



(12) PATENTANSØGNING

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: A 61 K 9/50

(21) Patentansøgning nr: PA 2005 00082

(22) Indleveringsdag: 2005-01-17

(24) Løbedag: 1989-03-16

(41) Alm. tilgængelig: 2005-01-17

(30) Prioritet: 1988-03-18 US 169,973

(71) Ansøger: Southern Research Institute, 2000 Ninth Avenue, South, P.O. Box 55305, Birmingham, Alabama 35255-5305, USA

The UAB Research Foundation, University Station, Birmingham, Alabama 35294, USA

(72) Opfinder: Thomas R. Tice, 1915 Forest River Court, Shelby County, Birmingham, Alabama, 35244, USA

Richard M. Gilley, 4020 Royal Oak Circle, Jefferson County, Birmingham, Alabama, 35243, USA

John H. Eldridge, 2335 Deerwood Road, Jefferson County, Birmingham, Alabama 35120, USA

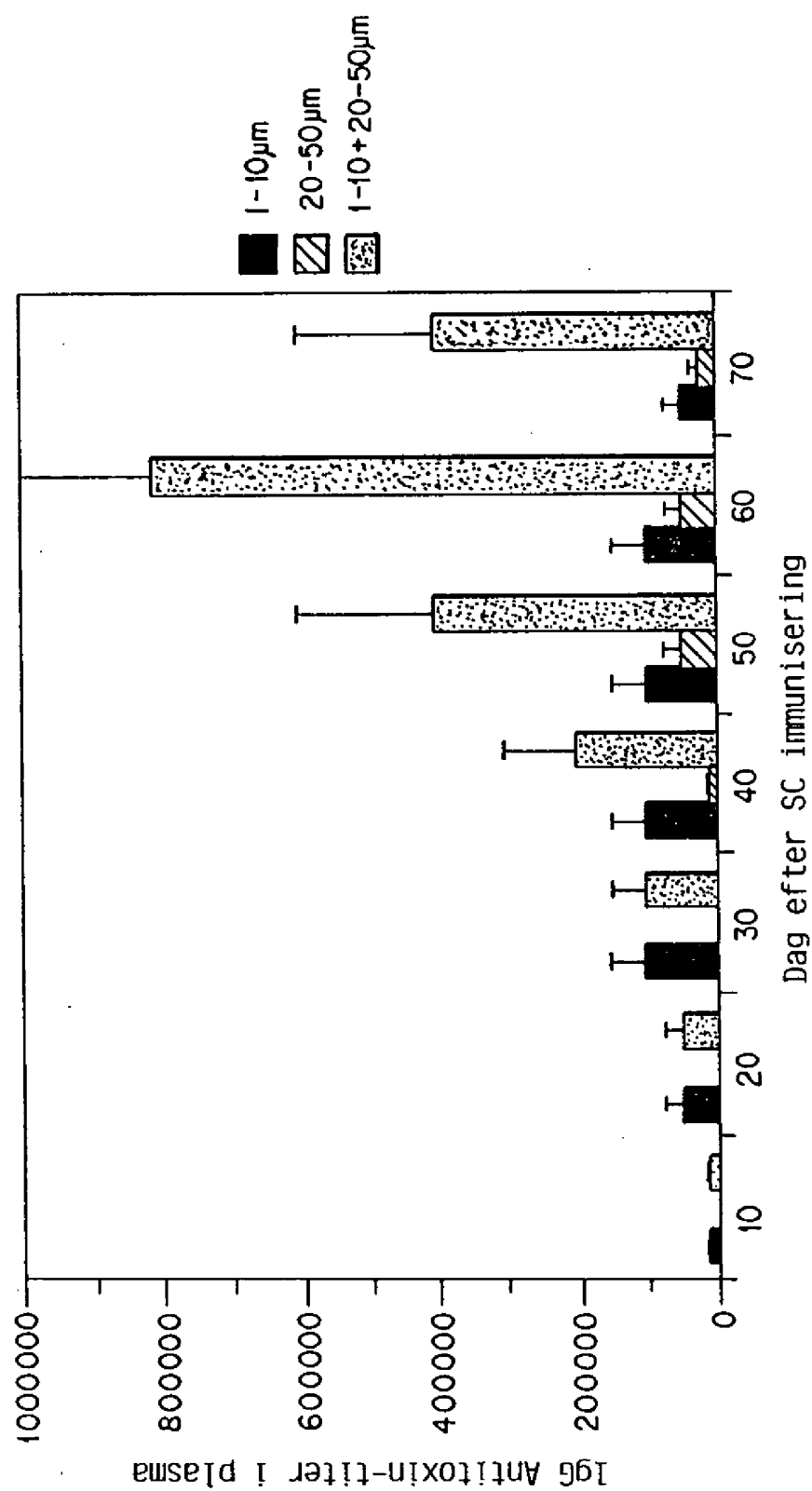
Jay K. Staas, 5079 Darlene Drive, Jefferson County, Birmingham, Alabama 35120, USA

(74) Fuldmægtig: Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

(54) Benævnelse: Anvendelse af biokompatible mikrokapsler og sammensætning indeholdende biokompatible mikrokapsler til potensering af et immunrespons

(57) Sammendrag:

Fremgangsmåde og præparater til indføring af et bioaktivt stof, fortrinsvis et antigen, i et dyr, hvorved en effektiv mængde af det bioaktive stof indkapsles i et biokompatibelt excipients til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse mindre end ca. 10 µm, og en effektiv mængde af mikrokapslerne indgives, fortrinsvis oralt, til dyret. Det bioaktive stof indkapsles fortrinsvis i en bioaktiv polymer eller copolymer, som kan passere gennem mave-tarmkanalen eller eksistere på en slimhindeoverflade uden at blive nedbrudt eller med et minimum af nedbrydning, således at det bioaktive stof når frem til og føres ind i de Peyerske plaques eller andre slimhindeassocierede lymfoide væv i uændret form og i effektive mængder til at stimulere det systemiske eller det slimhindeassocierede immunsystem. Der opnås et pulserende respons, såvel som slimhinde- og systemisk immunitet.



P a t e n t k r a v :

1. Metode til indføring af et bioaktivt stof i slim-
5 hindeassocierede lymforetikulære væv i et dyr, k e n -
d e t e g n e t ved, at den omfatter
- (a) indkapsling af en effektiv mængde af stoffet i et
biokompatibelt excipients til dannelselse af mikro-
10 kapsler med en størrelse på under ca. 10 μm , og
- (b) indgivelse af en effektiv mængde af mikrokapslerne
til dyret, således at en terapeutisk mængde af
mikrokapslerne når frem til og optages af de slim-
15 hindeassocierede lymforetikulære væv.
2. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at indgivelsen er oral, nasal, rektal eller oftalmisk.
- 20 3. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at indgivelsen sker ved oral inhalering.
4. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at stoffer er valgt blandt lægemidler, næringsmidler,
25 immunomodulatorer, lymfokiner, monokiner, cytokiner,
antigener eller allergener.
5. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at mikrokapslerne har en størrelse på 1-10 μm .
- 30 6. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at mikrokapslerne har en størrelse, der ligger i området
fra ca. 5 til ca. 10 μm , således at mikrokapslen kan til-
bageholdes i de slimhindeassocierede lymforetikulære væv.
- 35 7. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at mikrokapslerne har en størrelse mindre end ca. 5 μm ,

således at mikrokapslerne kan føres igennem de slimhinde-associerede lymforetikulære væv.

5 8. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm , således at mikrokapslerne kan føres igennem de slimhindeassocierede lymforetikulære væv.

10 9. Metode ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at det bioaktive stof er et antigen til tilvejebringelse af slimhindeimmunitet for dyret.

15 10. Metode ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at det bioaktive stof er et allergen til tilvejebringelse af slimhindeimmunitet for dyret.

20 11. Metode ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at det bioaktive stof er et antigen til tilvejebringelse af systemisk immunitet for dyret.

12. Metode ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at det bioaktive stof er et allergen til tilvejebringelse af systemisk immunitet for dyret.

25 13. Metode ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne omfatter et stort antal af en første mikrokapsel, der er mindre end ca. 5 μm , og et stort antal af en anden mikrokapsel, som har en størrelse på 5-10 μm , og at indgivelsestrinet omfatter indføring af en
30 blanding af de første mikrokapsler og de anden mikrokapsler i dyret til tilvejebringelse af både systemisk immunitet og slimhindeimmunitet.

35 14. Metode ifølge krav 13, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-10 μm .

15. Metode ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse mindre end ca. 5 μm , således at mikrokapslerne kan føres igennem de slimhindeassocierede lymforetikulære væv.

5

16. Metode ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .

10

17. Metode til immunisering af et dyr, som omfatter indgivelse af en blanding af en effektiv mængde af et første frit forekommende bioreaktivt stof og mikrokapsler med et biokompatibelt excipientsvægmateriale og indeholdende et andet bioaktivt stof, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne er større end ca. 10 μm , og at det første bioreaktive stof tilvejebringer et primært immunologisk respons, og det andet bioaktive stof frigives pulserende fra mikrokapslerne til potensering af et efterfølgende immunologisk respons.

15

20

18. Metode ifølge krav 17, k e n d e t e g n e t ved, at mindst et af de bioaktive stoffer er valgt blandt antigener, allergener, lymfokiner, monokiner, cytokiner og immunomodulatorer.

25

19. Metode til potensering af immunresponsen i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man til dyret indgiver en blanding af effektive mængder af en første biokompatibel mikrokapsel med en størrelse mindre end ca. 10 μm og som indeholder et første bioreaktivt stof og en anden biokompatibel mikrokapsel med en størrelse over ca. 10 μm og som indeholder et andet bioaktivt stof, idet den første mikrokapsel tilvejebringer et primært immunologisk respons og den anden mikrokapsel pulserende frigiver det andet stof til potensering af et efterfølgende immunologisk respons.

30

35

20. Metode ifølge krav 19, k e n d e t e g n e t ved, at den første mikrokapsel har en størrelse på 1-10 μm .

5 21. Metode ifølge krav 19, k e n d e t e g n e t ved, at mindst et af de bioaktive stoffer er valgt blandt antigener, allergener, lymfokiner, monokiner, cytokiner og immunomodulatorer.

10 22. Metode til tilvejebringelse af systemisk immunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en biokompatibel excipens til dannelse af mikrokapsler med en størrelse mindre end ca. 5 μm , og

15

(b) indgiver mikrokapslen oralt til dyret.

23. Metode ifølge krav 22, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .

20

24. Metode til tilvejebringelse af systemisk immunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

25 (a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en biokompatibel excipens til dannelse af mikrokapsler med en størrelse mindre end ca. 5 μm , og

(b) indgiver mikrokapslen nasalt til dyret.

30

25. Metode ifølge krav 24, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .

26. Metode til tilvejebringelse af systemisk immunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

35

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en biokompatibel excipens til dannelse af mikrokapsler

med en størrelse mindre end ca. 5 μm , og

(b) indgiver mikrokapslen til dyret ved oral inhalering.

5 27. Metode ifølge krav 26, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .

28. Metode til tilvejebringelse af systemisk immunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

10

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en bio-kompatibel excipens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse mindre end ca. 5 μm , og

15

(b) indgiver mikrokapslen rektalt til dyret.

29. Metode ifølge krav 28, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .

20

30. Metode til tilvejebringelse af systemisk immunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en bio-kompatibel excipens til dannelselse af mikrokapsler med
25 en størrelse mindre end ca. 5 μm , og

(b) indgiver mikrokapslen oftalmisk til dyret.

30

31. Metode ifølge krav 30, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .

32. Metode til tilvejebringelse af slimhindeimmunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

35

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en bio-kompatibel excipens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse på mellem 5-10 μm , og

(b) indgiver mikrokapslen oralt til dyret.

33. Metode til tilvejebringelse af slimhindeimmunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

5

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en biokompatibel excipens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse på mellem 5-10 μm , og

10

(b) indgiver mikrokapslen nasalt til dyret.

34. Metode til tilvejebringelse af slimhindeimmunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

15

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en biokompatibel excipens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse på mellem 5-10 μm , og

20

(b) indgiver mikrokapslen til dyret ved oral inhalering.

35. Metode til tilvejebringelse af slimhindeimmunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

25

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en biokompatibel excipens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse på mellem 5-10 μm , og

30

(b) indgiver mikrokapslen rektalt til dyret.

36. Metode til tilvejebringelse af slimhindeimmunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:

35

(a) indkapsler effektive mængder af et antigen i en biokompatibel excipens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse på mellem 5-10 μm , og

(b) indgiver mikrokapslen oftalmisk til dyret.

37. Metode til tilvejebringelse af systemisk immunitet og slimhindeimmunitet i et dyr, hvorved dyret indgives et stort antal af en første mikrokapsel, der indeholder antigen, og som har en størrelse mindre end ca. 5 μm , og et stort antal af en anden mikrokapsel, der indeholder antigen, og som har en størrelse på 5-10 μm , k e n d e t e g n e t ved, at indgivelsestrinet omfatter indføring af en blanding af de første mikrokapsler og de anden mikrokapsler i dyret til tilvejebringelse af både systemisk immunitet og slimhindeimmunitet.

38. Metode ifølge krav 37, k e n d e t e g n e t ved, at indgivelsen sker ved oral indgivelse, nasal indgivelse, oral inhalering, rektal indgivelse eller oftalmisk indgivelse.

39. Metode ifølge krav 38, k e n d e t e g n e t ved, at de første mikrokapsler har en størrelse på 1-5 μm .

40. Metode til fremstilling af et præparat til indføring af et bioaktive stof i et dyrs slimhindeassocierede lymforetikulære væv, k e n d e t e g n e t ved, at man indkapsler effektive mængder af stoffet i et excipients til dannelse af mikrokapsler med en størrelse mindre end ca. 10 μm .

41. Metode ifølge krav 40, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-10 μm .

42. Metode ifølge krav 41, k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er valgt blandt lægemidler, næringsmidler, lymfokiner, monokiner, cytokiner, antigener, allergener og immunomodulatorer.

43. Metode ifølge krav 40, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 5-10 μm , således at de kan indgives til bevarelse i de slimhindeassocierede lymforetikulære væv.

5

44. Metode ifølge krav 40, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse mindre end ca. 5 μm , således at de kan indgives til passage igennem de slimhindeassocierede lymforetikulære væv.

10

45. Metode ifølge krav 41, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne består af et stort antal af en første mikrokapsel, der har en størrelse på mindre end ca. 5 μm , og et stort antal af en anden mikrokapsel, der har en størrelse på 5-10 μm , idet de første mikrokapsler og de anden mikrokapsler indgives til dyret til tilvejebringelse af både systemisk immunitet og slimhindeimmunitet.

15

46. Metode ifølge krav 44, k e n d e t e g n e t ved, at de første mikrokapsler har en størrelse på 1-5 μm .

20

47. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat til potensering af et dyrs immunrespons, som omfatter et trin til addering af en effektiv mængde af et første frit forekommende bioreaktivt stof og mikrokapsler med et biokompatibelt excipientsvægmateriale og indeholdende et andet bioaktivt stof til dannelsen af en blanding, som indgives til dyret, k e n d e t e g n e t ved, at det første stof tilvejebringer et primært respons, og det andet bioaktive stof frigives pulserende fra mikrokapslerne til potensering af et efterfølgende immunologisk respons.

25

30

48. Fremgangsmåde ifølge krav 47, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af de bioaktive stoffer er et antigen.

35

49. Fremgangsmåde ifølge krav 47, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af de bioaktive stoffer er et allergen.
50. Fremgangsmåde ifølge krav 47, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse over ca. 10 μm .
51. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat til tilvejebringelse af systemisk immunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter et trin til indkapsling af en effektiv mængde af et antigen i et biokompatibelt excipiens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse mindre end ca. 5 μm , og hvor mikrokapslerne indgives til dyret.
52. Fremgangsmåde ifølge krav 51, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .
53. Fremgangsmåde til forøgelse af biotilgængeligheden af et bioaktivt stof til et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at man:
- (a) indkapsler effektive mængder af stoffet i et biokompatibelt excipiens til dannelselse af mikrokapsler med en størrelse mindre end ca. 10 μm , og
- (b) indgiver en effektiv mængde af mikrokapslen oralt til dyret.
54. Fremgangsmåde ifølge krav 53, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-10 μm .
55. Fremgangsmåde ifølge krav 53, k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er valgt blandt lægemidler, næringsmidler, immunomodulatorer, lymfokiner, monokiner og cytokiner.

56. Metode til indføring af et bioaktivt stof i et dyr med henblik på at initiere et immunrespons, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter parenteral indgivelse til dyret af et bioaktivt stof indkapslet i et biokompatibelt excipients til dannelse af en mikrokapsel med en størrelse mindre end 10 μm .

57. Metode ifølge krav 56, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-10 μm .

58. Metode ifølge krav 56, k e n d e t e g n e t ved, at trinnet til parenteral indgivelse omfatter en enkelt injektion.

59. Metode ifølge krav 56, k e n d e t e g n e t ved, at trinnet til parenteral indgivelse omfatter flere injektioner.

60. Metode ifølge krav 56, k e n d e t e g n e t ved, at det bioaktive stof er valgt blandt antigener, immunomodulatorer, allergener, lymfokiner, monokiner og cytokiner.

61. Præparat til indføring af et bioaktivt stof i et dyrs slimhindeassocierede lymforetikulære væv, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en effektiv mængde af stoffet indkapslet i et biokompatibelt excipients til dannelse af mikrokapsler med en størrelse mindre end 10 μm .

62. Præparat ifølge krav 61, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-10 μm .

63. Præparat ifølge krav 61, k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er valgt blandt lægemidler, næringsmidler, immunomodulatorer, lymfokiner, monokiner, cytokiner, antigener og allergener.

64. Præparat ifølge krav 61, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 5-10 μm , således at de kan bevares i de slimhindeassocierede lymforetikulære væv.

5

65. Præparat ifølge krav 61, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse mindre end ca. 5 μm , således at de kan passere igennem de slimhindeassocierede lymforetikulære væv.

10

66. Præparat ifølge krav 65, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse på 1-5 μm .

15

67. Præparat ifølge krav 63, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne består af en blanding af et stort antal af en første mikrokapsel, der har en størrelse på mindre end ca. 5 μm , og et stort antal af en anden mikrokapsel, der har en størrelse på 5-10 μm , til tilvejebringelse af både systemisk immunitet og slimhindeimmunitet i dyret.

20

68. Præparat ifølge krav 44, k e n d e t e g n e t ved, at de første mikrokapsler har en størrelse på 1-5 μm .

25

69. Præparat til potensering af et dyrs immunrespons, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en blanding af et første frit forekommende bioreaktivt stof til tilvejebringelse af et primært respons og mikrokapsler med en biokompatibel excipientsvæg og indeholdende et andet bioaktivt stof, som frigives pulserende til potensering af et efterfølgende respons.

30

70. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at både det første og det andet stof er et antigen.

35

71. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at både det første og det andet stof er et allergen.
- 5 72. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af stofferne er et antigen.
73. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af stofferne er et allergen.
- 10 74. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af stofferne er et lymfokin.
75. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af stofferne er et cytokin.
- 15 76. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af stofferne er et monokin.
77. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét af stofferne er en immunmodulator.
- 20 78. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse over ca. 1 μ m.
- 25 79. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse mellem 1-10 μ m.
80. Præparat ifølge krav 69, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse over ca. 10 μ m.
- 30 81. Præparat til tilvejebringelse af systemisk immunitet i et dyr, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en effektiv mængde af et bioaktivt stof indkapslet i et biokompatibelt excipients til dannelse af mikrokapsler med en størrelse mellem 1-10 μ m i diameter.
- 35

82. Præparat ifølge krav 81, k e n d e t e g n e t ved, at det bioaktive stof er valgt blandt antigener, allergener, lymfokiner, monokiner og immunomodulatorer.

5 83. Præparat til potensering af et dyrs immunrespons, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en blanding af effektive mængder af en første biokompatibel mikrokapsel med en størrelse mindre end ca. 10 μm , og som indeholder et første bioaktivt stof, og en anden
10 biokompatibel mikrokapsel med en størrelse over ca. 10 μm , og som indeholder et andet bioaktivt stof, idet den første mikrokapsel tilvejebringer et primært immunologisk respons, og den anden mikrokapsel pulserende frigiver det andet stof til potensering af et efterfølgende
15 immunologisk respons.

84. Præparat ifølge krav 83, k e n d e t e g n e t ved, at den første mikrokapsel har en størrelse mellem 1-10 μm .

20 85. Præparat ifølge krav 83, k e n d e t e g n e t ved, at mindst én af de bioaktive stoffer er valgt blandt antigener, allergener, lymfokiner, monokiner, cytokiner og immunomodulatorer.

25 86. Præparat til forøgelse af biotilgængeligheden af det bioaktive middel ved oral indgivelse, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter biokompatible mikrokapsler indeholdende effektive mængder af stoffet og med en
30 størrelse mindre end ca. 10 μm .

87. Præparat ifølge krav 86, k e n d e t e g n e t ved, at mikrokapslerne har en størrelse mellem 1-10 μm .

35 88. Præparat ifølge krav 86, k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er valgt blandt lægemidler, immunomodulatorer, lymfokiner, monokiner, cytokiner, næringsmidler,

antigener og allergener.

5

10

15

20

25

30

35

