

(19)



(10) **LT 3277 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3277**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/185,**
A61K 31/765,
A61K 9/52

(21) Paraiškos numeris: **IP442**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 19**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 05 25**

(60) SU duomenys: **SU 5010042, 1991 10 15**

(31,32,33) Prioritetas: **2-278037, 1990 10 16, JP**
3-217045, 1991 08 28, JP

(72) Išradėjas:
Minoru Yamada, JP
Seiko Ishiguro, JP
Yasuaki Ogawa, JP

(73) Patento savininkas:
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka
541, JP

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Prailginto veikimo farmacinis preparatas, jame naudojama polimerinė kompozicija ir
jos gavimo būdas

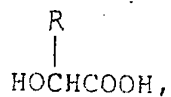
(57) Referatas:

Siūloma prailginto veikimo preparatams skirta polimerinė kompozicija, susidedanti iš

(A) polipieno rūgšties ir

(B) gliukolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės rūgšties kopolimero formulės

LT 3277 B



kurioje R reiškia alkilinę grupę, turinčią nuo 2 iki 8 anglies atomų, o (A) ir (B) svorių santykis yra nuo 10/90 iki 90/10. Vaistas išsiskiria iš preparato pastoviu greičiu visą išsiskyrimo laiką, be žymesnio išsiskyrimo pradinėje stadijoje.

Be to, vaisto preparato išsiskyrimo trukmę galima laisvai reguliuoti, keičiant (A) ir (B) kiekių mišinį santykį.

Išradimas skirtas prailginto veikimo farmaciniam preparatui, jame naudojamai polimerinei kompozicijai ir tos kompozicijos gavimo būdui.

- 5 Farmacinių preparatų, pavyzdžiui, mikrokapsulių pavidale, pagrindu gali būti naudojami biologiškai suyrantys polimerai. Panašus biologiškai suyrantis polimeras yra aprašytas Japonijos patento paraiškos Nr. 61-28521 Kokai publikacijoje (atitinkami JAV patentai
- 10 Nr. 467719 ir Nr. 4683288), parodančioje, kad pieno rūgšties ir/arba glikolio rūgšties polikondensacijos reakcija, dalyvaujant arba nedalyvaujant katalizatoriui, leidžia gauti polimerą arba kopolimerą.
- 15 Japonijos patentas Nr. 1-57087 (atitinkami JAV patentai Nr. 4652441, 4711782 ir 4917893) aprašo prailginto veikimo mikrokapsulių gavimo būdą, kuriame naudojami panašūs biologiškai suyrantys polimerai.
- 20 Japonijos patento paraiškos Nr. 62-54760 Kokai publikacijoje (atitinkami JAV patentai Nr. 4728721 ir Nr. 4849228) parodoma, kad pradinis vaisto išsiskyrimas iš kapsulių gali būti parinktas biologiškai suyrančio polimero tirpalą plaunant vandeniu ir tokiu būdu
- 25 pašalinant vandenyje tirpstančias mažos molekulinės masės frakcijas.
- Japonijos patento paraiškos Nr. 2-212436 Kokai publikacijoje aprašytas polimeras, naudojamas prailginto
- 30 veikimo farmaciniuose preparatuose ir gaunamas pieno rūgšties ir/arba glikolio rūgšties su hidroksikarbonine rūgštimi tiesioginės dehidratacinės polikondensacijos rezultate.
- 35 Prailginto veikimo preparate, kuriame vaistinė medžiaga disperguota biologiškai suirstančiame makromolekuliname junginyje, geriau, jei vaisto išsiskyrimo

greitį būtų galima reguliuoti. Paprastai biologiškai aktyvaus vaisto išsiskyrimą iš prailginto veikimo preparato reguliuoja parenkant monomerų mišinį ir preparatui naudojamą biologiškai suyrančio polimero molekulinę masę. Geriau, kai vaisto išsiskyrimo greitis pastovus visą išsiskyrimo laiką. Kaip minėta anksčiau, pradiniam šio tipo preparato išsiskyrimui pagerinti buvo įvairių siūlymų. Vienok, kada planuojamas išsiskyrimo laikas yra palyginti nedidelis, dažnai atsitinka taip, kad vaistas išsiskiria *en masse* antrojoje išsiskyrimo laiko pusėje. Be to, biologiškai suiršančio polimero sudėtis ir molekulinė masė turi būti optimizuoti kiekvienam naudojamam vaistui ir kiekvienam planuojamam išsiskyrimo laikui, o tokia optimizacija reikalauja daug laiko ir pastangų.

Be to, sunku gauti pastovų vaisto išsiskyrimo vaizdą naudojant preparatą, sumaišant dvi mikrokapsulių rūšis, turinčias skirtingą išsiskyrimo laiką, kadangi sumaišyto preparato vaisto išsiskyrimo vaizdas susietas su šuoliškais pasikeitimais vaisto išsiskyrimo eigoje.

Šio išradimo tikslas buvo-įveikti aukščiau minėtus trūkumus. Nustatyta, kad, jeigu vaisto išsiskyrimo laikas reguliuojamas naudojant paprastą biologiškai suyrančio polimero mišinį, kuris palyginti negreit suyra, ir biologiškai suyrančio polimero, kuris palyginti greitai suyra, sistemos išsiskyrimo charakteristika antrojoje išsiskyrimo laiko pusėje pastebimai padidėja, palyginus su sistemos, naudojančios kopolimerą, turintį tą pačią monomerų sudėtį, charakteristika. Šis išradimas remiasi aukščiau minėtu atradimu.

Tuo būdu šio išradimo objektu yra prailginto veikimo preparato polimerinė kompozicija, turinti polipieno

rūgštį (A) ir glikolio rūgšties ir hidroksikarboninės rūgšties kopolimerą (B) - formulės (I)

5



10 kurioje R yra alkilo grupė, turinti nuo 2 iki 8 anglies atomų, sumaišytus svorių santykiu nuo 10/90 iki 90/10, ir prailginto veikimo preparatą, turintį nurodytoje polimerinėje kompozicijoje efektyvų vandenyje tirpstančios vaistinės medžiagos kiekį.

15

Šiame išradime molekulinė masė reiškia ekvivalentinę molekulinę polistirolų masę, nustatytą naudojant gelio skvarbios chromatografijos (GSCh) metodą, kaip etaloną naudojant polistirolą. Nustatant molekulinę masę, 20 naudojo GSCh kolonėlę KF804Lx2 (Showa Denko) ir chloroformą, kaip judrią fazę.

Šiame išradime naudojama polipieno rūgštis gali būti bet kuri iš L-, D- ir D,L-polipieno rūgščių, bet, kai 25 vaistinės priemonės pagaminimo technologijoje naudoja tirpiklį, molių santykis D- ir L-pieno rūgščių D,L-polipieno rūgštyje, įskaitant tirpumą, paprastai sudaro nuo 75/25 iki 25/75, geriau nuo 48/52 iki 25/75, dar geriau nuo 45/55 iki 25/75. Taip pat geriau naudoti 30 polipieno rūgštį, kurios maksimalus molekulinės masės dydis yra nuo 5000 iki 30000 ir kuri, individualiai naudojant, užtikrina išsiskyrimo laiką, lygų apytikriai nuo 2 iki 4 mėnesių.

35 Žinomi du minėtos polipieno rūgšties sintezės būdai, vadinama laktido žiedo atidarymo polimerizacija, kuriuo yra pieno rūgšties dimeras, ir pieno rūgšties

dehidratacinė polikondensacija. Palyginti mažos molekulinės masės polimerų, naudojamų šiame išradime gavimui, lengviau vykdyti tiesioginę pieno rūgšties dehidratacinę polikondensaciją (palyginkite Japonijos

5 patento paraiškos Nr. 61-28521 Kokai publikaciją).

Kalbant apie polimerą (B), tai jame naudojama hidroksikarboksilinė rūgštis, kurios bendra formulė (I), turinti, be kita ko, 2-hidroksisviesto rūgštį, 2-

10 hidroksivalerijono rūgštį, 2-hidroksi-3-metilsviesto rūgštį, 2-hidroksikarboksilinę rūgštį, 2-hidroksi-izokaproninę rūgštį, 2-hidroksikaprilo rūgštį ir t.t., ypač pageidautina 2-hidroksisviesto rūgštis. Kiekviena iš šių 2-hidroksikarboksilinių rūgščių gali būti D-, L-

15 arba D,L-konfigūracijos, bet, geriau, naudoti D,L-junginį. Kopolimero (B) gavimo būdas gali būti vykdomas atsitiktine, blokine arba skiepyta kopolimerizacija. Iš glikolio rūgšties kopolimerų geriau naudoti kopolimerus, palyginti greitai suyrančius kūne ir išskiriančius, jei jie yra kaip individualus preparatas,

20 vandenyje tirpstantį preparatą, kurio tirpimo laikas neviršija 1 mėn.

Glikolio rūgšties (I) kopolimere (B) kiekis pageidautina kad būtų ribose nuo 40 iki 70 molinių %, o hidroksikarboksilinės rūgšties kiekis ribose nuo 60 iki 30 molinių %, atitinkamai. Jei glikolio rūgšties kiekis sudaro mažiau negu 40 molinių %, vaisto išsiskyrimas gali būti tiesinis, o kada panaudota glikolio rūgšties

30 daugiau, negu 70 molinių %, kopolimero tirpumas tirpiklyje sumažėja, o tai apsunkina preparato gavimą. Be to, geriau, kai glikolio rūgšties kopolimero molekulinė masė, nustatyta GSCh metodu, yra nuo 5000 iki 20000.

35

Minėto glikolio rūgšties kopolimero (B) gavimo būdas glikolio rūgšties L-leucino rūgšties kopolimerui

aprašytas Japonijos patento paraiškos Nr. 2-21243 Kokai publikacijoje. Vienok, kopolimerą (B) galima lengvai sintezuoti įprastiniais sintezės metodais (pavyzdžiui, Japonijos patento paraiškos Nr. 61-28521 Kokai publikacija).

Farmaciniuose preparatuose pagal šį išradimą galima naudoti polipieno rūgštį (A) ir glikolio rūgšties kopolimerą (B), esant svorių santykiui nuo 10/90 iki 90/10, geriau, nuo 25/75 iki 75/25 (imant svorį). Jei vienos kurios nors komponentės yra per didelis kiekis, gaunama terapinė sistema turės išsiskyrimo vaizdą, kuris nelabai skirsis nuo išsiskyrimo sistemos, sudarytos tik iš vienos komponentės, ir antrojoje išsiskyrimo laiko pusėje neduos lauktos tiesinės charakteristikos. Sumaišymo būdas gali būti laisvai pasirinktas.

Tokiu būdu gautą biologiškai suirstančių polimerų mišinį galima naudoti prailginto veikimo farmaciniuose preparatuose, pavyzdžiui, mikrokapsulių pavidale.

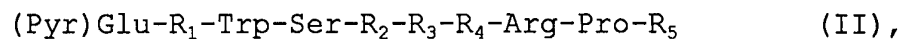
Vandenyje tirpi vaistinė medžiaga, kuri gali būti įjungta į aukščiau minėtą preparatą, turi labai higrofilines medžiagas, kurios turi mažą pasiskirstymo aliejus vandenyje koeficientą. Mažas aliejaus vandenyje pasiskirstymo koeficientas reiškia, kad pasiskirstymo tarp oktanolio ir vandens koeficientas, pavyzdžiui, yra ne didesnis, kaip apytikriai 0,1.

Kadangi panašių, vandenyje tirpstančių vaistinių medžiagų įvairovė praktiškai neapribota, galima naudoti eilę fiziologiškai aktyvių peptidų, antibiotikų, priešnavikinių agentų, antipiretikų, analgetikų, prieš-uždegiminių agentų, kosulių slopinančių ir atsikosėjimą skatinančių, raminančių miorelaksantų, antiepilepsinių, priešopinių, antidepresantų, priešalerginių, širdies

veiklą stimuliuojančių, antiaritminių agentų, plečiančių, hipotenzinių diuretikų, antidiabetinių agentų, antikoagulantų, hemostazinių agentų, prieštuberkuliozinių agentų, hormonų, antinarkotinių priemonių, kaulų irimo inhibitorių, medžiagų anglogenezės inhibitorių ir t.t.

Fiziologiškai aktyvus peptidas, naudojamas šiame išradime, yra peptidas, susidedantis iš dviejų arba daugiau aminorūgščių liekanų ir geriau, kai molekulinė masė yra nuo maždaug 200 iki 80000.

Panašių peptidų pavyzdžiais galima imti liuteinizacijos hormoną - išskiriantį hormoną (LH-RH) ir jo funkcionalius analogus, pavyzdžiui, polipeptidus pagal formulę



kurioje (Pyr) - piramidinas, Glu - glutamino rūgštis, Trp - triptofanas, Ser - serinas, Arg - argininas, Pro - prolinas, kurioje R_1 yra His (histidinas), Tyr (tirozinas), Trp arba $\text{p-NH}_2\text{-Phe}$ (fenilalaninas); R_2 yra Tyr arba Phe; R_3 yra Gly (glicinas) arba D-aminorūgšties liekana; R_4 yra Leu (leucinas), Ile (interleucinas) arba Nle (norleucinas); R_5 yra $\text{Glu-NH}_4\text{-R}_6$ (R_6 yra H arba žemesnė alkilinė grupė, kuri gali, nebūtinai, turėti hidroksilinę grupę) arba NH-R_6 (R_6 aprašytas aukščiau) ir jo druskas (palyginkite JAV patentus Nr.Nr. 3853837, 4008209 ir 3972859; Didžiosios Britanijos patentą Nr. 1423083, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 78, 6509-6512, 1981).

Aukščiau pateiktoje formulėje (II) liekana D-aminorūgšties R_3 turi, be to, liekanas $\alpha\text{-D-aminorūgščių}$, turinčių iki 9 anglies atomų (pavyzdžiui, D-leu, Ile, Nle, Val (valinas), Nval (norvalinas), Abu

(aminosviesto rūgštis), Phe, Phg (fenilglicerinas), Ser, Thr (treoninas), Met (metioninas), Ala (alaninas), Trp, α -Aibu (aminoizesviesto rūgštis) ir t.t., kurios gali, nebūtinai, turėti pakeitiklius (pavyzdžiui, t-
5 butilą, t-butoksi, t-butoksikarbonilą ir t.t.). Aišku, taip pat gali būti panaudotos rūgščių druskos ir metalokompleksiniai peptido junginiai (II).

Aminorūgščių, peptidų, apsauginių grupių ir t.t.
10 pažymėjimui šiame aprašyme naudojami pažymėjimai, naudojami peptido formulėje (II), jie taip pat yra sutrumpinimai, rekomenduoti Biologinės Nomenklatūros Komisijos IUPAC-IUB arba paprastai šioje technikos srityje naudojami sutrumpinimai. Be to, tais atvejais,
15 kada amino rūgštis gali egzistuoti kaip optinis izomeras, jei kitaip nėra nurodyta, ji laikoma L-izomeru.

Charakteringu atstovu yra (II) formulės polipeptidas,
20 kuriame R_1 =His, R_2 =Tyr, R_3 =D-Leu, R_4 =Leu, R_5 =NHCH₂-CH₃.

Polipeptidu taip pat gali būti bet kuris junginys, kuris yra LH-RH antagonistas (palyginkite JAV patentus Nr. 4086219, Nr. 4124577, Nr. 4253997, Nr. 4317815, Nr.
25 329526 ir Nr. 368702).

Nurodyto polipeptido papildomų pavyzdžių tarpe yra insulinas, somatostatinas, somatostatino dariniai (JAV patentai Nr.Nr. 4087390, 4093574, 4100117, 4253998),
30 augimo hormonas, prolaktinas, adrenokortikotropino hormonas (AKTH), melanocitą stimuliuojantis hormonas (MSH), tireotropiną išskiriantis hormonas (TIH), o taip pat jo druskos ir jo dariniai (Japonijos patento paraiškos Nr. 50-121273 ir paraiškos Nr.52-116465 Kokai publikacijos), skydliaukės veiklą stimuliuojantis
35 hormonas (SVSH), liuteinizuojantis hormonas (LH), folikules stimuliuojantis hormonas (FSH), vazopresinas,

- vazopresino dariniai (desmopresinas, Folia Endocrinologica Japonica, 54, 5, 676-691 (1978)), oksitocinas, kalcitoninas, paraskydliaukės hormonai, gliukogonas, gastrinas, sekretinas, pankreozimas, cholecistokininas, angiotenzinas, žmogaus placentos laktogenas, žmogaus chorioninis ganadotropinas (žChG), enkefalinas, enkefalino dariniai (JAV patentas Nr.4277394, Europos patento paraiška Nr.31567), endorfinas, kiotorfinas, interferonai (α , β ir γ), interleukinai (I, II, III), taftsinas, timopoetinas, timozinas, timostimulinas, timusinis humoralinis faktorius (THF), timusinis serumo faktorius (TSF), o taip pat jo dariniai (JAV patentas Nr.4229438) ir kiti timusiniai faktoriai (Advances in Medicine 125, 10, 835-843 (1983)), auglių nekrozės faktorius (ANF), kolonijas stimuliuojantis faktorius (KSF), motilinas (judesius stimuliuojantis faktorius), dinorfinas, bombezinas, neurotenzinas, ceruleinas, bradikininas, urokinazė, asparakinazė, kalikreinas, medžiaga P, nervų augimo faktorius, kraujo koaguliacijos faktorius VIII, kraujo koaguliacijos faktorius IX, lizocimo chloridas, polimiksinas B, kolistinas, gramicidinas, bacitracinas, eritropoetinas (EPO) ir t.t.
- 25 Nurodytų antinavikinių priemonių tarpe gali būti bleomicino hidrochloridas, metotreksatas, aktiomicinas D, mitomicinas C, vinblastino sulfatas, vinkristino sulfatas, cisplatinas, daunorubicino chidrochloridas, adriamicinas, neokarcinostatinas, citosinas, arabinosidas, fluorouracilas, tetrahidrofuril-5-fluorouracilas, krestinas, picibanilas, lentinanas, levamizolis, bestatinas, azimeksonas, glicirizinas, poli I:C, poli A:U, poli ICLC ir pan.
- 35 Nurodytų antibiotikų tarpe yra gentamicinas, dibekacinas, komendomicinas, lividomicinas, tobramicinas, amikacinas, fradiomicinas, sizomicinas, tetraciklino

hidrochloridas, oksitettraciklino hidrochloridas, roli-
tetraciklinas, doksiciklino hidrochloridas, ampici-
linas, piperacilinas, tikarcilinas, cefalotinas,
cefaloridinas, cefotiamas, cefsulodinas, cefmenoksimas,
5 cefmetazolas, cefazolinas, cefotaksimas, cefoperazonas,
ceftizoksimas, moksalaktamas, tienamicinas, sulfaze-
cinas, aztreonamas ir t.t.

10 Nurodytų karšti mažinančių, skausmą mažinančių ir
atsikosėjimo priemonių tarpe gali būti natrio salici-
latas, sulpirinas, natrio flufenamatas, natrio diklo-
fenas, natrio indometacinas, morfino sulfatas, petidino
hidrochloridas, levorfanolo tartratas, oksimorfonas ir
t.t. Kosulių slopinančių ir atsikosėjimą skatinančių
15 priemonių tarpe gali būti efedrino hidrochloridas,
metilefedrino hidrochloridas, noskapino hidrochloridas,
kodeino fosfatas, dihidrokodeino fosfatas, aloklomido
hidrochloridas, klofedanalo hidrochloridas, pikoperi-
damino hidrochloridas, salbutanolo sulfatas, kloperas-
20 tinas, protoksilolo hidrochloridas, izoprotenolo
hidrochloridas, terobutalino sulfatas ir t.t.
Raminančiais preparatais gali būti chlorpromazino
hidrochloridas, prochlorperazinas, trifloroperazinas,
atropino sulfatas, metilskopolamino bromidas ir t.t.
25 Miorelaksantai gali būti piridinolo metansulfatas,
tobukurarino chloridas, pankuronio bromidas ir t.t.

Antiepilepsiniai vaistai apima natrio fenitoiną,
etosoksimidą, natrio acetazosolamidą, chlordiazepoksido
30 hidrochloridą ir t.t. Priešopiniai preparatai apima
metoproklamidą, gistiolino hidrochloridą ir t.t. Anti-
depresantai apima imipraminą, klomipraminą, noksipti-
liną, fenelzino sulfatą ir t.t. Antialerginiai
preparatai apima difenhidramino hidrochloridą, chlor-
35 fenilamino maleatą, tripelenamino hidrochloridą,
metolilazino hidrochloridą, klemizolo hidrochloridą,
difenilpiralino hidrochloridą, metoksifenamino

- hidrochloridą ir t.t. Širdies veiklą stimuliuojantys preparatai apima trans- π -oksokamforą, teofilolą, aminofiliną, etilefrino hidrochloridą ir t.t. Antiaritminiai preparatai apima propranololo hidrochloridą, 5 alprenololo hidrochloridą, bufetololo hidrochloridą, oksprenololo hidrochloridą ir t.t. Kraujagysles plečiantys preparatai apima oksifedrino hidrochloridą, diltiazemo hidrochloridą, tolazolino hidrochloridą, heksobendiną, bametano sulfatą ir t.t. Hipotenzyvniai 10 diuretiniai preparatai apima heksametonio bromidą, pentolinį, mekamilamino hidrochloridą, ekarazino hidrochloridą, klonidino hidrochloridą ir t.t. Antidiabetiniai preparatai apima natrio glimidiną, glipizidą, fenformino hidrochloridą, buformino hidrochloridą, 15 metforminą ir t.t. Antikoaguliantai apima natrio hepariną, natrio citratą ir t.t. Hemostaziniai preparatai apima tromboplastiną, trombiną, menadiono natrio sulfatą, acetomenaftoną, ϵ -aminokaproninę rūgštį, traneksaminę rūgštį, karbazochromo natrio 20 sulfatą, adrenochromo monoaminogvadinino metansulfonatą ir t.t. Prieštuberkulioziniai preparatai apima izoniazidą, etambutolą, natrio para-aminosalicilatą ir t.t. Hormonai apima prednizolono sukcinatą, prednizolono natrio fosfatą, deksametazono natrio 25 sulfatą, betametazono natrio fosfatą, heksestrolo acetatą, metimazolą ir t.t. Antinarkotiniai preparatai apima levalorfano tertratą, nalorfiną, hidrochloridą, naloksazono hidrochloridą ir t.t.
- 30 Kaulų irimo inhibitoriai apima (sieros turintį alkilą)-alinometilen-bisfosforinę rūgštį ir t.t. Medžiagos, inhibuojančios angiogenezę, apima angiostatinių steroidą (Sci., 221, 719 (1983)), fumagiliną (pavyzdžiui, EP-A-325119 ir kt.), fumagilolo darinius (pavyzdžiui, EP-A-35 357061, EP-A-359036, EP-A-3866687, EP-A-415294 ir kt.) ir t.t.

Nurodyto, vandenyje tirpstančio, vaisto kiekis priklauso nuo vaisto rūšies, laukiamo farmakologinio poveikio ir jo trukmės ir t.t., bet jo koncentracija vidinėje vandeninėje emulsijos vandens alyvoje fazėje
 5 mikrokapsuliuojant vandens džiovinimo metodu parenkama ribose nuo maždaug 0,001 svorio % iki maždaug 90 svorio %, geriau, nuo 0,01 svorio % iki 80 svorio %.

Prailginto veikimo preparatą pagal šią išradimą, iš
 10 esmės, galima gauti naudojant žinomą gavimo technologiją (žiūrėti, pavyzdžiui, JAV patentą Nr. 4652441). Žinomas gavimo būdas apima vandens aliejuje (v/a) emulsijos paruošimą, naudojant vandeninį tirpstančio vaisto tirpalą, kuriame į vidinę vandens fazę nebūtinai
 15 įdedama medžiagos, išsaugojančios vaistą, pavyzdžiui, želatinos, albumino, pektino arba agaro ir prailginto veikimo, pagal šią išradimą, preparato tirpalą, kaip aliejinę fazę, nurodytos emulsijos v/a dispergavimą vandeninėje terpėje gaunant emulsiją v/a/v, kurią po to
 20 džiovina vandenyje, gaunant ilgai išsiskiriančias mikrokapsules, turinčias nurodytą vandenyje tirpstantį vaistą.

Panašias mikrokapsules taip pat galima gauti emulsiją
 25 v/a džiovinant išpurškimo būdu.

Prailginto veikimo preparatus, greta mikrokapsulių, taip pat galima gauti lydant norimos dispersijos biologiškai suyranti mišinį ir formuojant lydinį į
 30 rutuliukus, strypelius, adatas ir kitas formas.

Šiame išradime aprašytų mikrokapsulių paskyrimo dozės apima injekcijas, implantaciją ir priemones, patenkančias per tiesiosios žarnos ir gimdos gleivinę.

35 Anksčiau aprašytu būdu gautas mikrokapsules, esant reikalui, nežymiai susmulkinus išsijoja, kad būtų

- pašalintos nedidelės mikrokapsulės. Vidutinis mikrokapsulės dydis yra ribose nuo maždaug 0,5 iki 1000 μm , pageidautina ir geriau, ribose nuo maždaug 2 iki 500 μm . Tais atvejais, kada pagamintas mikrokapsules
- 5 naudoja injekcijoms, mikrokapsulių dydis suspensijoje turi būti pakankamas, kad patenkintų dispergavimo ir išvirkštimo reikalavimus, pavyzdžiui, pageidautina ribose maždaug nuo 2 iki 100 μm .
- 10 Mikrokapsulės, gautos naudojant šį išradimą, turi daug privalumų. Pavyzdžiui, jos praktiškai neagreguoja arba nesulimpa tarpusavyje jas gaminant. Praktiškai galima gauti mikrokapsules sferos formos ir turinčias bet koki dydį. Tirpiklio pašalinimą iš aliejinės fazės galima
- 15 nesunkiai kontroliuoti, tuo pačiu galima kontroliuoti mikrokapsulių paviršiaus struktūrą, kuri yra lemiamas veiksnys vaisto išsiskyrimo greičiui (apima, pavyzdžiui, porų kiekį ir dydį, kurios turi tarnauti pagrindiniais vaisto išsiskyrimo kanalais).
- 20 Šio išradimo būdu gautas mikrokapsules galima paprastai paskirti injekcijų ir implantantų pavidale į raumenis, po oda arba į organą, sąnario ertmę arba į patologinio pokyčio vietą, pavyzdžiui, į auglį. Jas taip pat galima
- 25 skirti įvairiomis dozėmis ir, tokiu būdu, galima panaudoti kaip medžiagą panašioms dozėms paruošti.
- Pavyzdžiui, gauti mikrokapsules injekcijoms pagal šį išradimą, mikrokapsules pagal šį išradimą disperguoja vandens aplinkoje kartu su disperguojančia priemone
- 30 (pavyzdžiui, Tween 80, HCO-60, karboksimetilceliulioze, natrio aglinatu ir t.t.), apsaugine priemone (pavyzdžiui, metilparabenu, propilparabenu ir t.t.), izotonine priemone (pavyzdžiui, natrio chloridu,
- 35 manitu, sorbitu, gliukoze ir t.t.) arba suspenduoja vandens terpėje kartu su aliejumi, pavyzdžiui, sezamo arba kukurūzų aliejumi. Panašią suspensiją arba

dispersiją perkelia į praktiškai paruoštą prailginto veikimo preparatą, skirtą injekcijoms.

Be to, aukščiau aprašytą injekcijoms skirtą mikrokapsuliuotą prailginto veikimo preparatą galima paversti stabilesniu injekcijoms skirtu prailginto veikimo preparatu, įdedant papildomo užpildo (pavyzdžiui, manito, sorbito, laktozės, gliukozės ir t.t.), pakartotinai disperguojant gautą mišinį ir sukietinant džiovinimu užšaldant arba džiovinimu išpurškiant, kartu pridėjus injekcijoms skirto distiliuoto vandens arba tam tikrą kiekį tinkamo disperguojančio preparato.

Prailginto veikimo preparato dozė, pagal šį išradimą, gali kisti priklausomai nuo rūšies ir kiekio vandenyje tirpstančio vaisto, kuris yra aktyvus komponentas, dozavimo, vaisto išsiskyrimo trukmės, gyvūno-recipientų (pavyzdžiui, šiltakraujų gyvūnų, tokių kaip pelė, žiurkė, triušis, avis, kiaulė, karvė, arklys, žmogus) ir paskyrimo tikslo, bet turi būti nurodytos aktyvaus komponento efektyvios dozės ribos. Pavyzdžiui, vienkartinę mikrokapsulių dozę nurodytam gyvūnui galima adekvačiai parinkti maždaug nuo 0,1 mg iki 100 mg/kg kūno svorio.

Toliau pateikti palyginimo ir darbo parametrai skirti tam, kad pailiustruotų šį išradimą išsamiau.

1 Palyginimo pavyzdys

Į 1000 ml talpos keturgurklę kolbą, turinčią azoto tiekimo vamzdelį ir šaldytuvo vamzdelį, patalpino 247,7 g 90 % vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo, 95,1 g glikolio rūgšties ir 130,1 g D,L-2-hidroksisviesto rūgšties ir pakrautą žaliavą šildė azoto dujų sraute esant 90⁰ temperatūrai ir 400 mm Hg slėgiui iki ~150⁰ ir 30 mm Hg slėgiui 5 valandas tam, kad pašalintų vandenį

kaip distiliatą. Reakcijos mišinį vėliau šildė sumažinus slėgį, esant 150-175⁰ ir 5-7 mm Hg 72 valandas, o, baigiantis šiam laikui, mišinį atšaldė ir gavo gintarinės spalvos pieno rūgšties, glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimerą.

Gautą kopolimerą ištirpino 1000-yje ml dichlormetano ir tirpalą maišant išpylė į šiltą vandenį, kurio temperatūra buvo 60⁰. Tešlines polimero nuosėdas surinko ir džiovino vakuume, esant 30⁰.

Gauto pieno rūgšties, glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimero maksimali molekulinė masė, nustatyta gelio skvarbios chromatografijos būdu, buvo 12000.

2 Palyginimo pavyzdys

0,25 ml distiliuoto vandens ištirpino 350 mg TIH (tiritropiną išskiriantį hormoną), po to pridėjo 4,65 g pieno rūgšties, glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimero, gauto 1 Palyginimo pavyzdyje, kaip tirpalą, ištirpintą 5 ml dichlormetano. Mišinį maišė nedideliame homogenizatoriuje 60 sek., kol gavo v/a emulsiją. Gautą emulsiją atšaldė iki 18⁰ ir išpylė į 1250 ml polivinilo spirito 0,15 % vandeninio tirpalo, prieš tai pašildyto iki 19⁰ ir, kad gautą emulsiją v/a/v, mišinį apdorojo turbininiame homogenizatoriuje. Po to, kad išgarintų dichlormetaną ir kad sukietėtų vidinė emulsija v/a, emulsiją v/a/v maišė kambario temperatūroje, o sukietėjusią emulsiją surinko centrifuguojant tam, kad išplautų nesurištą vaistą ir pan. Surinktas mikrokapsules džiovino šaldant ir gavo miltelius. Aukščiau aprašytų mikrokapsulių išsiskyrimas *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant temperatūrai 37⁰, bandymo rezultatas pateiktas 1 Lentelėje.

3 Palyginimo pavyzdys

0,8 ml distiliuoto vandens ištirpino 450 mg leupro-
5 pelino acetato (TAP-144) ir 40 mg želatino ir tirpalą
iptylė į 4,5 g pieno rūgšties, glikolio rūgšties ir 2-
hidroksisviesto rūgšties kopolimero, gauto 1 Palyginimo
pavyzdyje, ištirpinto 5-se ml dichlormetano, tirpalą.
Mišinį apdorojo nedideliame homogenizatoriuje 60 sek.
10 ir gavo emulsiją v/a. Gautą emulsiją atšaldė iki 18⁰ ir
išpylė į 1200 ml polivinilo spirito (PVS) 0,15 %
vandeninį tirpalą, prieš tai pašildytą iki 20⁰, ir
mišinį apdorojo turbininiame homogenizatoriuje, kol
gavo emulsiją v/a/v. Po to, kad išgarintų dichlormetaną
15 ir kad sukietėtų vidinė emulsija v/a, emulsiją v/a/v
maišė kambario temperatūroje, o po to centrifugavo.
Gautą medžiagą po to pakartotinai dispergavo
distiliuotame vandenyje ir vėl centrifugavo tam, kad
išplautų nesurištus vaistus ir pan.

20

Tokiu būdu gautas mikrokapsules džiovino šaldant, kol
gavo miltelius. Aukščiau aprašytų mikrokapsulių išsis-
kyrimo *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant
37⁰ temperatūrai, rezultatai pateikti 2 Lentelėje.

25

4 Palyginimo pavyzdys

Į 1000 ml talpos keturgurklę kolbą, turinčią azoto
tiekimo ir atšaldymo priemones, įdėjo 247,7 g D,L-pieno
30 rūgšties 90 % vandeninio tirpalo ir 190,2 g glikolio
rūgšties ir įdedamą žaliavą šildė azoto dujų srautu
sumažinus slėgį, esant 90⁰/500 mm Hg iki 150⁰/130 mm Hg
5 valandas, be to, vanduo visą laiką buvo garinamas
distiliuojant. Po to reakcijos mišinį šildė esant
35 sumažintam slėgiui 5-7 mm Hg, 150⁰-180⁰ 28 valandų
laikotarpyje, po to mišinį šaldė iki gavo gintarinės
spalvos pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimerą.

Tokiu būdu gautą kopolimerą ištirpino 1000 ml dichlormetano ir tirpalą maišant įpylė į šiltą vandenį, kurio temperatūra buvo 60°. Gautas sunkias tešlines kopolimero nuosėdas surinko ir džiovino vakuumė, esant 30°.

Gauto pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimero maksimali molekulinė masė, nustatyta GSCh būdu, buvo 12000.

5 Palyginimo pavyzdys

0,8 ml distiliuoto vandens ištirpino 450 ml leupropelino acetato (TAP-144) ir 40 g želatinos ir šį tirpalą įpylė į kitą tirpalą, gautą ištirpinus 4,5 g mišinio pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimero, paimto iš 4 Palyginimo pavyzdžio, ir polipieno rūgšties, iš 1 Kontrolinio pavyzdžio, paimtų santykiu 1:1 5-se ml dichlormetano, mišinį, kad būtų gauta emulsija v/a, homogenizavo nedideliame homogenizatoriuje 60 s. Gauta emulsija skyrėsi į du sluoksnius. Ją šaldė iki 18° ir įpylė į 1200 ml polivinilo spirito 0,15 % vandeninį tirpalą, prieš tai pašildytą iki 20°. Kad gautą emulsiją v/a/v, mišinį homogenizavo turbininiame homogenizatoriuje. Po to, kadangi šią emulsiją v/a/v maišė kambario temperatūroje, dihlormetanas garavo, o vidinė emulsija v/a kietėjo, o sukietėjusią ją surinko centrifuguojant surinktą emulsiją pakartotinai dispergavo distiliuotame vandenyje ir dar kartą centrifugavo tam, kad išplautų nesurištą vaistą ir pan.

Kad gautų miltelius, surinktas mikrokapsules liofilizavo. Mikrokapsulių išsiskyrimo *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant temperatūrai 37°, bandymo rezultatas pateiktas 2 Lentelėje.

1 Kontrolinis pavyzdys

Į 1000 ml talpos keturių kaklelių kolbą, turinčią azoto
 5 tiekimo ir šaldymo vamzdelius, įpylė 495,4 g D,L-pieno
 rūgšties 90 % vandeninio tirpalo ir įpiltą žaliavą
 šildė, esant sumažintam slėgiui, azoto dujų srautu,
 temperatūroje $90^{\circ}/400$ mm Hg $\sim 150^{\circ}/30$ mm Hg 5 valandas,
 kad būtų pašalintas vanduo kaip distiliatas. Po to
 10 reakcijos mišinį šildė sumažinus slėgį iki 5-7 mm Hg /
 $150^{\circ}-175^{\circ}$ 65 valandas, o po to atšaldė, kol gavo
 gintarinės spalvos polipieno rūgštį.

Gautą polimerą ištirpino 1000 ml dichlormetano ir įpylė
 15 maišant į šiltą vandenį, kurio temperatūra buvo 60° .
 Tešlines polimero nuosėdas surinko ir džiovino vakuume
 esant 30° .

Gautos polipieno rūgšties maksimali molekulinė masė,
 20 nustatyta GSCh būdu, sudarė 16000.

2 Kontrolinis pavyzdys

Į 1000 ml talpos keturgurklę kolbą, turinčią azoto
 25 tiekimo ir šaldytuvo vamzdelius, įpylė 190,2 g glikolio
 rūgšties ir 260,2 g D,L-hidroksisviesto rūgšties ir
 įpiltą žaliavą šildė, sumažinus slėgį, azoto dujų
 sraute $90^{\circ}/400$ mm Hg $\sim 150^{\circ}/30$ mm Hg 5 valandas, kad būtų
 pašalintas vanduo kaip distiliatas. Po to reakcijos
 30 mišinį šildė sumažinus slėgį iki 5-7 mm Hg/ $150^{\circ}-175^{\circ}$ 72
 valandas, o po to šaldė, kol susidarė gintarinės
 spalvos glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties
 kopolimeras.

35 Gautą kopolimerą ištirpino 1000 ml dichlormetano ir
 maišant pylė į šiltą vandenį, kurio temperatūra buvo

60°. Tešlines kopolimero nuosėdas surinko ir džiovino vakuume esant 30°.

- 5 Gauto glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimero maksimali molekulinė masė, nustatyta GSCh būdu, sudarė 10000.

3 Kontrolinis pavyzdys

- 10 Į 1000 ml talpos keturių kaklelių kolbą, turinčią azoto tiekimo ir šaldytuvo vamzdelius, įpylė 300 g D,L-pieno rūgšties 90 % vandeninio tirpalo ir 100 g 90 % L-pieno rūgšties ir supiltą žaliavą šildė azoto dujų srautu sumažinus slėgį 100°/500 mm Hg iki 150°/30 mm Hg 4
- 15 valandas, be to, pastoviai šalino vandenį. Reakcijos mišinį šildė sumažinus slėgį 5-7 mm Hg/150-180° 24 valandas, po to tą mišinį šaldė, kol gavo gintarinės spalvos pieno rūgšties polimerą.
- 20 Gautą polimerą ištirpino 1000 ml dichlormetano ir maišant tirpalą supylė į šiltą vandenį, kurio temperatūra buvo 60°. Tešlines polimero nuosėdas surinko ir džiovino vakuume 30° temperatūroje.
- 25 Gauto pieno rūgšties polimero maksimali molekulinė masė, nustatyta GSCh būdu, buvo 7000.

4 Kontrolinis pavyzdys

- 30 Į 1000 ml talpos keturgurklę kolbą, turinčią azoto tiekimo ir šaldytuvo vamzdelius, įpylė 145,8 g D,L-2-hidroksisviesto rūgšties ir 177,7 g glikolio rūgšties ir įpiltą žaliavą šildė azoto dujų srautu sumažinus slėgį, esant 100°/500 mm Hg iki 150°/30 mm Hg 3,5
- 35 valandos, tuo tarpu vandenį visą laiką distiliavo. Po to reakcijos mišinį šildė sumažinus slėgį iki 5-7 mm Hg /150-180° 27 valandas, o po to atšaldė, gavo gintarinės

spalvos glikolio rūgštis ir 2-hidroksisviesto rūgštis kopolimerą.

5 Šį kopolimerą ištirpino 1000 ml dichlormetano ir mišinį supylė į šiltą vandenį, kurio temperatūra buvo 60°. Gautas tešlines polimero nuosėdas surinko ir džiovino vakuume 25° temperatūroje.

10 Glikolio rūgštis ir 2-hidroksisviesto rūgštis kopolimero maksimali molekulinė masė, nustatyta GSCh būdu, sudarė 14000.

1 Pavyzdys

15 Naudojant polipieno rūgštis, gautos 1 Kontroliniame pavyzdyje, ir glikolio rūgštis ir 2-hidroksisviesto rūgštis kopolimero, gauto 1 Kontroliniame pavyzdyje, mišinį, esant svorių santykiui 3:1, vadovavosi 2 Palyginimo pavyzdžio mikrokapsulių gavimo metodika.

20 Aukščiau minėtų mikrokapsulių išsiskyrimo *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant temperatūrai 37°, bandymo rezultatai pateikti 1 Lentelėje.

2 Pavyzdys

25 Naudojant polipieno rūgštis, gautos 1 Kontroliniame pavyzdyje, ir glikolio rūgštis ir 2-hidroksisviesto rūgštis kopolimerą, gautą 2 Kontroliniame pavyzdyje, mišinį, esant svorių santykiui 1:1. mikrokapsules

30 gamino pasinaudojant 2 Palyginimo pavyzdžio metodika. Aukščiau minėtų mikrokapsulių išsiskyrimo *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant temperatūrai 37°, bandymo rezultatas pateiktas 1 Lentelėje.

3 Pavyzdys

Naudojant polipieno rūgštis, gautos 1 Kontroliniame pavyzdyje, ir glikolio rūgštis ir 2-hidroksisviesto rūgštis kopolimero, gauto 2 Kontroliniame pavyzdyje, mišinį, esant svorių santykiui 1:3, mikrokapsules gavo naudodami 2 Palyginimo pavyzdyje nurodytą metodiką. Gautų mikrokapsulių išsiskyrimui *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant 37⁰, bandymo rezultatas pateiktas 1 Lentelėje.

1 Lentelė

Procentinė TIH liekana, (%)^{a)}

	Viena diena	Viena savaitė	Dvi savaitės	Trys savaitės	Keturios savaitės	Penkios savaitės	Šešios savaitės
2 Palyginimo pavyzdys	95,1	79,8	50,1	2,9			
1 Pavyzdys	97,0	86,8	70,2	52,1	34,8	16,2	0,7
2 Pavyzdys	95,7	76,8	52,0	24,3	3,1		
3 Pavyzdys	93,3	62,0	21,7	0,1			

a) 1/30 M fosfatinis buferis, pH 7,0, 37⁰C

Iš 1 Lentelės duomenų matyti, kad išsiskyrimo laiką galima prailginti iki 6, 4 ir 3 savaičių, atitinkamai, keičiant sumaišomų polipieno rūgštis (A) ir glikolio rūgštis ir 2-hidroksisviesto rūgštis kopolimero (B) sudėties santykį. Be to, tuo tarpu, kai 2 Palyginimo pavyzdžio mikrokapsulės negali išskirti vaisto pastoviu greičiu, tai visos mikrokapsulės pagal šį išradimą gali, iš esmės, išskirti vaistą pastoviu greičiu.

4 Pavyzdys

Naudodami polipieno rūgšties, gautos 1 Kontroliniame pavyzdyje, ir glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimero, gauto 2 Kontroliniame pavyzdyje, mišini, esant svorių santykiui 3:1, mikrokapsulių gamybai naudojo 3 Palyginimo pavyzdyje naudotą metodiką. Gautų mikrokapsulių išsiskyrimo *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant 37⁰, bandymo rezultatas pateiktas 2 Lentelėje.

5 Pavyzdys

Naudojant polipieno rūgšties, gautos 1 Kontroliniame pavyzdyje, ir glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimero, gauto Kontroliniame Pavyzdyje 2, mišini, esant svorių santykiui 1:1, mikrokapsulių gavimui naudojo 3 Palyginimo pavyzdyje naudotą metodiką. Gautų mikrokapsulių išsiskyrimui *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant 37⁰C, bandymo rezultatas pateiktas 2 Lentelėje.

6 Pavyzdys

Naudojant polipieno rūgšties, gautos 1 Kontroliniame pavyzdyje, ir glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimero, gauto 2 Kontroliniame pavyzdyje, mišini, esant svorių santykiui 1:3, mikrokapsulių gavimui naudojo 3 Palyginimo pavyzdyje naudotą metodiką. Gautų mikrokapsulių išsiskyrimo *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant 37⁰, bandymo rezultatas pateiktas 2 Lentelėje.

2 LentelėProcentinė TAP-144 liekana, (%)^{a)}

	Viena diena	Viena savai- tė	Dvi savai- tės	Trys savai- tės	Ketu- rios savai- tės	Pen- kios savai- tės	Še- šios savai- tės
3 Palyginimo pavyzdys	93,8	76,2	57,1	19,5	0,1		
5 Palyginimo pavyzdys	50,7	41,7	23,8	11,7	5,4	3,4	
4 Pavyzdys	97,2	88,1	72,3	56,1	38,4	23,7	6,0
5 Pavyzdys	96,1	77,8	56,0	36,8	15,0	0,1	
6 Pavyzdys	94,1	60,6	24,3	0,1			

5

a) 1/30 M fosfatinis buferis, pH 7,0, 37°C.

Iš 2 Lentelės duomenų matyti, kad išsiskyrimo laikas gali būti padarytas reikiamos trukmės, keičiant sumaišomų polipieno rūgšties (A) ir glikolio rūgšties ir 2-hidroksisviesto rūgšties kopolimero (B) svorių santykį. Tuo metu, kai vaisto išsiskyrimo greitis iš mikrokapsulių, gautų 3 Palyginimo pavyzdyje, nebuvo pastovus, tai visos šio išradimo mikrokapsulės gali išskirti vaistą, iš esmės, pastoviu greičiu visą išsiskyrimo laiką. Kaip parodyta Palyginimo Pavyzdyje 5, maišant polipieno rūgštį (A) ir pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimerą (B), šio išradimo efekto nebuvo pasiekta.

20

7 Pavyzdys

400 mg leuropleno acetato (TAP-144) ištirpino 0,4 ml distiliuoto vandens ir šį tirpalą įpylė į kitą tirpalą,

gautą 5 ml dichlormetano ištirpinus 4,0 g 3 Kontrolinio Pavyzdžio polipieno rūgštis ir Kontrolinio Pavyzdžio 4 glikolio rūgštis ir 2-hidroksisviesto rūgštis kopolimero mišinio, paimto santykiu 1:1. Kad būtų gauta vandens aliejuje (v/a) emulsija, mišinį homogenizavo nedideliame homogenizatoriuje. Gautą emulsiją atvėsino iki 18⁰ ir supylė į 1000 ml polivinilo spirito (PVS) 0,1 % vandeninį tirpalą, prieš tai pašildytą iki 20⁰. Gautą mišinį homogenizavo turbininiame homogenizatoriuje ir gavo v/a/v emulsiją. Po to, tą emulsiją maišant kambario temperatūroje, dichlormetaną išgarino, vidinė emulsija v/a sukietėjo, sukietėjusią emulsiją surinko centrifuguojant. Po to surinktą emulsiją pakartotinai dispergavo distiliuotame vandenyje ir dar kartą centrifugavo, kad būtų išplauti nesurišti vaistai ir t.t.

Surinktas mikrokapsules liofilizavo ir gavo miltelius. Mikrokapsulių išsiskyrimo *in vitro* fosfatiname buferyje (pH 7,0), esant temperatūrai 37⁰, bandymo rezultatas pateiktas 3 Lentelėje.

3 Lentelė

Procentinė TAP-144 liekana, (%) ^{a)}

	Viena diena	Viena savaitė	Dvi savaitės	Trys savaitės	Keturios savai- tės	Penkios savai- tės
Pavyzdys 7	91,9	60,1	29,1	9,3	1,8	0,2

a) 1/30 M fosfatinis buferis, pH 7,0, 37⁰

Gaminant ilgo išsiskyrimo terapinę sistemą, panaudojant ilgo išsiskyrimo farmacinį pagrindą, į kurio sudėtį įeina polipieno rūgštis ir glikolio rūgštis kopolimeras, aprašytas šiame išradime, šio terapinės

sistemos vaisto išsiskyrimo trukmę galima lengvai reguliuoti keičiant mišinio sudėtį. Be to, vaistas išsiskiria pastoviu greičiu, kartu nebūna žymesnio išsiskyrimo greičio pradinėje išsiskyrimo stadijoje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Prailginto veikimo farmacinis preparatas, turintis
vandenyje tirpstantį vaistą, pasiskirsčiusį biologiškai
5 suirstančiame polimere, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad biologiškai suirstančiu polimeru yra mišinys

(A) polipieno rūgšties ir

10 (B) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės
rūgšties kopolimero formulės



kurioje R yra alkilo grupė, turinti nuo 2 iki 8 anglies
20 atomų, be to, (A) ir (B) svorių santykis yra nuo 10/90
iki 90/10.

2. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad polipieno rūgštis yra D-pieno rūgšties
25 ir L-pieno rūgšties polimeras, o D- ir L-pieno rūgšties
molinis santykis yra nuo 45/55 iki 25/75.

3. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad polipieno rūgštis turi maksimalų
30 molekuli-nės masės dydį nuo 5000 iki 30000, nustatytą
gelio skvarbios chromatografijos būdu.

4. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad hidroksikarboksilinė rūgštis yra
35 atstovas, parinktas iš grupės, sudarytos iš 2-
hidroksisviesto rūgšties, 2-hidroksivalerijono rūgš-
ties, 2-hidroksi-3-metilsviesto rūgšties, 2-hidroksi-

kaprono rūgštis, 2-hidroksiizokaprono rūgštis ir 2-hidroksikaprilo rūgštis.

5. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
5 t i s tuo, kad kopolimeru yra kopolimeras, kuriame
glikolio rūgštis kiekis yra nuo 40 molinių % iki 70
molinių % ribose, o minėtos hidroksikarboksilinės
rūgštis kiekis yra atitinkamai nuo 60 molinių % iki 30
molinių % ribose.

10

6. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad kopolimeras turi maksimalią molekulinę
masę nuo 5000 iki 20000, nustatytą gelio skvarbios
chromatografijos būdu.

15

7. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad vandenyje tirpstantis vaistas yra
fiziologiškai aktyvus polipeptidas.

20

8. Preparatas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad fiziologiškai aktyvus polipeptidas yra
(Pyr)Glu-His-Trp-Ser-Trp-D-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ arba jo
acetatas.

25

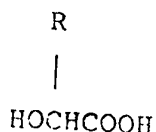
9. Polimerinė kompozicija, naudojama prailginto veikimo
farmaciniuose preparatuose, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad ją sudaro

(A) polipieno rūgštis ir

30

(B) glikolio rūgštis ir hidroksikarboksilinės
rūgštis kopolimeras formulės

35



kurioje R yra alkilo grupė, turinti nuo 2 iki 8 anglies atomų, o (A) ir (B) svorių santykis yra nuo 10/90 iki 90/10 ribose.

- 5 10. Prailginto veikimo polimerinės kompozicijos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sumaišo

(A) polipieno rūgštį ir

- 10 (B) glikolio rūgštis ir hidroksikarboksilinės rūgštis kopolimerą formulės



- 20 kurioje R yra alkilo grupė, turinti nuo 2 iki 8 anglies atomų, esant (A) ir (B) svorių santykiui nuo 10/90 iki 90/10 ribose.