

(11) Patent numeris: **3278**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 9/50,**
A61K 9/52,
A61K 31/185,
A61K 37/02

(21) Paraiškos numeris: **IP441**

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

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

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

(60) SU duomenys: **SU 4894792, 1991 02 12**

(31,32,33) Prioritetas: **2-033133, 1990 02 13, JP**

(72) Išradėjas:
Hiroaki Okada, JP
Yayoi Inoue, JP
Yasuaki Ogawa, JP

(73) Patent 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:
Mikrokapsulės ir jų gamybos būdas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas mikrokapsulės, skirtos fiziologiškai aktyvaus polipeptido išsiskyrimui nulinėje eilėje, trunkančiame mažiausiai 2 mėnesių laikotarpyje, ir jos gamybos būdai, gaunant vandens aliejuje emulsiją, turinčią vidinę vandens fazę, kurioje yra apytikriai 20-70 svorio % minėto polipeptido, ir aliejaus fazę, kurioje yra vidutinės molekulinės masės nuo 7,000 iki 30,000 pieno rūgšties / glikolio rūgšties kopolimero santykiu nuo 80/10 iki 100/0, ir po to minėtą vandens aliejuje emulsiją mikrokapsuliuojant.

Išradimas skirtas mikrokapsulėms, skirtoms ilgai truncančiam fiziologiškai veiklaus peptido išsiskyrimui ir jų gamybos būdui.

5 Preparatams, kurie skiriami ilgam naudojimo periodui, buvo siūlomos įvairios dozavimo formos. Jų tarpe skelbta neatlikus ekspertizės paraiška Toku-kai Shd 57-118 512 ir jai analogiška EP-A-O 052 510, atskleidžiančios mikrokapsulių gamybą faziniu atskyrimo
10 būdu panaudojant koacervacijos agentą, tokį kaip mineralinė alyva arba augalinis aliejus. Paraiškos Toku-kai Shd 60-100 516 (atitinkami JAV patentai 4 652 441 ir 4 711 782), 62-201 816 (atitinkanti EP-A-O 190 833) ir 63-41 416 atskleidžia mikrokapsulių gamybos
15 džiovinant vandenyje būdus. Minėtais būdais gaminant mikrokapsules, vaistus galima patalpinti į jas su mažesniu pradiniu išsiskyrimu.

Paskiriant vaistus mikrokapsulių pavidale, mikrokapsulėms keliami reikalavimai didele dalimi priklauso nuo
20 jų tarpusavio ryšio su gyvo organizmo funkcijomis, ir tuos reikalavimus galima suskirstyti į keletą fazių. Kadangi tai susiję su medicina, reikalingos mikrokapsulės, kurios galėtų patenkinti tuos įvairius
25 reikalavimus kaip galima geriau.

Yra žinoma daug šaltinių, kur mikrokapsulės pagaminamos su vandenyje tirpstančiais vaistais, panaudojant biosuskyrantį polimerą. Vienok, panaudojant vandenyje
30 tirpstantį vaistą, ypač fiziologiškai aktyvų peptidą su palyginti didele molekuline mase, tokiu būdu į polimerą patalpinto vaisto difuzija yra maža ir todėl vaistas neišsiskiria pradinėje stadijoje tol, kol neprasideda polimero susiskaidymas arba impregnavimasis ir atvirkščiai,
35 priklausomai nuo gamybos būdo, sunku išvengti didelio vaisto išsiskyrimo pradinėje stadijoje, tuo būdu, naudojant kapsules kaip vaistą, dažnai kyla

praktinio pobūdžio sunkumų. Atskirai imant, esant ilgam farmacinių kompozicijų išsiskyrimo periodui, pastovus labai tikslus vaisto išsiskyrimas yra svarbus reikalavimas, vienok mikrokapsulės, kurios patenkintų šiuos reikalavimus, iki šiol nebuvo žinomos.

Ivertinant aukščiau minėtas aplinkybes, kad sukurtų farmacines kompozicijas, tinkamas ilgai trunkančiam fiziologiškai aktyvaus peptido išsiskyrimui ilgame laikotarpyje, išradėjai atliko išsamius tyrimus. Rezultate to, buvo, išaiškinta, kad, naudojant pasirinktą polipieno rūgštį su ribota molekuline mase arba pieno rūgštį - glikolio rūgštį (100/0 iki 80/20), gaunamos mikrokapsulės, turinčios gerą ilgai trunkantį išsiskyrimą ilgame laikotarpyje. Tolimesni tyrimo darbai šioje srityje buvo apvainikuoti šio išradimo sukūrimu.

Pagrindinis šio išradimo tikslas - sukurti mikrokapsulę, praktiškai skirtą nuliniam fiziologiškai aktyvaus polipeptido išsiskyrimui mažiausiai dviejų mėnesių laikotarpyje, kuri gaminama gaunant emulsiją vanduo-aliejus, turinčią vidinę vandens fazę su apytikriai 20-70 svorio% minėto polipeptido, ir aliejaus fazę, turinčią kopolimerą arba homopolimerą malekulinės masės nuo 7 000 iki 30 000, esant kompozicijoje pieno rūgštis/glikolinė rūgštis 80/10 - 100/0, santykiui, ir po to sekančiu minėtos emulsijos vandens-aliejuje mikrokapsuliavimu.

Pagal šį išradimą gaunamos mikrokapsulės, skirtos fiziologiškai aktyvaus polipeptido nuliniam išsiskyrimui mažiausiai dviejų mėnesių laikotarpyje.

Fiziologiškai aktyvūs peptidai, naudojami šiame išradime, yra peptidai, susidedantys iš dviejų arba keleto aminorūgščių grupių ir turintys molekulinę masę nuo 200 iki 100 000.

Minėtų peptidų pavyzdžiai apima hormoną, išlaisvinantį liuteinizuojantį hormoną (LH - liuteinizuojantis hormonas) ir jo analogus, pavyzdžiui, medžiagas su aktyvumu, panašiu kaip LH - liuteinizuojančio hormono (remiantis JAV patentais 3853837, 4008209, 3972859 ir 4234571, Didžiosios Britanijos patentu 1423083, Proceedings of the National Academy of the USA, vol. 78, pp. 6509-6512(1981) ir LH-liuteinizuojančio hormono antagonistus (remiantis JAV patentais 4086219, 4124577, 4253997 ir 4317815). Toliau galima paminėti prolaktiną, adrenokortikotropinį hormoną (AKTH), melanocitostimuliuojantį hormoną (MSH), hormoną, išlaisvinantį tireotropiną, (TRH), jų druskas ir darinius (žiūrėti paraiškas Toku-kai Sho 50-121273, 51-116455), tireostimuliuojantį hormoną (TSH), liuteinizuojantį hormoną (LH), folikulostimuliuojantį hormoną (FSH), vazopresiną, vazopresino darinius, kalcitoniną, paraskydinės liaukos hormoną (PSLH) ir jo darinius (žiūrėti Toku-kai Sho 62-28799), gliukagoną, gastriną, vazopresiną, vazopresino darinius, lipokortiną, vazokortiną, arterinį šlapumo natrij varantį peptidą (ANP), endotelitą, sekretiną, pankreoziminą, cholecistokiną, angiotenziną, žmogaus placentos laktogeną, žmogaus chorioninį gonadotropiną (ŽChGT), enkefaliną, enkefalino darinius (žiūrėti JAV patentą 4382923, EP paraišką 31567), endorfiną, kiotorfiną, insuliną, somatostatiną, somatostatino darinius (žiūrėti JAV patentus 4087390, 4093574, 4100117 ir 4253998), augimo hormonus, įvairių ląstelių proliferacijos diferencijavimo faktorius (pvz., i insuliną panašų epidermio augimo faktorių (EAF), fibroblastų augimo faktorių (FAF) iš trombocitų gautą augimo faktorių (TAF), nervų audinio augimo faktorių (NAF), transformuoto augimo faktorių (TAF), kaulinį-morfogeninį faktorių (KMF), vaskuliarizacijos faktorių, vaskuliarizacijos sulėtinimo faktorių, fibroniktiną, lamininą ir pan), interferoną (α -, β -, ir

γ-) tipo, interleikina (I, II, III, IV, V, VI ir VII), tufstina, timopoetina, timosina, timostimulina, timusini humoralini faktoriu (THF), serumo timusini faktoriu (STF) ir jo darinius (žiūrėti JAV patentą 4229438) ir kitus timusinius faktorius [žiūrėti Proc. Nalt. Acad. Sci. USA vol. 78, p.p. 1062-1966 (1984), auglio nekrozės faktoriu (ANF), kolonijas stimuliuojanti faktoriu (KSF), motilina, eritropoetina (EP), dinorfiną, bombezina, neurotenzina, ceruleina, bradikina, urokinazę, prourokinazę, audinio plazminogenini aktyvatorių (APA) ir jo darinius (žiūrėti "Terapeutiniai peptidai ir proteinai", Cold. Spring Harbor Laboratory, New-York, p.p. 69-74, 1989), streptokinazę, asparakinazę, kalikreina, medžiaga P., kraujo krešėjimo faktorius VIII ir IX, lizocimo chloridą, polimiksiną B, kolistina, gramicidina, bakitracina ir pan.

Mikrokapsulėje, kaip fiziologiškai aktyvaus polipeptido turinčioje LH- liuteinizuojančio hormono analogą, kuris tirpsta vandenyje ir turi molekulinę masę 1 000 arba didesnę, pvz., TAP-144 išreikštą (pir) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Agr-ProNHC₂H₅ arba antagonistą LH-RH, išreikštą (pir) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly NHC₂H₅ nepertraukiamas ilgą laiką vykstantis išsiskyrimas trunka ilgą laiko tarpą.

Šie fiziologiškai aktyvūs peptidai naudojami kiekiais, priklausomai nuo pasirinkto peptido rūšies, norimo farmakologinio veikimo, šio veikimo trukmės ir kiekio nuo 0,01 mg iki 5 g, labiau pageidautina, kada mikrokapsulių dozavimas yra nuo 0,1 mg iki 2 g. Koncentracija mikrokapsulėje priklauso nuo fizikinių-cheminių vaisto savybių ir ji parenkama ribose maždaug 0.01-50 svorio %, labiau pageidautina 0.1 - 30 svorio %.

Koncentracija mikrokapsulės vidinėje fazėje maždaug 20-70 svorio %, geriau 25-65 svorio %, o dar geriau 35-80 svorio % ir priklauso nuo fizikinių-cheminių savybių, tokių kaip tirpumas vandenyje.

5

Polimero, naudojamo kaip medžiaga, kontroliuojanti išsiskyrimą, pavyzdžiai turi kopolimerą arba homopolimerą iš pieno rūgšties/glikoninės rūgšties, kurie molekulėje turi rūgštinę grupę, blogai tirpstantys arba netirpstantys vandenyje ir biosuderinami. Jų santykis priklauso nuo laiko, būtino ilgalaikiam išsiskyrimui, ir parenkamas ribose nuo 100/0 iki 80/20, geriau 100/0-90/10, o dar geriau, 100/0. Pieno rūgšties vietoje galima naudoti L-, D- ir DL- pieno rūgštį, būtent, kopolimerą arba homopolimerą, gautą monomero arba oligomero DL- pieno rūgšties polimerizacija.

Kaip kopolimeras arba homopolimeras, susidedantis iš DL- pieno rūgšties/glikolinės rūgšties, gerai naudojami tokie polimerai, praktiškai neturintys katalizatoriaus, gauti polimerizuojant be katalizatoriaus (žiūrėti Toku-Kai Sho 61-285215). Pirmenybė teikiama polimerams su dispersijos laipsniu nuo 1.5 iki 3.0, ypač 1.5-2.5.

Nepertraukiamo prolanguoto šio išradimo mikrokapsulės išsiskyrimo trukmė didele dalimi priklauso nuo polimero molekulinės masės ir pieno rūgšties/glikolinės rūgšties sudėties santykio. Tuo atveju, kai gaminamos, pavyzdžiui, mikrokapsulės su nepertraukiamu išsiskyrimu nulinės eilės trims mėnesiams, mažiausia, esant pieno rūgštis/glikolinė rūgštis kompozicijai santykiui 100/0, geriau būtų, kada polimero vidutinė molekulinė masė svyruoja nuo 7 000 iki 25 000; esant 90/10 - nuo 7 000 iki 30 000; ir esant 80/20 - nuo 10 000 iki 30 000.

35

Šiame aprašyme vidutinė molekulinė masė ir dispersijos laipsnis reiškia dydžius, kurie nustatomi naudojant

gelio skvarbios chromatografijos metoda panaudojant komercijoje naudojamą standartinės molekulinės masės polistireną.

5 Gaminant mikrokapsules, polimero koncentracija aliejaus fazėje parenkama ribose nuo 0.5 iki 90 svorio %, geriau 2-60 svorio %.

10 Tirpalas (aliejinė fazė), turintis aukščiau minėtą polimerą, yra polimeras, ištirpintas organiniame tirpiklyje.

15 Minėtas organinis tirpiklis gali būti bet koks organinis tirpiklis, turintis ne aukštesnį virimo tašką kaip 120°C, ir kuris blogai išsimašo vandenyje. Pavyzdžiais yra halogeninti alkanai (pvz. dichlorometanas, chloroformas, choretanas, trichlorešanas, anglies tetrachloridas ir pan.), etilo acetatas, etilo eteris, benzolas, toluolas ir pan. Juos galima naudoti 20 kaip dviejų arba kelių komponentų mišinius.

Šiame išradime reikalingas mikrokapsules su mažesniu pradiniu išsiskyrimu galima pagaminti nepridedant medžiagos, išsaugančios vaistą, bet jos galima įdėti 25 priklausomai nuo situacijos. Medžiaga, išsaugančia vaistą, yra junginys, suteikiantis padidintą klampumą vidinėje vandens fazėje arba sukietėjimą, veikiant temperatūros sąlygomis, įvedant joną arba junginio su pagrindine liekamąja grupe su protonų krūviu, kuris su 30 polimeru veikia vienas kitą ir padidina emulsijos vandens/aliejuje (v/a) klampumą.

35 Minėtos medžiagos, išsaugančios vaistą, pavyzdžiai turi savyje želatino, agaro, algino rūgšties, polivinilinio spirito arba pagrindinę amino rūgštį, tokią kaip arginina, lizina ir pan., polipeptidą, turintį pagrindinę amino rūgštį, organinį pagrindą, tokį kaip

N-metilgliukaminą ir gamtinį arba sintetinį šarminį polimerą.

5 Šie junginiai gali būti naudojami atskirai arba kaip dviejų arba kelių jų mišinys. Nors naudojamų junginių kiekis priklauso nuo jų rūšies, pageidautina vidinėje vandens fazėje turėti koncentraciją nuo 0.05 iki 90 svorio %, geriau nuo 0.1 iki 80 svorio %.

10 Tradiciniais išsiskyrimo iš mikrokapsulių tikrinimo būdų nurodomas hidrolizės greičio kitimo būdas (Biomaterials. Vol. 5, 237-240, (1984) ir būdas, kurį sudaro vandenyje tirpaus junginio įvedimas į mikrokapsulės matricą, kad sudarytų vaisto išsiskyrimui vandeningus
15 kanalus. Vienok, pirmajam aprašytam būdui yra pavojus sutrumpinti išsiskyrimo trukmę, o antrasis stimuliuoja tik pradinį išmetimą, tuo būdu, vargu ar galima pasiekti išsiskyrimą nulinės eilės (Chem. Pharm. Bull. Vol. 36(4) 1502-1507 (1988)). Ir pagaliau gresia pavojus
20 sulaukti šalutinių nepageidautinų veiksmų pirminėje stadijoje kraujyje padidėjus vaisto kiekiui. Be to, taip pat žinomas būdas (Toku-kai Sho 57-150609), kuris apima tokį pieno/glikolio rūgščių polimerizacijos (PGRP) santykį tam, kad padidintų išsilaisvinimo laiko trukmę. Vienok, šis būdas nukreiptas į polimero irimo
25 pagreitinimą, kuris, aišku, sutrumpina išsiskyrimo trukmę, o tai yra apribojimas realizuojant nepertraukiamą išsiskyrimą ilgame laiko periode.

30 Mikrokapsulės su prolonguotu išsiskyrimu pagal šį išradimą gaminamos, pavyzdžiui, toliau aprašytu būdu.

Konkrečiau, fiziologiškai aktyvaus peptido dedama į vandenį tokį kiekį, kad gautų minėtą koncentraciją, į
35 kurią vėliau, esant reikalui, dedama medžiagos, išsaugančios vaistą, tokios, kaip aukščiau minėta želatina arba pagrindinė aminorūgštis, kad tirpalo arba

suspensijos koncentracija būtų tokia, kad būtų gauta vidinė vandens fazė.

Prie šios vidinės vandens fazės, kad palaikytų stabilumą arba fiziologiškai aktyvaus peptido tirpumą, galima pridėti pH-reguliuojantį agentą, tokį kaip anglies rūgštis, acto, rūgštynių, citrinos, fosforo, druskos rūgščių, natrio hidroksido, arginino, lizino ir jų druskų. Kaip stabilizatorių galima dar dėti fiziologiškai aktyvaus peptido, baltymo, želatinos, citrinos rūgšties, natrio etilendiamintetraacetato, dekstrino, natrio hidrosulfito arba poliolio junginio, tokio kaip polietilenoglikolio arba kaip konservatorių galima įdėti įprastų medžiagų tokių, kaip parahidroksi-benzoinės rūgšties esteris (pvz., metilparabenas, propilparabenas), benzilo spiritas, chlorbutanolis arba timerozalis.

Tokiu būdu gauta vidinė vandens fazė dedama į polimerą turintį tirpalą (aliejaus fazė), vėliau, norint gauti emulsiją tipo v/a, vykdoma emulgavimo procedūra. Emulgavimo procedūrai naudojamas žinomas dispersijos gavimo būdas, kaip pavyzdžiui, besikaitaliojančio supurtymo būdas, naudojant propelerinio maišytuvo tipo mikserį, turbininį maišytuvą arba pan., koloidinį malūną, homologenizacijos būdą arba ultragarsinį būdą.

Vėliau tokiu būdu paruošta v/a emulsija mikroinkapsuliuojama. Kaip mikroinkapsuliavimo priemonė gali būti naudojamas išdžiovinimo vandenyje būdas arba fazių atskyrimas. Gaminant mikrokapsules išdžiovinimo vandenyje būdu, minėta v/a emulsija vėliau dedama į trečiąją vandens fazę tam, kad būtų gauta triguba v/a/v emulsija, ir po to, riebalinėje fazėje tirpiklis išgarinamas iki gaunama mikrokapsulė.

Išorinėje vandens fazėje gali būti pridėta emulguojančio agento. Kaip tokį agentą galima naudoti bet kurią, galintį sudaryti stabilią a/v emulsiją, pavyzdžiui, anijoninę paviršiaus aktyvią medžiagą (pvz., natrio oleatą, natrio stearatą, natrio laurilsulfatą ir pan.), nejoninę paviršiaus aktyvią medžiagą (pavyzdžiui, riebios rūgšties polioksietilensorbentinių eterių) (Tween 80, Tween 60, Atlas Powder Co. produktus), ricinos aliejaus, polioksietileno darinius (...HCO-80, HCO-50, Nikko Chemicals produktus), ir pan. polivinilo pirolidoną, polivinilo spiratą, karboksimetilceliuliozę, lecitiną arba želatiną. Tokius emulgatorius galima naudoti atskirai arba kombinuotai. Emulguojančio agento koncentracija parenkama 0.01-20, geriau 0.05-10 ribose.

Tirpiklio išgarinimui iš aliejinės fazės naudoja bet kurią tradicinį būdą. Būdas realizuojamas palaipsniui mažinant slėgimą, kartu maišant propeleriniu arba magnetiniu maišytuvu arba naudojant besisukantį garintuvą su reguliuojamu vakuumu. Tuo atveju būtina tirpiklio išgarinimui laiką galima sutrumpinti palaipsniui šildant v/a/v emulsiją iki tam tikro laipsnio sukietėjus polimerui, kad būtų geriau pašalintas tirpiklis.

Tokiu būdu gautas mikrokapsules surenka centrifugavimu arba filtravimu, keletą kartų perplauna distiliuotu vandeniu, kad pašalintų laisvą fiziologiškai aktyvų peptidą, medžiagas, išsaugojančias vaistą, ir emulguojantį agentą, prilipusį prie kapsulės paviršiaus, tolimesne dispersija, gauta distiliuotame vandenyje ir išdžiovinimu žemesnėje negu 0°C temperatūroje, esant reikalui pašildant sumažinus slėgį, kad geriau būtų pašalinta drėgmė iš mikrokapsulių ir tirpiklis iš mikrokapsulių sienelių.

Gaminant mikrokapsules fazių atskyrimo būdu, koacervacijos agentas lėtai dedamas į minėtą v/a emulsiją maišant, kad leistų polimerui nusėsti ir sukietėti.

5 Koacervacijos agentu gali būti bet kuris, galintis išsimaistyti su tirpikliu polimerinis junginys, mineralinio arba augalinio aliejaus junginiai, kaip pavyzdžiui, silikoninis aliejus, sezamo, sojų, kukurūzų, medvilnės, kokoso, sėmenų aliejai, mineraliniai
10 aliejai, n-heksanas, n-heptanas ir pan. Juos galima naudoti mišiniuose iš dviejų arba keletos komponentų.

Gautas mikrokapsules surenka filtruojant ir praplauna, pavyzdžiui, pakartotinai heptanu, kad pašalintų nesotų
15 polimero tirpiklį. Vėliau laisvo vaisto pašalinimas ir tirpiklio atskyrimas atliekamas taip pat, kaip džiovinant vandenyje būdu. Kad būtų išvengta mikrokapsulių sulipimo vienos su kita, plovimo metu gali būti įdedama agento.

20 Mikro kapsulės pagal šį išradimą, skirtos ilgai išsiskyrimo laikotarpiui, gautos aukščiau minėtu džiovinimo vandenyje būdu, pasižymi geresnėmis ir stabilesnėmis ilgai trunkančio išsiskyrimo savybėmis didesniame laiko
25 periode.

Mikro kapsulės pagal šį išradimą skiriamos kaip injekcijos, implantacijos ir agentų, sugeriamų tiesiosios žarnos arba gimdos gleivinės, pavidale.

30 Esant reikalui, atlikus nedidelį smulkinimą, mikrokapsulės siojamos ir iš jų pašalinamos per didelės granulės. Vidutinis mikrokapsulių granulių dydis nuo 0.5 iki 1000 μm ., pageidautina ir pirmenybė teikiama
35 dydžiui nuo 2 iki 500 μm . Jeigu mikrokapsulės naudojamos injekcijoms suspensijos pavidale, granulių dydis turi būti pakankamas ir patenkinti įvedimo

injekcijų būdu dispersiškumo reikalavimus, pavyzdžiui, ribose 2-100 μm .

5 Šiame išradime pateiktu gamybos būdu gautos mikrokapsulės turi daug privalumų, pavyzdžiui, jos beveik nesulimpa gaminant. Galima pagaminti mikrokapsules, kurios gali būti sferiškos formos įvairių dydžių. Tirpiklio pašalinimą iš aliejaus fazės lengva patikrinti, vadinasi taip pat galima kontroliuoti
10 mikrokapsulės paviršiaus struktūrą, o tai yra lemiamas veiksnys vaisto išsiskyrimo greičiui.

Išradime aprašytu būdu pagamintas mikrokapsules galima netrukdomai skirti injekcijų pavidale ir implantuoti į
15 raumenis, po oda, į veną arba ant organo, sąnario ertmę arba ant pažeidimų, tokių kaip augliai. Juos galima skirti įvairiomis dozėmis ir tokiu būdu naudoti kaip medžiagą tokioms dozavimo formoms paruošti.

20 Pavyzdžiui, gaminant mikrokapsules pagal šį išradimą injekcijoms, jos disperguojamos vandens terpėje kartu su disperguojamu agentu (pavyzdžiui, Tween 80, HCO-60, karboksimetilceliulioze, natrio alginatu ir pan.), konservantu (pavyzdžiui, metilparabenu, propilparabenu
25 ir pan.), izotonuojančiu agentu (pavyzdžiui, natrio chloridu, manitu, sorbitu, gliukoze ir pan.), arba suspenduojama vandens terpėje kartu su augaliniu aliejumi, tokiu kaip sezamo aliejus arba kukurūzų aliejus. Tokia dispersija arba suspensija formuojamas
30 praktiškai naudojamas prolanguoto veikimo injekcijų tirpalas.

Toliau, mikrokapsuliuotą prolanguoto veikimo injekcijų tirpalą galima perdirbti į stabilesnį injekcijų tirpalą
35 papildomai įdedant užpildo (pavyzdžiui, manito, sorbito, laktozės, gliukozės ir pan.), pakartotinu gauto mišinio dispergavimu ir sukietinimu džiovinant ne

žemesnėje, kaip 0°C temperatūroje arba džiovinant išpurškiant, pridėjus injekcijoms skirto distiliuoto vandens arba kokio nors atitinkamo disperguojančio agento.

5

Preparato, turinčio ilgai trunkantį išsiskyrimą, dozė pagal šią išradimą gali keistis priklausomai nuo rūšies ir kiekio fiziologiškai aktyvaus peptido, kuris yra aktyvus ingredientas, dozavimo formos, trukmės arba vaisto išsiskyrimo, gyvūno-recipientų (pavyzdžiui, šiltakraujai gyvūnai, tokie kaip pelė, žiurkė, triušis, avis, kiaulė, karvė, arklys, žmogus) ir paskyrimo tikslo, bet turi būti to aktyvaus ingrediento efektyvios dozės diapazono ribose, pavyzdžiui, vienkartinę mikrokapsulės dozę konkrečiam gyvūnui galima adekvačiai parinkti ribose nuo 0.1 mg iki 100 mg kūno svorio kilogramui, teikiant pirmenybę dozei 0.2 mg - 50 mg kūno svorio kilogramui.

10

15

20

Tokiu būdu, gauta farmaceutinė kompozicija, pagaminta mikrokapsulių pavidale, kurios turi efektyvų, bet didesnę fiziologiškai aktyvaus peptido kiekį palyginus su įprastine vienkartinė doze ir biosuderinamą polimerą bei galinti išskirti vaistą nepertraukiamai ilgą laiką.

25

Ilgai trunkančio išsiskyrimo preparatas pagal šią išradimą, palyginus su kitais analogiškais, turi šias charakteristikas:

30

1 Nepertaukiamas ilgai trunkantis fiziologiškai aktyvaus peptido išsiskyrimas pasiekiamas skirtingomis dozavimo formomis. Atskirai imant ten, kur reikalingas ilgalaikis gydymas injekcijomis, norimus terapeutinius efektus galima gauti stabiliu preparato injekcijos veikimu, panaudojus jį kartą per tris mėnesius vietoje to, kad būtų skiriamas kiekvieną dieną. Tokiu būdu,

35

siūlomas preparatas pasiekia ilgai trunkanti vaisto išsiskyrimą ilgesniame laiko periode palyginus su tokio pat veikimo paprastu preparatu.

5

2 Jeigu preparatas, kuriame naudojamas biologiškai suyrantis polimeras, skiriamas injekcijos pavidale, tokia chirurginė operacija kaip implantacija jau nereikalinga ir preparatą galima skirti po oda, į raumenis arba ant organo arba pažeistos vietos paprastai taip, kaip įprastines suspensines injekcijas. Taip pat nebereikia iš kūno pašalinti matricą, kada vaistas išsiskiria.

10

15 Išsamiau išradimą iliustruoja toliau aprašytas Standartinis pavyzdys ir Pavyzdžiai.

1 Standartinis pavyzdys

20 Kolba su keturiais kakleliais, turinti termometra, šaldytuvą ir azoto padavimo vamzdelį buvo užpildyta 160 g 85% vandeninio DL- pieno rūgšties tirpalo. Tirpalas buvo šildomas sumažintame slėgyje 6 val. azoto sraute esant vidinei temperatūrai ir slėgiui ribose nuo 105°C

25 ir 350 mm gyvs. st. iki 150°C ir 30 mm gyvs. st., kad tokiu būdu būtų pašalintas distiliuojant vanduo. Reakcija buvo tęsiama 90 valandų esant 175°C temperatūrai ir sumažintam slėgiui nuo 3 iki 5 mm gyvs. st., vėliau buvo atvėsinta iki kambario temperatūros,

30 kad gautų 98 g praktiškai bespalvio tankaus polimero. Šis polimeras buvo ištirpintas tetrahidrofurane ir vidutinė molekulinė masė ir dispersijos laipsnis buvo nustatomas gelio skvarbios chromatografijos būdu, panaudojant komercijoje turimą polistirolą, kurio

35 standartinė molekulinė masė ir dispersijos laipsnis 17 200 ir 1 89 atitinkamai.

1 Pavyzdys

TAP-144 (400 g) ištirpinta 0.5 ml distiliuoto vandens, kad gautų vandens fazę. Vandens tirpalas pilamas į 4 g
5 poli-DL-pieno rūgšties tirpalą [Lot Nr. 870818, vidutinė molekulinė masė 18 000 (mikrokapsulė Lot Nr.244 245/ir Lot Nr.880622 vidutinė molekulinė masė 18 200, dispersiškumas 1,76 (mikrokapsulė Lot Nr.248)] 7,5-se ml dichlormetano. Mišinys maišomas nedidelės
10 talpos homogenizatoriuje (Polytron, Kinematica produktas, Šveicarija) apie 60 sekundžių, kad būtų gauta v/a emulsija. Ši emulsija buvo ataušinta iki 15°C. Po to ji išpilta į 1 000 ml 0.25% vandeninio polivinilinio spirito (PVS), kuris anksčiau buvo atvėsintas iki 15°C
15 ir maišoma nedideliame homogenizatoriuje, kad gautų emulsiją v/a/v. Po to dichlormetanas išgarinamas maišant v/a/v emulsiją, kad tokiu būdu sukietintų vidinę v/a emulsiją, o vėliau centrifuguojant surinktų sukietėjusią medžiagą.

20 Medžiaga vėl disperguojama distiliuotame vandenyje, po to centrifuguojama išplaunant vaistą, o disperguojantis agentas vėliau atskirtas.

25 Tokiu būdu surinktos mikrokapsulės džiovinamos žemesnėje negu 0°C temperatūroje tam, kad pašalintų tirpiklį ir atliktų pilnesnę dehidrataciją ir būtų gautas miltelių pavidalo produktas. Vaisto, patalpinto į kapsules (Lot 244 245 248), turinys buvo nurodomas kaip
30 9% ir į kapsules patekimo koeficientas sudarė 100% arba daugiau.

Šios mikrokapsulės buvo skirtos žiurkėms (n=5) įvesti po oda, po to TAP-144, likęs mikrokapsulėse, buvo
35 nustatomas kiekybiškai injekcijos įvedimo vietoje, kad būtų išmatuotas *in vivo* vaisto išsiskyrimo greitis. Rezultatai pateikti 1-ojoje Lentelėje.

1 Lentelė

In vivo išsiskyrimo greitis

5

Vaisto kiekis, likusio įvedant po oda (%)					
Lot	1 diena	2 savaitės	4 savaitės	8 savaitės	14 savaitių
244	102,2	89,0	70,2	44,0	9,5
245	105,9	82,4	69,4	52,1	9,8
248	104,1	75,4	72,8	43,7	11,6

10 Šios kapsulės neparodė staigaus išsiskyrimo iš karto, o ilgą laiką trunkantis išsiskyrimas TAP-144 buvo stebėtas 14 savaitių, t. y. daugiau negu 3 mėn. su geru atgaminimu.

2 Pavyzdys

15

Tokiu pat būdu TAP-144 (400 mg), kad gautų vandeninę fazę, buvo ištirpinta 0.5 ml distiliuoto vandens, 4 g poli-DL- pieno rūgšties su vidutine molekuline mase 8 400 (Lot 870304, mikrokapsulė Lot 312), kad gautų aliejinę fazę, buvo ištirpinta 5-se ml dichlormetano. Vandeninė fazė ir aliejinė fazė buvo sumaišytos, kaip buvo aprašyta aukščiau, kad gautų v/a emulsiją.

20

Emulsija, atvėsinta iki 23⁰C, buvo išpilta į 1 000 ml polivinilinio spirito (PVS) 0.25% vandeninį tirpalą. Mišinys buvo apdorojamas tokiu pat būdu, kaip aprašyta aukščiau, kad gautų emulsiją v/a/v, kuri buvo ruošiama mikrokapsulėms.

25

30 Vėliau 550 mg TAP-144 ištirpinta 1-me ml distiliuoto vandens. Iš kitos pusės 4 mg kiekvieno iš trijų pavyzdžių: poli-DL-pieno rūgštis (Lot Nr.890717 molekulinė

masė 14 100, dispersiškumas 2,00, mikrokapsulė Nr. 402; Lot Nr. 890720, molekulinė masė 17 200, dispersiškumas 1,89, mikrokapsulė Lot Nr.405; Lot Nr.890721, molekulinė masė 17 500, dispersiškumas 1,87, mikrokapsulė Lot Nr.406) kiekviena ištirpinta 7,5-se ml dichlormetano. Minėto vandens tirpalo įdėta į kiekvieną iš trijų pavydžių, ištirpintų dichlormetane toliau apdorojant tokiu pat būdu kaip ir anksčiau, kad gautų tris emulsijos v/a pavyzdžius. Gautos emulsijos buvo išpiltos į 1 000 ml kiekvieno iš trijų pavyzdžių PVS atvėsintus vandeninius tirpalus: pirmąjį - esant 15⁰C, antrąjį ir trečiąjį - esant 18⁰C, kurie, kad gautų mikrokapsules, apdorojami atitinkamai tuo pačiu būdu. Vaisto patekimo koeficientai buvo 101%, 113% ir 103% atitinkamai.

2-ojoje Lentelėje parodytas vaisto išsiskyrimo greitis atitinkamose mikrokapsulėse, kur matavimas buvo atliekamas anksčiau aprašytu būdu.

2 Lentelė

Vaisto, likusio įleidžiant po oda, kiekis (%)							
Lot	n	1-oji diena	1-oji savaitė	2-oji savaitė	8-oji savaitė	12-oji savaitė	14-oji savaitė
312	5	86,3	82,2	41,2	9,8	-	-
402	3	98,0	78,2	64,9	38,4	20,0	-
405	5	88,8	79,4	52,2	33,8	-	21,3
406	5	85,5	86,2	56,7	38,8	-	23,1

Vaisto išsiskyrimas po nedidelio pradinės dozės kiekio rodo nenutrūkstamą, daugiau negu 2 mėnesius besitęsiantį jo išsiskyrimą. Išsiskyrimo laikas priklauso nuo naudojamo didelės molekulinės masės polimero hidrolizės greičio.

3 Pavyzdys

Mikro kapsulės buvo gaminamos taip pat, kaip 1 Pavyzdyje
 5 iš vandeninės fazės, gautos tirpinant 400 mg TAP-144
 0.5 ml distiliuoto vandens ir aliejaus fazė ruošiama
 ištirpinant 4 g polipieno-glikolio rūgščių (90/10) [Lot
 Nr.870320 (vidutinė molekulinė masė 19 000), mikrokap-
 sulė Lot Nr.315, Lot Nr.891020 (vidutinė molekulinė
 10 masė 13 800), mikro kapsulė Lot Nr.410]. Mikro kapsulei
 Lot Nr.410 vandeninis tirpalas paruoštas ištirpinant
 550 mg TAP-144 1-me ml distiliuoto vandens ir
 naudojamas kaip vidinė vandeninė fazė, o emulsijos v/a
 ir išorinės fazės temperatūra buvo pakelta iki 15°C ir
 15 18°C, atitinkamai. Vaisto išsotavimo koeficientai tose
 mikro kapsulėse buvo atitinkamai 106% ir 100%. Šios
 mikro kapsulės buvo įvestos žiurkėms po oda taip pat,
 kaip buvo aprašyta aukščiau ir *in vivo* buvo įvertinamas
 vaisto išsiskyrimas. 3-ojoje Lentelėje parodytas
 20 mikro kapsulių veikimas su ilgu, nenutrūkstamu, daugiau
 kaip 2 mėnesius besitęsiančiu išsiskyrimu.

3 Lentelė

25 *In vivo* išsiskyrimo greitis (n=5)

Vaistų, liekančių įvedus po oda, kiekis (%)							
Lot	1-oji diena	1-oji savaitė	2-oji savaitė	4-oji savaitė	6-oji savaitė	8-oji savaitė	10-oji savaitė
315	77,4	76,0	59,2	51,6	41,1	25,8	-
410	93,5	88,3	64,1	52,5	33,1	32,7	15,4

4 Pavyzdys

- 5 Mikro kapsulės buvo gaminamos taip pat, kaip 1 Pavyzdyje iš vandeninės fazės, gautos ištirpinus 280 mg TRH (tireorilizing hormonas, t. y. hormonas, išskiriantis tireotropiną) (laisvoje formoje) 0.25 ml distiliuoto vandens, ir aliejinės fazės, gautos ištirpinant 6-se ml dichlormetano poli-DL- pieno rūgšties (vidutinė molekulinė masė 17 200, dispersiškumas 1,89),
10 naudojamos 2 Pavyzdyje, ir pakeliant emulsijos v/a ir išorinės vandeninės fazės temperatūrą iki 15°C. Vaisto išotinio koeficientas gautose mikro kapsulėse (Lot Nr. P 103) sudarė 85.8%.
- 15 4-oji Lentelė rodo, kad vaisto išsiskyrimas tokiose mikro kapsulėse sudarė ilgą, maždaug 3 mėnesius trunkantį, periodą.

4 Lentelė

20

Vaistų, likusių įvedant po oda, kiekis					
Lot	1-oji diena	2-oji savaitė	4-oji savaitė	8-oji savaitė	12-oji savaitė
P 103	98,3	80,0	61,8	30,6	6,7

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Mikroapsulė, skirta fiziologiškai aktyvaus polipeptido išskyrimui nulinėje eilėje bent per dviejų mėnesių laikotarpį, pagaminant vandens emulsiją aliejuje, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vidinė vandens fazė sudaryta iš 20-70 svorio % minėto polipeptido ir aliejaus fazė sudaryta iš kopolimero arba homopolimero vidutinės molekulinės masės nuo 7000 iki 30000, o jais esant polipieno arba poliglikolio rūgščiai, sudedamųjų dalių santykis sudaro nuo 80/10 iki 100/0 atitinkamai, o minėta vandens emulsija aliejuje mikroapsuliuota.
2. Mikroapsulė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polipeptidu yra (pir) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-ProNHC₂H₅.
3. Mikroapsulė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polipeptidu yra hormonas, išlaisvinantis tireotropiną.
4. Mikroapsulės, skirtos fiziologiškai aktyvaus polipeptido išskyrimui nulinėje eilėje bent per dviejų mėnesių laikotarpį, gavimo būdas pagaminant vandens emulsiją aliejuje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vidinė vandens fazė turi 20-70 svorio % minėto polipeptido ir aliejaus fazė turi kopolimero arba homopolimero vidutinės molekulinės masės nuo 7000 iki 30000, o jais esant polipieno arba poliglikolio rūgščiai, sudedamųjų dalių santykį sudaro nuo 80/20 iki 100/0, o po to minėtai vandens emulsijai aliejuje taiko džiovinimą vandenyje arba fazių atskyrimo metodą.
5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandens emulsiją aliejuje disperguoja vandeninėje fazėje, o po to, gautą trigubą emulsiją vanduo-aliejus-vanduo džiovina vandenyje.

6. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad polipeptidu yra (pir) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-
Leu-Leu-Arg-ProNHC₂H₅.
- 5
7. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad polipeptidu yra hormonas, išlaisvinantis
tireotropiną.
- 10
8. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad polipieno rūgšties/poliglikolio rūgšties san-
tykį sudaro nuo 90/10 iki 100/0.
- 15
9. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad vidinė fazė turi 25-65 svorio % minėto
polipeptido.
- 20
10. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad vidinę vandeninę fazę ruošia nepridedant
vaistą sulaikančios medžiagos.