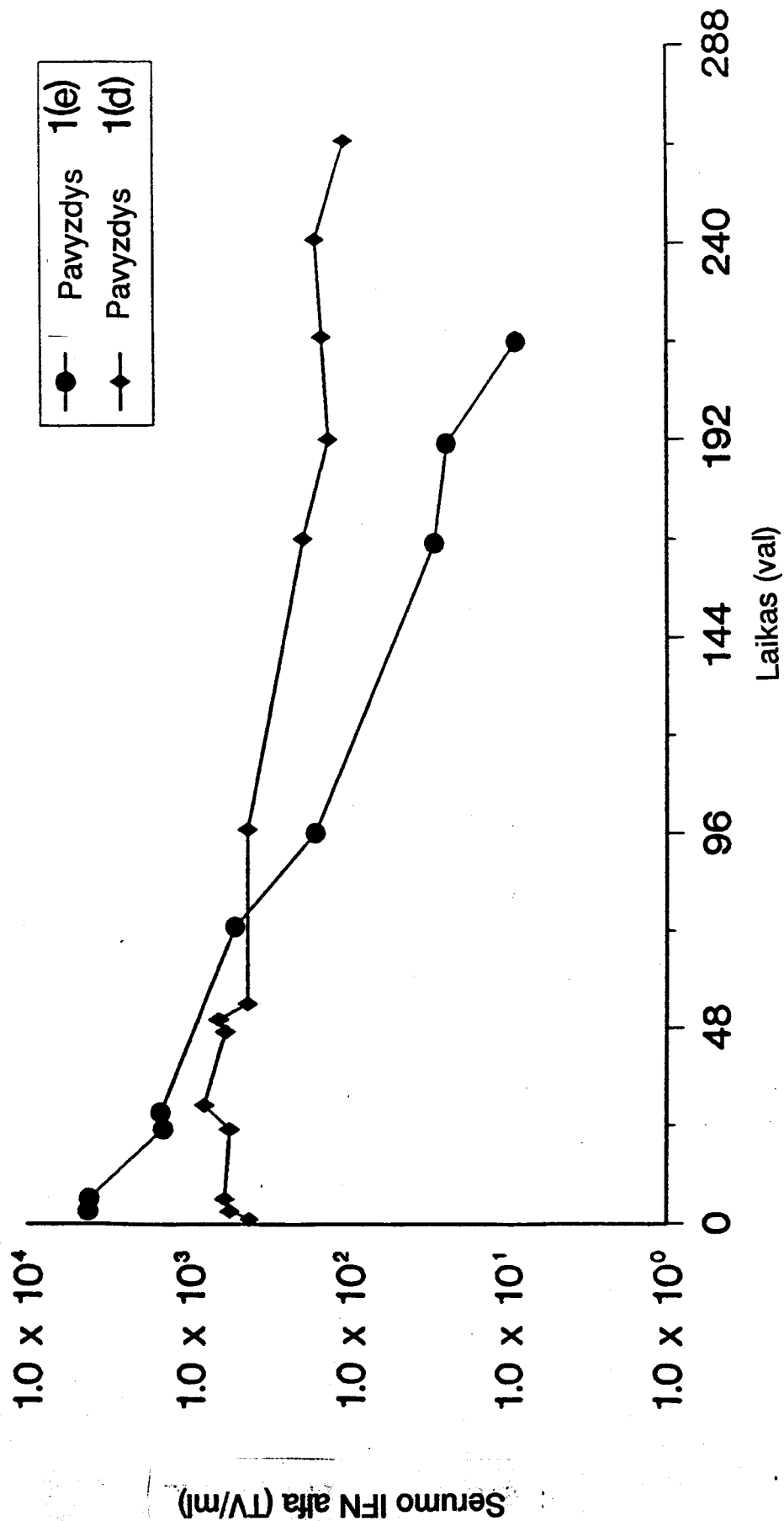
Pav. 3. Interferono alfa-2a* koncentracija serume suleidus žiurkei po oda 54 milijonus vienetu.



*kontroliuojamo atpalaidavimo lecitino kompozicija su atpalaidavimą modifikuojančiais agentais.

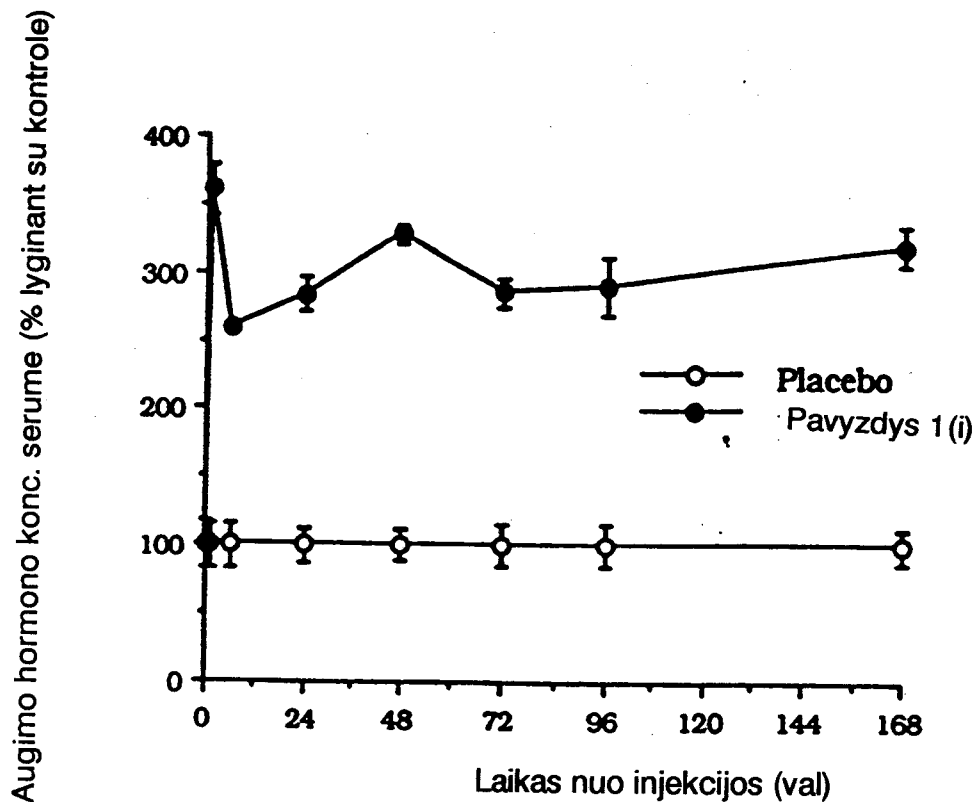
124

Pav. 4. Interferono alfa-2a* koncentracija serume suleidus žiurkei po oda kontroliuojamo atpalaidavimo lecitino kompozicija.



*kontroliuojamo atpalaidavimo lecitino kompozicija su atpalaidavimą modifikuojančiais agentais.

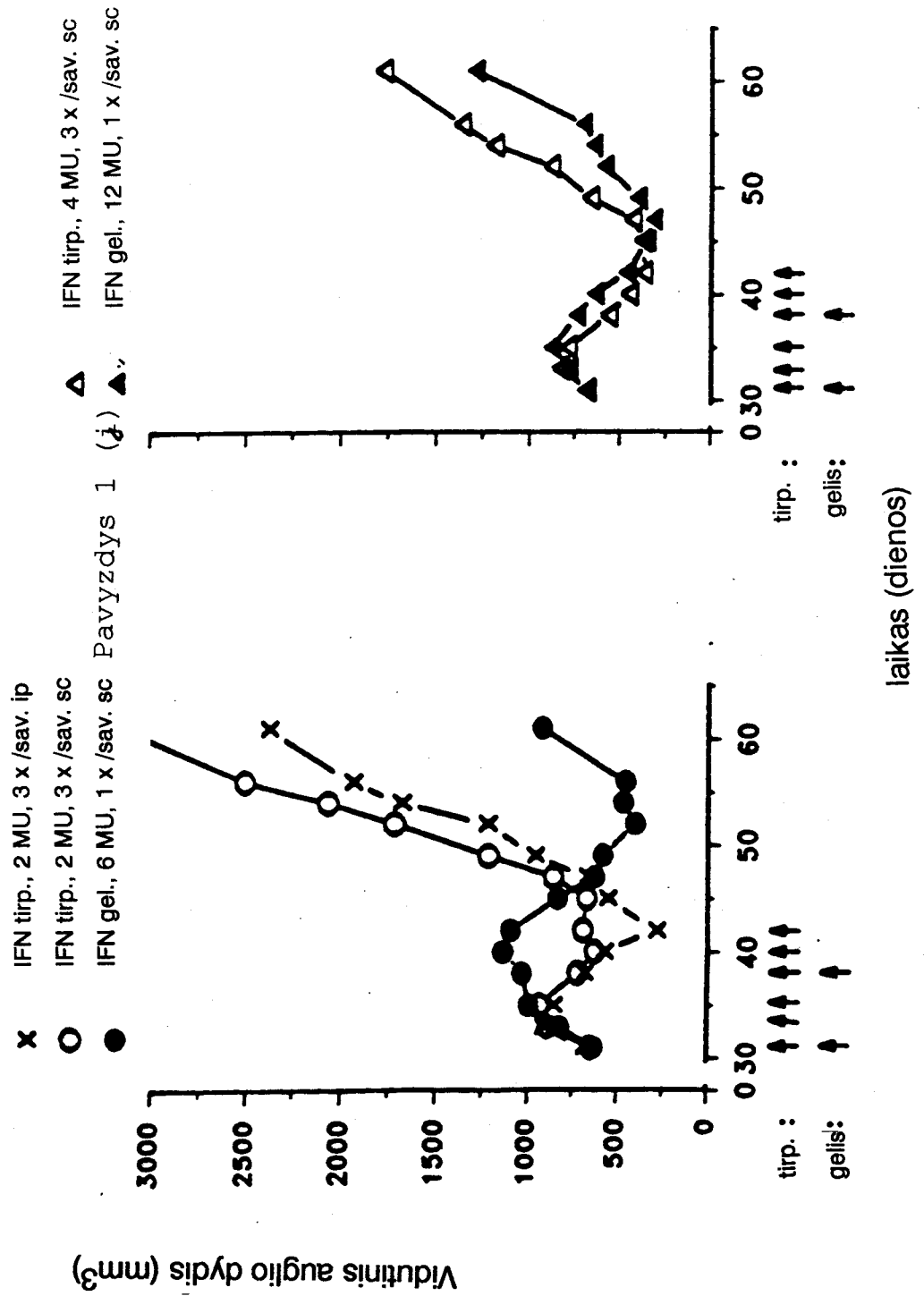
Pav. 5. Kompozicijos iš pav. 1(i) (30 μ g GRF analogo) įtaka augimo hormono koncentracijai pelės serume



126

Pav. 6

Kontroliuojamo atpalaidavimo kompozicijos poveikis į auglių lyginant su interferono, leidžiamo po oda, veikimu.



Pavyzdys 1 (k)