

3214/93

67238

10400

~~HATÓANYAGFELSZABADULÁS SZABÁLYZÁSA HELYI GYULLADÁSVÁLASZ~~

~~BEFOLYÁSOLÁSA ÚTJÁN~~
ngagyfelszabadulást, kinetikus
ENDOCON, INC. South Walpole, MA, US

szabályozott ható-
 * implantációs

Nemzetközi bejelentés napja: 1992. 05. 13.

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/US 92/04059

Elsőbbsége: 1991. 05. 14. (699,763)

US

Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/20325

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~A találmány általában véve hatóanyagfelszabadító rend-
szerekre vonatkozik. Közelebbről, a találmány tárgya beülte-
tés céljára kialakított, biológiailag hatásos anyag szabály-
zott ütemű felszabadítására alkalmas termék, amely bioló-
giailag hatásos anyagot és legalább egy sejtregulátort
(sejtszabályzó anyagot) tartalmaz; a terméknek egy egyé-
nén végzett, szubkután bevitele helyi (lokális) szövetválaszt
vált ki vagy gátolja azt; és a sejtregulátor megfelelő men-
nyiségben van jelen a helyi szövetválasz, s így a biológiail-
lag hatásos anyag termékből végbemenő felszabadulási kineti-
kájának a befolyásolására.~~

A sejtregulátor például valamilyen interleukin, inter-
feron, vérképző faktor, tumornekrózis faktor, kemotaktikus
faktor, szaporodási faktor vagy gyulladáscsökkentő hatóanyag

lehet. A biológiailag hatásos anyag például valamilyen fehérje, polipeptid, polinukleotid, előnyösen valamilyen gyógyszerhatóanyag - például AIDS elleni, rákellenes, antibiotikum, antivirális, enzimgátló, neurotoxikus, opioid, al-tató, csillapító, görcsgátló, görcsoldó, vérnyomáscsökkentő, fájdalomcsillapító, lázcsökkentő, gyulladásgátló, helyi érzéstelenítő, depresszió elleni, antipszichotikus, hányásgátló, vagy neurotranszmitter hatóanyag lehet. A találmány szerinti termék vivőanyagot is tartalmazhat.

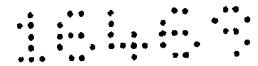
A vivőanyag például biológiai körülmények között lebomló vagy le nem bomló, polimer matrixból álló rendszer része lehet.

A sejtrekulátor jelentősége abban áll, hogy a helyi gyulladásválaszt stimulálja vagy gátolja, s így fokozott "paraglanduláris" környezetet eredményez, ami az idegen test jellegű implantátum betokolódását, a tokban fellépő érképződést és nyirokédképződést idéz elő, s így a hatóanyag szabályzott felszabadulásának kedvez, továbbá elősegíti a hatóanyag felszívódását a szisztémás keringésbe.

Berouin

3214/93

67238



Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA Kft.

NSZOS: AEIK 9/22
AEIK 45/06

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~HATÓANYAGFELSZABADULÁS SZABÁLYZÁSA HELYI GYULLADÁSVÁLASZ~~

~~BEPOLYÁSOLÁSA ÚTJÁN~~
FELSZABADULÁSI ~~BEJELENTÉS~~
ENDOCON, INC. South Walpole, MA, US

szabályozott hatóanyag
implanációs területre

Feltaláló:

LEONARD, Robert, J. Lynnfield, MA, US

Nemzetközi Bejelentés napja: 1992. 05. 13.

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/US 92/04059

Elsőbbsége: 1991. 05. 14. (699,763)

US

Nemzetközi közzététel száma: WO 92/20325

A találmány általában véve hatóanyagfelszabadító rendszerekre, konkrétan hatóanyagból és sejtrekulátorból (sejtszabályzó anyagból) álló olyan termékre vonatkozik, amely emberbe vagy állatba szubkután úton bevezetve a helyi szövetválaszt, s ezáltal a hatóanyagnak a teljes keringésbe végbemenő felszívódását befolyásolja.

Állandó igény áll fenn olyan megbízható, szabályzott ütemű hatóanyagfelszabadító rendszerek iránt, amelyekből a hatóanyag egy egyénben hosszabb időn át, ismételt adagolás nélkül felszabadulhat. A klinikai terápiás eljárások gyakran megkívánják egy hatóanyag folyamatos adagolását vagy több hatóanyag sorrendben, szabályszerű időközökben, hosszabb időtartamon át, állandó adagokban végbemenő felszabadulását.

A szabályzott hatóanyagfelszabadulásra irányuló törekvések hosszú múltra tekinthetnek vissza. Ennek során kidolgozott módszerek például a tartós hatású, orális gyógyszerformák, bólusz-injekciók, bőrön át felszívódást biztosító (transzdermális) tapaszok és szubkután implantátumok.

A beültethető hatóanyagfelszabadító rendszerek kidolgozására irányuló eddigi kutatások során polimer vagy nempolimer anyagokat alkalmaztak. A polimer rendszerek biológiai körülmények között le nem bomló vagy lebomló polimer matrixokból állnak. Az ilyen típusú, polimer-alapú rendszereket a hatóanyaggal kombinálják, s így: vagy eróziós matrix-rendszer alakítanak ki, ahol a hatóanyag a polimer matrixban egyenletesen eloszlik, és az egyén szervezetébe történő bevezetése után a biológiai folyadékban a polimer lebomlása

folytán felszabadul; vagy diffúziós matrixrendszert alakítanak ki, ahol a hatóanyag a polimer matrixon át végbemenő diffúzió útján szabadul fel; vagy diffúziós-eróziós matrixrendszert hoznak létre, amelyből a hatóanyag egyrészt a polimer matrixon át végbemenő diffúzió útján, másrészt a polimer felületének eróziós lebomlása következtében szabadul fel. A vizes vagy olajos szuszpenzióban elosztatott mikrogömbök módszerét is felhasználták: ennek során a hatóanyagot biológiai körülmények között erózió útján lebomló polimerrel vonják be, és szubkután úton befecskendezik. A mikrogömbök (mikroszférák) erózió következtében lebomlanak, és a hatóanyagot a mikrogömbök méretének és számának megfelelően szabadítják fel. Javasoltak továbbá hidrogéleket és polimer rezervoárokat (raktáarakat) alkalmazó rendszereket is. A nempolimer rendszereket például úgy állítják elő, hogy a hatóanyag és valamilyen kötőanyag keverékét pelletalakká préselelik. Az ilyen nempolimer rendszerek teljesen megömlesztett pelletből vagy részben megömlesztett pelletből is előállíthatók. A teljesen megömlesztett pellet esetében a hatóanyagot a kötőanyaggal együtt megolvasztják, majd kristályosítással kristályos matrixot alakítanak ki; a részben megömlesztett pellet esetében a hatóanyagnak és a kötőanyagnak a hatóanyagnál alacsonyabb olvadáspontú keverékét előbb megmelegítik, majd lehűtik úgy, hogy csak a kötőanyag olvad meg és kristályosodik ki. Kifejlesztettek továbbá koleszterines matrixrendszereket is.

A fenti rendszerek hátrányát jelentik a különböző, szük-

ségszerűen jelentkező problémák, például: az említett, általános permeabilitás a makromolekulák irányában; a makromolekulák duzzadása, amelynek eredményeként eróziós vagy diffúziós rendszerekben megkötve maradnak; a vízben jól oldódó makromolekulák az implantátumokban változékonny oldódási kinetikát mutatnak; bizonyos pH-körülmények között fehérjék halmozódnak fel, gélszerű anyagokká alakulnak, s így a felszabadulást akadályozzák; nagy molekulatömegű molekulák transzportsejtek által végbemenő felvétele problematikus; a felület eróziójának időtartama nem definiált, s így hosszabb időn át hatástalan mennyiségű hatóanyag szabadul fel, aminek következtében az implantátumot a hatékony felszabadulási időszak végén el kell távolítani.

Számos fenti problémát megoldottak a nempolimer implantátumok viszonylag új technológiája útján, a teljesen megömlesztett és részben megömlesztett implantátumok eseteiben (lásd például a Leonard számára engedélyezett 4 748 024 és 4 892 734 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásokat, valamint az egyidejűleg vizsgálat alatt álló 07/565,273 számú "Több hatóanyagot felszabadító rendszer" című, 1990. augusztus 9-én benyújtott szabadalmi bejelentés és az egyidejűleg vizsgálat alatt álló 07/163,328 számú "Részben ömlesztett peptid-pellet" című, 1988. március 2-án benyújtott szabadalmi bejelentést, amelyek teljes leírását hivatkozásként foglaljuk e bejelentésünkbe.

Valamennyi fentebb említett megközelítési módnak az a hiánya, hogy nem vesz figyelembe egy kritikus tényezőt,

amely a beültethető, tartós hatóanyagfelszabadító rendszerekben fennáll: azaz a beültetett rendszerekkel kiváltott helyi (lokális) szövetválasz hatását a hatóanyag felszabadulására. A jelen találmány alapja éppen ennek a tényezőnek a felismerése, valamint számbavételének lehetősége és az ezzel nyújtott előny kiaknázása.

A találmány révén olyan termék áll rendelkezésre, amely biológiailag hatásos anyagot, legalább egy sejtrekulátort (sejtszabályzót, celluláris szabályzó anyagot) és adott esetben vivőanyagot tartalmaz; a találmány továbbá módszert tesz lehetővé egy ilyen termék szubkután bevezetésére emberi vagy állati szervezetbe.

A sejtrekulátor képes stimulálás vagy gátlás útján egy vagy több olyan folyamat szabályzására, amelyek kapcsolatban állnak a szubkután implantátum által kiváltott helyi gyulladásválasszal. Ilyen folyamatok például: makrofágok termelése, az implantátumot bevonó (betokoló) rostos szövet burjánzása; a rostos tok beszűrődése új véredényekkel és nyirokedényekkel; valamint lipofil vagy hidrofil molekulák transzportja a betokolódott implantátumba vagy implantátumból. A kolónia stimulálásának, az érképződésnek és szövetképződésnek e specifikus szabályzása útján a sejtrekulátor elősegíti a szubkután implantátumot körülvevő "paraglanduláris" tartomány képződését, amely képes aktívan vagy együttműködve részt venni például a biológiailag aktív anyagnak a "paraglanduláris" tartományból való felszabadulásában. A találmány tehát a természetes eredetű, helyi gyulladásválaszt

úgy hasznosítja, hogy egy vagy több sejtregulátor jelenlétét, koncentrációját és megjelenésének sorrendjét mesterségesen befolyásolja, s így hat a biológiailag aktív anyagnak a betokolódott implantátumból végbemenő felszabadulására.

A biológiailag hatásos anyag előnyösen valamilyen gyógyszerhatóanyag. A sejtregulátor előnyösen valamilyen citokin. Az adott esetben felhasznált vivőanyag változatos típusú hatóanyagfelszabadító rendszernek egy része lehet, például polimer rendszerek, nempolimer rendszerek, mikrogömbös, hidrogéles, polimer-rezervoáros vagy koleszterin-matrixos rendszernek része, amelyek segítségével az implantátum megvalósítható.

A következőkben rövid magyarázatot fűzünk a csatolt rajzokhoz.

Az 1. ábra a beültetett hatóanyag-pellet eltávolítása után kialakuló "paraglanduláris" tartomány keresztmetszete pásztázó elektronmikroszkóppal végzett vizsgálat alapján.

A 2. ábra a beültetett pelletet körülvevő tartomány keresztmetszete pásztázó elektronmikroszkóppal nézve.

A 3. ábra a tartományt határoló fal keresztmetszete, amely mutatja a véredményeket és a relatív szövetsűrűségeket pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálat alapján.

A 4. ábra két hajszálméretű véredény keresztmetszete a tok falának középső részében, pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálat alapján.

Az 5. ábra a 4. ábrában bemutatott minta másik metszete, amely a pásztázó elektromikroszkópos vizsgálat alapján mu-

tatja az ép eritrocitákat a véredényeken belül.

A 6. ábra egy fibroblaszt vékony metszete, amely kollagén rostocskákat mutat normális ismétlődéssel, transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálat alapján.

A 7. ábra rostos fal vékony metszete, amelyet 6 hó elteltével metszettünk ki; néhány, lipidekkel telt habsejtet ("foam cell") mutat laza kollagén rostocskák között a transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálat alapján.

A 8. ábra rostos fal vékony metszete, melyet 13 hó elteltével metszettünk ki; lipiddel telt habsejtek lényegesen sűrűbb populációit és sűrűbb kollagén rostocskákat mutat, mint a 6. hónap után rögzített 7. ábrán (transzmissziós elektronmikroszkóppal végzett vizsgálat eredménye.)

Mindezek alapján a találmány hatóanyagfelszabadító rendszerre vonatkozik, amely egy hatóanyagot és egy sejtregulátort (sejtszabályzó anyagot) tartalmaz, s amely szubkután úton egy egyén szervezetébe vezetve a helyi szövetválaszt befolyásolja, és ezáltal a hatóanyag szabályzott ütemű felszabadulását eredményezi.

Ha egy emberi vagy állati szervezetbe szubkután úton idegen testet viszünk be, akkor természetes eredetű, helyi gyulladásválasz lép fel. E válaszra jellemző a makrofágok stimulálása, az idegen testet betokoló rostos szövet szaporodása, valamint új véredények és nyirokedények beszűrődése a rostos tokba [lásd például S. M. Wahl és munkatársai: "Szaporodási faktorok szerepe a gyulladásban és a gyógyulásban", J. Cell. Biochem. 40, 193-199 (1989); A. Roberts és

munkatársai: "A B típusú szaporodási faktor transzformálása: fibrózis és érképződés gyors kiváltása in vivo, és kollagénképződés stimulálása in vitro körülmények között", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 4167-4171 (1986)]. Ennek a gyulladásválasznak a specifikus szabályzását természetes eredetű, lokálisan ható sejtregulátorok látják el, amelyek befolyást gyakorolnak a kolónia stimulálására, az érképződésre és szövétképződésre [lásd például: K. Arai és munkatársai: "Cytokinek: az immun- és gyulladásválaszok koordinátorai", Ann. Rev. Biochem. 59, 783-836 (1990)]. Az ilyen kölcsönhatások összegeként "paraglanduláris" tartomány alakul ki, amely körülvéveszi az idegen testet, és képes a folyamatokban aktívan és kölcsönhatásban részt venni.

Felismertük, hogy ez a paraglanduláris tartomány fontos tényező a beültetett (implantált) felszabadító rendszerek felszabadulási kinetikájának a meghatározásában. E találmány célja a helyi gyulladásválasz hasznosítása különböző sejtregulátorok jelenlétének és koncentrációinak mesterséges befolyásolásával abból a célból, hogy a hatóanyag a beültetett felszabadító rendszerből végbemenő, szabályzott ütemű felszabadulását kedvezően befolyásoljuk. A különböző, sejtes és szöveti populációk aktív folyamatainak módosításával és egyensúlyával a találmány célja az idegen test jellegű implantátumból végbemenő hatóanyagfelszabadulás és felszívódás befolyásolása. Így a találmány új megközelítést jelent a hatóanyagfelszabadító rendszerek területén.

A találmány magában foglalja egy biológiailag aktív

anyag beültetését, amelynek egy emberi vagy állati szervezetben gyógyászati szempontból hatásos mennyiségben kell felszabadulnia; valamint legalább egy sejtrekulátor beültetését, amely elegendő mennyiségben van jelen annak a helyi gyulladásválasznak a befolyásolására, amely a beültetés (implantáció) következménye.

A. A biológiailag hatásos anyag

A biológiailag hatásos anyag bármely, biológiai szempontból hatékony anyag, így fehérje, polipeptid, polinukleotid, nukleoprotein, poliszacharid, glikoprotein, lipoprotein, vagy ilyen molekulák szintetikus vagy biotechnológiai úton előállított analógja lehet.

A biológiailag hatásos anyag előnyösen gyógyszerhatóanyag. Gyógyszerhatóanyag az olyan anyag, amelyet embereken vagy állatokon alkalmaznak vagy adagolnak: diagnosztikai segédeszközként; vagy valamilyen betegség vagy kóros állapot kezelésére vagy megelőzésére; vagy fájdalom enyhítésére (megszüntetésére); vagy fiziológiai vagy kóros állapot megszüntetésére, befolyásolására, illetve fiziológiai állapot fenntartására vagy javítására.

A jelen találmány szempontjából számításba vehető hatóanyag típusok például: az AIDS elleni anyagok, rákellenes anyagok, antibiotikumok, antivirális vegyületek, enzimgátlók, neurotoxinok, opioidok, altatók, csillapítók (trankvillánsok), antikonvulzív (görcsgátló) hatóanyagok, izomrelaxánsok és antiparkinson hatóanyagok, görcsoldók és izom-

összehúzó anyagok, vérnyomáscsökkentők, fájdalomcsillapítók, lázcsökkentő és gyulladásgátló anyagok, helyi érzéstelenítők, prosztaglandinok, depresszió elleni vegyületek, anti-pszichotikus vegyületek, hányásgátlók, képformáló (leképző) szerek, specifikusan célzott hatóanyagok, neurotranszmitterek (idegingerület-átvivő anyagok) és fehérjék.

Az AIDS ellen ható anyagokat az autoimmunhiány tünetcsoportjának (AIDS) kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzák. Ilyen hatóanyagok például: a CD4, 3'-azido-3'-dezoxitimidin (AZT), a 9-(2-hidroxi-etoxi-metil)-guanin (acikloriv), foszfono-hangyasav, 1-amino-adamantán, a T peptid és a 2',3'-di-dezoxicitidin.

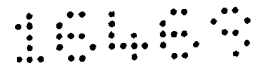
Rákellenes anyagok a rák kezelésére vagy megelőzésére alkalmazható termékek. Ilyen anyagok például: a metotrexát, ciszplatin, prednizon, hidroxiprogeszteron kaproát, medroxiprogeszteron acetát, megösztrol acetát, dietil-sztilbösztrol, etinil-ösztradiol, tamoxifen, tesztoszteron propionát, fluoximeszteron, vinblasztin (VLB), vinkrisztin, vindezin, etopozid, tenipozid, daktinomicin (aktinomicin D), daunorubicin (daunomicin, rubidomicin), doxorubicin, bleomicin, plikamicin (mitramicin), mitomicin (mitomicin C), aszparagináz, hidroxikarbamid, prokarbazin (N-metil-hidrazin, MIH), mitotán, amino-glutetimid, mekloretamin, ciklofoszfamid, melfalán (szarkolizin), uracil-mustár, klórambucil, buszulfán, karmusztin (BCNU), lomusztin (CCNU), szemusztin (metil-CCNU), sztreptozocin (sztreptozotocin), dekarbazin (DTIC: dimetil-triazeno-imidazol-karboxamid),

metotrexát (ametopterin), fluor-uracil (5-fluor-uracil, 5-FU), citarabin (citozin-arabinoxid), merkapto-purin (6-merkapto-purin, 6-MP), és a tio-guanin (6-tio-guanin, TG).

Az antibiotikumok a hatóanyagok jól ismert osztályát képviselik: mikroorganizmusok szaporodását gátolják vagy a mikroorganizmusokat megölik. Az antibiotikumok szintetikus vagy mikroorganizmusok segítségével állíthatók elő. Az antibiotikumokra példaként említhetők: penicillin, tetraciklin, minociklin, doxiciklin, vanomicin, bacitracin, kanamicin, neomicin, eritromicin és a cefalosporinok. A cefalosporinokhoz tartoznak például: a cefalotin (keflin, szeffin), cefapirin (cefadil), cefazolin (ancef, kefzol), cefalexin (keflex), cefradin (anszpor, velocef), cefadroxil (duricef, ultracef), cefamandol (mandol), cefoxitin (mefoxin), cefaklor (ceklor), cefuroxim (zinacef), cefonicid (monocid), ceforanid (precef), cefotaxim (klaforán), moxalaktám (moxám), ceftizoxim (cefizox), ceftriaxon (rocefin) és a cefoperazon (cefobid).

Az antivirális hatású anyagok képesek vírusok elroncsolására vagy replikációjuk gátlására. Ilyen antivirális anyagok például: az α -metil-1-adamantán-metil-amin (rimantadin), 1- β -D-ribofurazonil-1,2,4-triazol-3-karboxamid (ribavirin), 9-(2-hidroxi-etoxi)-metil-guanin (aciklovir), adamantán-amin, 5-jód-2'-dezoxiuridin (idoxuridin) és az adenin-arabinozid (vidarabin).

Az enzimgátlók az enzimreakciót gátolják. Ilyen enzimgátlók például: az edrofonium-klorid, N-metil-fizostigmin,



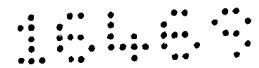
(-)-neosztigmin-bromid, fizosztigmin-szulfát, takrin hidroklorid (THA), takrin, 1-hidroxi-maleát, jód-tubercidin, p-bróm-tetramizol, (-)-10-(α -dietyl-amino-propionil)-fentiazin hidroklorid (As-1397), kalmidazolium-klorid, hemikolinium-3, 3,5-dinitro-pirokatechin (OR-486), diacil-glicerin-kináz-gátló I (R59022), diacil-gliceril-kináz-gátló II (R59949), 3-fenil-propargil-amin, N⁶-monometil-L-arginin-acetát, karbidopa, (3-hidroxi-benzil)-hidrazin hidroklorid (NSD-1015), hidrálazin hidroklorid (aprezolin), klorgilin hidroklorid, L(-)-deprenil hidroklorid, D(+)-deprenil hidroklorid, hidroxil-amin hidroklorid, iproniazid-foszfát, 6-metoxi-tetrahydro-9H-pirido-indol, nialamid, pargilin hidroklorid, kinakrin hidroklorid, szemikarbazid hidroklorid, tranilcipromin hidroklorid, (N,N-dietyl-amino-etyl)-2,2-difenilvalerát hidroklorid, 3-izobutil-1-metil-xantén, papaverin hidroklorid, indometacin, 2-ciklooktil-2-hidroxi-etyl-amin hidroklorid (CONH), (\pm)-2,3-diklór- α -metil-benzil-amin (DCMB), (LY-78335), 8,9-diklór-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin hidroklorid, p-amino-glutetimid, R(+)-p-amino-glutetimid tartarát, S(-)-p-amino-glutetimid tartarát, L-3-jód-tirozin, L- α -metil-tirozin, D,L- α -metil-tirozin és allopurinol.

A neurotoxinok olyan anyagok, amelyek az idegrendszerre, például az idegsejtekre toxikus hatást fejtenek ki. Ilyen neurotoxinok például: az adrenerg, kolinerg, dopaminerg és más neurotoxinok. Adrenerg neurotoxinok például: az N-(2-klór-etyl)-N-etyl-(2-bróm-benzil)-amin hidroklorid.

Kolinerg neurotoxin például az acetil-etil-kolin-mustár hidroklorid (acetil AF-64). Dopaminerg neurotoxin például a 6-hidroxi-dopamin hidrobromid, az 1-metil-4-(2-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin hidroklorid, 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinium-perklorát, N-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin hidroklorid, valamint az 1-metil-4-fenil-piridinium-jodid. Egyéb neurotoxinok például: az L- β -metil- α,β -diamino-propionsav hidroklorid, (\pm)- β -metil- α,β -diamino-propionsav hidroklorid, és az L- β -oxalil- α,β -diamino-propionsav, valamint a kinolinsav.

Az opioidok olyan hatóanyagok, amelyek hatásai az opiátok hatásaihoz hasonlítanak, azonban az ópiumban nem fordulnak elő. Az opioidok részben opioid-agonisták, részben opioid-antagonisták. Opioid-agonisták például: a kodein-szulfát, fentanil-citrát, hidrokodon-bitartarát, loperamid hidroklorid, morfin-szulfát, noszkapin, norkodein, normorfin és a tebain. Opioid-antagonisták például: a nor-binaltorfimin hidroklorid, buprenorfin, β -klórnaltrexamin dihidroklorid, β -funaltrexamin hidroklorid, nalbufin hidroklorid, nalorfin hidroklorid, naloxon hidroklorid, naloxonazin, naltrexon hidroklorid és a naltrindol hidroklorid (NTI).

Az altatószerek (hipnotikumok) olyan anyagok, amelyek altató (hipnotikus) hatást fejtenek ki. Ilyen altatók például: a pentobarbitál-nátrium, fenobarbitál, szekobarbitál, tiopentál és ezek keverékei; valamint a heterociklusos altatók, így a dioxo-piperidinek, glutárimidek, dietil-izovaleramid, (α -bróm-izovaleril)-karbamid, uretánok és diszulfánok.



A trankvillánsok (nyugtatók) nyugtatólag hatnak. A trankvillánsokra példaként említhető a klórpromazin, promazin, flufenazin, rezerpin, deszerpidin és a meprobamát.

Az antikonvulzív (görcsgátló) hatóanyagok görcsök megelőzésére, enyhítésére vagy megszüntetésére alkalmazhatók. Ilyen hatóanyagok például: a primidon, fenitoin, valproát, Chk és az etoszuximid.

A izomrelaxánsok (izomlazítók) és az antiparkinson hatóanyagok olyan vegyületek, amelyek az izmokat lazítják, illetve a Parkinson-megbetegedéssel kapcsolatos tüneteket csökkentik vagy megszüntetik. Ilyen hatóanyagok például: a mefenezin, metokarbomál, ciklobenzatrin hidroklorid, trihexilfenidil hidroklorid, levodopa, karbidopa és a biperiden.

A görcsoldók olyan anyagok, amelyek segítségével az izmok görcsei vagy összehúzódásai megelőzhetők vagy enyhíthetők. Ilyen hatóanyagok például: az atropin, szkopolamin, oxifenonium és a papaverin.

A vérnyomáscsökkentő anyagok a magas vérnyomás leküzdésére alkalmazhatók. Ilyen hatóanyag például az α -metil-dopa, valamint annak (pivaloil-oxi-etil)-észtere.

A fájdalomcsillapítók fájdalom megelőzésére, enyhítésére vagy megszüntetésére alkalmazható hatóanyagok. Ilyen fájdalomcsillapító például a morfin-szulfát, kodein-szulfát, meperidin és a nalorfin.

A lázcsökkentő hatóanyagokkal a láz megszüntethető vagy csökkenthető; a gyulladáscsökkentő hatóanyagok a gyulladások

gátlására vagy megszüntetésére alkalmazhatók. Ilyen hatóanyagok például: az aszpirin (acetil-szalicilsav), indometacin, indometacin-nátrium-trihidrát, szalicilamid, naproxen, kolchicin, fenopropfen, szulindak, difluniszal, diklofenak, indoprofen és a szalicilamid-nátrium.

A helyi érzéstelenítő hatóanyagok egy lokalizált területen érzéstelenítő hatást fejtenek ki. Ilyen érzéstelenítő hatóanyag például a prokain, lidokain, tetrakain és dibukain.

A prosztaglandinok vegyületosztálya jól ismert: e hatóanyagok természetben előforduló, kémiaailag rokon, hosszú szénláncot tartalmazó hidroxizsírsavak, amelyek különféle biológiai hatásokkal rendelkeznek. Ilyenek például a prosztaglandin-E₂ és a prosztaglandin-E₁.

A depresszió elleni hatóanyagok alkalmazásával a depresszió megelőzhető vagy megszüntethető. Az antidepresszív anyagokra példaként említhető az imipramin, amitriptilin, nortriptilin, protriptilin, dezipramin, amoxapin, doxepin, maprotilin, tranilcipromain, fenelzin, valamint az isokarboxazid.

Az antipszichotikus hatóanyagokkal a pszichotikus viselkedési forma módosítható. Ilyen hatóanyagok például a fenotiazinok, butirofenonok és a tioxanténszármazékok.

A hányásgátló (antiemetikus) hatóanyagok segítségével a hányinger és a hányás megelőzhető vagy megszüntethető. Ilyen hatóanyag például a dramamin.

A képalkotó (leképző) anyagokkal egy kívánt helyről,

például egy daganatról in vivo körülmények között kép alakítható ki. A képkialakító (képkalkotó) hatóanyagok in vivo körülmények között kimutatható jelzéssel rendelkeznek: ilyenek például a fluoreszkáló jelzéssel bíró antitestek. Ebben az esetben az "antitest" kifejezés mind a teljes antitestre, mind annak fragmentumaira vonatkozik.

A specifikusan célzott anyagok olyan vegyületeket jelentenek, amelyek egy terápiás hatású anyagot egy kívánt helyre, például egy daganatba képesek eljuttatni, és így terápiás hatás érhető el. Ilyen célzásra alkalmas anyagok például képesek kedvező hatású toxinok vagy más hatóanyagok szállítására. A célzásra alkalmazott anyag például a toxinhoz, így ricin A-hoz kötött antitest, vagy egy gyógyszerhatóanyaghoz kötött antitest lehet.

A neurotranszmitter anyagok ingerlés hatására szabadulnak fel egy neuronból (idegsejtből), és a célsejtet elérve azt gátolják vagy stimulálják. Ilyen neurotranszmitter például a dopamin, szerotonin, γ -amino-vajsav, noradrenalin, hisztamin, acetyl-kolin, valamint az adrenalin.

A "fehérje" kifejezés a szakterületen jól ismert; a táplálmány céljára a peptideket is magában foglalja. A fehérjék vagy a peptidek bármilyen, biológiailag hatásos fehérjék vagy peptidek, természetes eredetű vagy szintetikus anyagok lehetnek. Ilyen fehérjék például: az antitestek, enzimek, szteroidok, növekedési hormon, a növekedési hormont felszabadító hormon, gonadotropin-felszabadító hormon, valamint ezek agonista és antagonistá analógjai; szomatostatint és

analógjai; gonadotropinok, így a luteinizáló hormon és a tüszőt stimuláló hormon, a T peptid, tirokalcitonin, paratiroid hormon; glukagon, vazopresszin, oxitocin, angiotenzin I és II; bradikinin, kallidin; adrenokortikotróp hormon; tiroid-stimuláló hormon; inzulin; valamint a fenti molekulák számos analógja és rokona.

A fentebb részletesen felsorolt anyagok lehetnek szabad vagy sóformában; a találmány céljára mindkét forma számításba vehető. Továbbá, ha egy hatóanyag valamely konkrét sóformáját soroljuk fel, akkor e helyett más, biológiai szempontból elfogadható sók is felhasználhatók. Biológiai szempontból elfogadható só például: a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, laureát, palmitát, foszfát, nitrát, borát, acetát, maleát, tartarát, oleát, szalicilát; valamint fémekkel, továbbá szerves kationokkal alkotott sók, például kvaterner ammóniumsók.

A találmány körébe tartoznak továbbá a fentebb felsorolt hatóanyagok származékai és az azokkal egyenértékű hatóanyagok is. Származéknak tekintjük a fentebb felsorolt hatóanyagokhoz szerkezetileg hasonló olyan anyagokat, amelyek segítségével lényegében azonos vagy teljesen azonos hatás érhető el. Egyenértékű anyag az olyan hatóanyag, amely azonos vagy lényegében azonos funkciót lát el, vagy hatása azonos vagy lényegében azonos.

A biológiailag hatáso anyag elegendő mennyiségben van jelen a terápiás hatás elérésére legalább három havi felszabadulás során. Egyes előnyös megvalósítási formákban a bio-

lógiaailag hatásos anyag elegendő mennyiségben van jelen a terápiás hatás legalább három hónapos kiváltására a szisztémás felszabadulás során. Terápiásan hatásos dózis az a mennyiség, amely egy kezelésre szoruló kóros állapot vagy betegség megelőzésére, kezelésére vagy a tünetek enyhítésére szükséges.

B. A sejtrekulátor (sejtszabályzó anyag)

Sejtrekulátoron értünk bármely olyan anyagot, amely a helyi szövetválaszt befolyásolja: például (azonban korlátozás szándéka nélkül) ilyen a citokin vagy egy citokinnal homológ onkogén (daganatképző) termék; vagy bármely vegyület, amely ezeket a regulátorokat gátolhatja vagy más módon befolyásolhatja, például a szteroid vagy nemszteroid gyulladáscsökkentők [lásd például: K. Arai és munkatársai: "Citokinek: az immun- és gyulladásválasz koordinátorai", Ann. Rev. Biochem. 59, 783-836 (1990); F. R. Balkwill és F. Burke: "A citokin-hálózat", Immunology Today 16, 299-304 (1989 szeptember)]. A citokinek részt vesznek az emlős sejtek szaporodásának és differenciálódásának a szabályzásában, valamint az immun- és gyulladásválaszok során fellépő sejtes (celluláris) kölcsönhatásokban.

A helyi szövetválasz befolyásolásán azt értjük, hogy a sejtrekulátor megfelelő mennyiségben van jelen az implantátumra adott lokális gyulladásválasz gyorsítására, lassítására, fokozására vagy csökkentésére. Funkcionális szempontból a sejtrekulátor megfelelő mennyiségben van jelen a bioló-

giailag hatásos anyag felszabadulásának fokozására vagy csökkentésére egy sejtrekulátort nem tartalmazó implantátumhoz képest. Ez a hatás eredhet például egy olyan sejtrekulátortól, amely stimulálja vagy késlelteti a makrofágok képződését, az implantátumot betokoló rostos szövet burjánzását, a rostos tok beszűrődését új véredényekkel és nyirok-edényekkel, lipofil molekulák transzportját a betokolódtott implantátumon át, valamint hidrofil molekulák transzportját a betokolódtott implantátumon át, továbbá megelőzi (gátolja) vagy elnyomja a kemotaxist.

A sejtrekulátor a biológiailag aktív anyaggal együtt van jelen, megfelelő koncentrációban a helyi szövetválasz befolyásolására; koncentrációja azonban nem elegendő terápiás hatás elérésére az adott, kezelésre szoruló kóros állapottal vagy betegséggel szemben.

A sejtrekulátor előnyösen valamilyen interleukin, interleukin-gátló vagy interleukon-receptor, például az interleukin 1-10 hatóanyagok; valamilyen interferon, például alfa-, béta- vagy gamma-interferon; valamely vérképző faktor, például eritropoietin, granulocita-kolóniát serkentő faktor; makrofág-kolóniát serkentő faktor; vagy granulocita-makrofág kolóniát stimuláló faktor; tumor-nekrózis (daganat-elhalási) faktor, például annak alfa- és béta-változata; béta-transzformáló növekedési faktor, beleértve a béta-1, béta-2, béta-3, inhibin és aktivin hatóanyagokat, kemotaktikus faktor, így neutrofil-aktiváló fehérje, monocita-kemoattraktáns fehérje; makrofág gyulladási fehérje; SIS ("small

inducible secreted"), trombocita-faktor; trombocita bázisos fehérje; a melanóma növekedését stimuláló faktor; növekedési (szaporodási) faktor, például az epidermisz szaporodási faktora, az alfa-transzformáló szaporodási faktor; fibroblaszt szaporodási faktor; trombocitából származó szaporodási faktor; a trombocitából származó endoteliális sejtszaporodási faktor; az inzulinszerű növekedési (szaporodási) faktor; az ideg növekedési faktora; a csontnövekedési/porc-indukáló alfa- és béta-faktor; valamint szteroid és nemszteroid gyulladáscsökkentő anyagok.

A találmány szerint olyan rendszert valósítunk meg, ahol egy vagy több sejtregulátort vezetünk be. A helyi gyulladás-válasz különböző formáinak serkentésére vagy gátlására számításba vehetők a sejtregulátorok különböző kombinációi, valamint a különböző sejtregulátorok bevezetése különböző időpontokban; ilyen úton a biológiailag hatásos anyag felszabadulásának sebessége finoman szabályozható, s így a beteg kezelésére alkalmazott, biológiailag hatásos anyag terápiás hatása maximálissá tehető.

C. A felszabadulás módja

A találmány lehetővé teszi biológiailag hatásos anyag és sejtregulátor felszabadulását egy egyénben befecskendezés vagy beültetés után. Ha a befecskendezés módszerét kívánjuk alkalmazni, akkor a helyi gyulladásválaszra kifejtett, fokozatosan kifejlődő hatást az injekciók időpontjának és sorrendjének variálásával érhetjük el. Amennyiben a beültetés

(implantáció) módszerét alkalmazzuk, akkor a biológiailag hatásos anyag és a sejtrekulátor azonos fizikai egységben vagy különálló fizikai egységekben lehet jelen. Egynél több sejtrekulátort is alkalmazhatunk azonos vagy különálló fizikai egységekben. A helyi gyulladásválaszra kifejtett hatás fokozatossága a fizikai egységek beültetési (implantációs) időpontjainak és sorrendjének variálásával valósítható meg. Továbbá, a biológiailag hatásos anyag és a sejtrekulátor bevezethető önmagukban vagy vivőanyaggal kialakított kombinációban.

A vivőanyag lehet például: biológiai körülmények között lebomló vagy le nem bomló, polimer matrixokból álló polimer rendszer része; préselt keverékből, teljesen vagy részben megömlesztett pelletékből álló nempolimer rendszer; mikrogömbök; hidrogélek; polimer rezervoárok; valamint koleszterin matrixok.

Egy polimer rendszer a polimer matrixok és biológiailag hatásos anyag kombinációjából áll. Ilyen rendszerek például: (i) az eróziós matrixrendszerek, amelyekben a biológiailag hatásos anyag a polimer matrixban egyenletesen oszlik el, és az egyénbe bevezetve a biológiai folyadékban a polimer lebomlása során szabadul fel; (ii) diffúziós matrixrendszerek, ahol a biológiailag aktív anyag a polimer matrixon át végbemenő diffúzió útján szabadul fel; valamint (iii) diffúziós-eróziós matrixrendszerek, ahol a biológiailag hatásos anyag mind a polimer matrixon át végbemenő diffúzió útján, mind a polimer felületének eróziós lebomlása következtében szabadul

fel. Biológiai körülmények között lebomló polimerekként az ilyen rendszerekben például hidroxikarbonsavakat, főként tejsavat és glikolsavat alkalmaznak; felhasználták továbbá a koleszterint, valamint az etilén- és vinil-acetát kopolimerjeit is. (Lásd például a Cohen és munkatársai számára megadott 4 591 496 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást, amely gyógyszerhatóanyag és valamilyen polimer, például etilénből és vinil-acetátból álló kopolimer porok keverékéből álló polimer rendszert közöl; a komponensek keverését a polimer üvegesezési átmeneti hőmérséklete alatt végzik, majd a keveréket az átmeneti pontot meghaladó hőmérsékleten sajtolják.)

Nempolimer rendszerek a biológiailag hatásos anyag és valamely hatástalan, biokompatibilis (biológiai szempontból összeegyeztethető) kötőanyag keverékének pelletté préselésével készíthetők. A felszabadulás sebessége és a felszabadulás egyenletessége a hatóanyag és kötőanyag viszonylagos mennyiségétől, valamint a keverék préselés előtti homogénitásától függ. A nempolimer rendszerek teljesen megömlesztett pelletek is lehetnek, ahol a biológiailag hatásos anyagot nempolimer vivőanyaggal összeömlesztjük, majd hűtés hatására kristályosítva alakítjuk ki az ömlesztett pelletet. (Lásd például a Leonard számára engedélyezett 4 748 024 és 4 892 734 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásokat.) Részben ömlesztett pellet továbbá előállítható úgy, hogy biológiailag hatásos anyagot és egy, a biológiailag hatásos anyagnál alacsonyabb hőmérsékleten olvadó nempolimer

vivőanyagot összekeverünk, a keveréket előbb hevítjük, majd lehűtjük úgy, hogy csak a vivőanyag olvad meg és kristályosodik, s így magában foglalja a nem olvadó hatóanyagot. Ezeket a teljesen és részben ömlesztett pelleteket nem diffúzióra, hanem erózióra alapozott hatóanyagfelszabadulás jellemzeni. (Lásd például a 07/565,273 számú "Több hatóanyagot felszabadító rendszer" című, 1990. augusztus 9-én benyújtott, és 07/163,328 számú "Részben ömlesztett peptid és pellet" című, 1988. március 2-án benyújtott, jelenleg egyidejű vizsgálat alatt álló szabadalmi bejelentéseket.)

A mikrogömbök vizes vagy olajos szuszpenziók formájában kialakított rendszerek, ahol a hatóanyag biológiai körülmények között erodálódó polimerrel van bevonva. A mikrogömböket szubkután injekcióval adagoljuk. A hatóanyag felszabadulása a mikroszférák eróziója során, a mikrogömbök méretének és számának megfelelően megy végbe.

A hidrogél célja a benne jelenlévő, biológiailag hatásos anyag felszabadítása, ha a készítményt vizes környezetbe helyezzük. (Lásd például a Churchill és munkatársai számára engedélyezett 4 526 938 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást, amely polipeptidből és kopolimerből álló készítményt közöl, ahol a hidrofób komponens biológiai körülmények között lebomlik, és a hidrofil komponens biológiai körülmények között lebomló vagy le nem bomló lehet. Ez a készítmény képes vizet abszorbeálni, s így hidrogélt képezni, ha vízbe vagy valamilyen fiziológiai jellegű, vizes közegbe helyezzük; ennek következtében a polipeptid hosszabb

időn át válik szabaddá.

A polimer rezervoár egymással kapcsolatban lévő, porózus falakkal rendelkező, csőszerű eszköz. Az egymással összekötött, porózus falak folytonos utat biztosítanak a biológiailag hatásos anyag mozgásának, amely a rezervoárból a diffúziós útvonal tekervényessége által megszabott sebességgel diffundál. (Lásd például a Schindler számára engedélyezett 4 702 917 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást, amelyben a polimer rezervoárt polilaktonból, például polikaprolaktonból vagy annak kopolimerjeiből, vagy polivalerolaktonból és annak kopolimerjeiből állítják elő, amelyek adalékanyagot, például olyan poliétert is tartalmaznak, amely megfelelő oldószerrel kezelve szelektíven eltávolítható, s így a pórusok kapcsolata megvalósítható. A koleszterin-matrixos felszabadító rendszer olyan matrixot tartalmaz, amely a benne jelenlévő, biológiailag hatásos anyag diffúziója számára átjárható. (Lásd például a Kent számára engedélyezett 4 452 775 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást, amely szerint a matrix koleszterinporból és apró koleszterinrögökből áll, adott esetben kötőanyagot és sikosító anyagot is tartalmaz, és a biológiailag hatásos anyag a matrixban diszpergált állapotban van.

A 4 452 775, 4 702 917, 4 526 938 és 4 591 496 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírások valamennyi közzését hivatkozásként építjük e bejelentésünkbe.

Amint e találmányunkban leírjuk, a sejtrekulátor jelenlétének célja különböző hátrányok kiküszöbölése, amelyek az

összes, fentebb leírt rendszereket terhelik. A helyi gyulladásválasznak a rendszerekben lévő sejtrekulátor bevezetésével elérhető stimulálása vagy gátlása fokozott "paraglanduláris" környezetet (tartományt) eredményez, s így elérhető a hatóanyag szabályzott ütemű felszabadulása.

A sejtrekulátor jelen lehet, mint magrészt egy pelleten belül; vagy bevonatot képezhet a pellet felületén, s így kezdeti stimuláló hatást fejthet ki a helyi gyulladásválaszra; vagy a sejtrekulátorral impregnálhatjuk a pelletet, s így folytonos hatást biztosíthatunk a helyi gyulladásválaszra; vagy a sejtrekulátort kialakíthatjuk a pelleten belül egy réteggként, s így biztosíthatjuk a helyi gyulladásválaszra kifejtett, idő szerint változó hatást.

Jóllehet nem kívánunk ragaszkodni a találmány bármely elméleti magyarázatához, nézetünk szerint fennáll a habsejtek (tömött lipofágok) kemotaxisa az idegen implantátum irányából a rostos szöveten át az ereket és a nyirokedények irányában. Mivel úgy látszik, hogy az implantátum teljesen fedve marad makrofágokkal, feltételezzük, hogy az új makrofágok és az elmozduló lipofágok áramlási sebességének egyensúlya fennáll, valamint szabályzás alatt áll.

A biológiai körülmények között erodálódó, szubkután hatóanyagimplantátum hatására kifejlődő, helyi szövetválasz elemzését pásztázó elektronmikroszkóppal (röviden SEM), valamint transzmissziós elektronmikroszkóppal (TEM) végeztük. E vizsgálataink megerősítik azt a következtetést, hogy a hatóanyagimplantátum aktív részvételének tulajdoníthatóan

szervesen összefüggő mikroanatómiai viszonyok alakulnak ki. E vizsgálatainkban noretindron (NET) pelleteket, NET-et és koleszterint 85:15% viszonyban tartalmazó "Annuelle"-t (Endocon, Inc. Walpole, MA) ültettünk önkéntes egyénekbe, majd az implantáció után 3 és 10,5 hónapos időtartam közötti, különböző időpontokban az implantátumokat eltávolítottuk.

Az 1. ábra a 10 tartomány paraglanduláris (környezeti) keresztmetszete, - amelyet a beültetés után 7 hónappal metszettünk ki - az eltávolított hatóanyag pellettel (SEM vizsgálat alapján). Jól látható a 12 fal, 14 üreg és 16 ágy, amelyek a 10 tartomány részei. A 16 ágyrészben 18 hajszál-eres nyílások vannak jelen. A 20 kötőszövet a 10 tartomány perifériáján laza, a 16 ágy irányában sokkal sűrűbb. A 2. ábra a 7 hó után kimetszett, 22 beültetett hatóanyag pelletet körülvevő 14 tartomány lumenjének keresztmetszete SEM vizsgálat alapján. A 3. ábra a 13,5 hónap eltelte után kimetszett 12 tartományi fal SEM vizsgálatát mutatja: láthatók a 24 vérerek és a megfelelő kötőszöveti sűrűségek. A külső 12 falrésznel a lazább 20 kötőszövet van jelen. A 4. ábra két 24, kapilláris méretű, 13 hó után kimetszett 24 véredény SEM vizsgálata a 12 tokfal középső tartományában. A 20 kötőszövet körülveszi a 24 véredényeket. Az 5. ábra a 4. ábrában bemutatott minta egy másik metszete a SEM vizsgálat alapján, amely mutatja a 26 ép eritrocitákat a 24 véredényeken belül. A 20 kötőszövet körülveszi a 24 véredényeket. A 6. ábra egy 3 hó után kimetszett 28 fibroblaszt vékony metszete a TEM

vizsgálat alapján, amely a 30 kollagén rostocskákat a tartomány rostos részében normális ismétlődéssel (periodicitással) tartalmazza. A 7. ábra a 6 hó után kimetszett 32 rostos fal vékony metszete, amely néhány lipidekkel megtelt 34 habsejtet, azaz lipiddel telt makrofágokat mutat a laza 30 kollagén rostocskák között. A 8. ábra a 13 hó után kimetszett 32 rostos fal vékony metszete TEM vizsgálat alapján; mutatja a lipidekkel telt 34 habsejteket és a 30 kollagén rostocskákat - amelyek sűrűbbek, mint a 7. ábrában - a hatóanyag pelletformában végzett beültetése után 6 hónappal. A 7. és 8. ábra összehasonlítása alátámasztja azt a nézetet, hogy a habsejtek koncentrációja a hatóanyag-pellet beültetése után eltelt idővel növekszik. Az említett ábrák összhangban vannak mind a vérben, mind a nyirokedényekben lévő habsejtekkel, mind a lipid kilökésével az ér felületén.

Tömegspektrometriás adatok alátámasztják azt a feltételezést, hogy a habsejtek abszorbeálják a pellet felületéről felszabaduló NET-t. Ugyanabban a vizsgálatunkban, aminek során a mikrofotográfiákat készítettük, a NET szintjeit (koncentrációit) a tok szövetében a beültetés után 3-10,5 hónappal 0,05%-nak, illetve 8,4%-nak találtuk. Ez a növekedés kvalitatív korrelációban áll a habsejt-populációnak a növekedésével a tok falában, ugyanebben a periódusban.

A fenti adatok valószínűsítik, hogy a helyi gyulladásválasz alapvető szerepet játszik a hatóanyagfelszabadító rendszerek aktív működésében. A jelen találmány azt a feltevést hasznosítja, hogy az implantátum a helyi gyulladásválasz

előidézése során makrofágok megerősödését és ezzel egyidejűleg különböző citokinek felszabadulását eredményezi. A makrofágok bevonják az implantátumot, és a hatóanyag az implantátumból végbemenő felszívódása - többek között - a habsejt helyi erezetbe és nyirokedényekbe végbemenő transzportjának a függvényévé válik. Egyes citokinek serkentik a fibroblasztok termelődését és az érképződést a tok térségében. A felszabadult hatóanyag így kialakuló szérumkoncentrációja a hatóanyagimplantátum ezen aktív működésének a függvénye. Így tehát - az aktív működés sebességének és mértékének a szabályzásával, a különböző elemek módosításával, amelyek ebben az aktív működésben részt vesznek - a hatóanyag implantátumból végbemenő felszabadulásának a sebessége és mértéke szabályozható.

A találmány egyik előnyös megvalósítási formája lehet egy köpennyel ellátott implantátum alkalmazása, ez a tárgya a 07/565,273 számú "Több hatóanyagot felszabadító rendszer" című, egyidejű vizsgálat alatt álló szabadalmi bejelentésnek (e leírást hivatkozásként építjük e bejelentésünkbe). E megvalósítási mód szerint a matrixban egy érképző faktor kombinálható egy biológiai körülmények között erodálódó polimerrel - például poli(dl-laktid)-dal vagy glikoliddal - mint tokkal, amely körülveszi a magszerűen elhelyezkedő hatóanyagot. A tok úgy alakítható, hogy eróziója fokozatosan menjen végbe, miközben felszabadul az érképző faktor, s ez mintegy előkészíti a szöveti környezetet a magrészt képviselő hatóanyag felszabadulására.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példában részletesen ismertetjük.

1. példa

Az emberi vagy szarvasmarha-eredetű, rekombináns növekedési hormon (hGH:bGH) fontos vegyület.

Kívánatos naponta néhány század mikrogramm növekedési hormon (GH) felszabadítása hosszabb időtartamon át, in vivo körülmények között. Mindeddig ezt a tartós felszabadulást nem valósították meg, mert ez a fehérje nem szívódik fel kedvezően, és szubkután környezetben proteázok vagy a tumor-nekrózis-faktor (TNF) a makrofágok in situ stimulálásának következtében közvetve vagy közvetlenül gyorsan lebontják. E hatás következtében a klinikai szükségletnél jelenleg sokkal több hatóanyag (naponta egy vagy több milligramm) szükséges a préselt implantátumokból végbemenő, 30 napnál kisebb időtartam alatti felszabaduláshoz. Jóllehet a makrofág közvetve vagy közvetlenül a fentebb említett káros faktorok forrása, azonban közvetve vagy közvetlenül a forrása azoknak a növekedési (szaporodási) faktoroknak is, amelyek az aktív fehérje felszívódásának optimalizálásához szükséges érzékeléssel állnak kapcsolatban.

Ennek alapján kívánatos lenne a makrofág tevékenységének a fékezése, miközben a makrofág megfelelő mennyiségű szaporodási faktort nyújt az érzékelés céljára a szaporodási faktornak szubkután környezetbe végbemenő felszabadításával. Mivel a GH nem lipofil természetű, további nehézséget jelent

a lipid jellegű környezetben lejátszódó abszorpciója.

Az egyidejű vizsgálat alatt álló bejelentés szerint kidolgozott, részleges ömlesztési módszerek alkalmazásával fehérjékből és lipofil vegyületekből - például szteroidokból - álló matrixok kaphatók a vivőanyagok és a hatások komponensek kombinációinak olyan megválasztásával, mely lehetővé teszi kizárólag a vivőanyag megolvadását és kikristályosodását. Ez nem zárja ki, hogy egy fázisváltásnak alávetett anyag hatások komponense legyen.

A fentebb említett, kívánt eredményeket az alábbi eljárással érhetjük el.

1. 30 mg, szarvasmarhából eredő növekedési hormont (röviden: bGH) bensőleg összekeverünk 0,3 mg kortikoszteronnal vagy ehhez hasonló, kristályos, szteroid gyulladáscsökkentő vegyülettel. A keveréket zárt formába csomagoljuk, és a kortikoid olvadáspontjára (145 °C) hevítjük, majd kihűlni hagyjuk. Az így kapott anyaghalmazt körülbelül 100 mikron átmérőjű, finom szemcsékké őröljük.

2. Az előző 1. lépésben kapott szemcsés port 5 mg koleszterin-palmitát és 0,7 mg epidermisz-szaporodási faktor, vagy transzformáló béta szaporodási faktor, vagy a még specifikusabb, érzékszű citokin benső elegybe keverjük.

3. Az így kapott keveréket Teflon csőbe helyezük, és rúd alakú implantátummá alakítjuk részlegesen ömlesztéssel a 07/163,328 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésben leírt módszer szerint (e bejelentést 1988. március 2-án nyújtották be, címe "Részben megömlesztett peptid-

-pellet"; e leírást hivatkozásként foglaljuk e bejelentésünkbe); ennek értelmében a keveréket a koleszterin-palmitát olvadáspontjára (79 °C) melegítjük, mely a keverék összes többi komponensének olvadáspontjánál alacsonyabb.

4. A rúdformát szobahőmérsékleten kihűlni és kristályosodni hagyjuk.

5. Az így kialakított pelletet a Harman befecskendező eszköz segítségével tehén szubkután szövetébe ültetjük (lásd a 4 820 267 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást).

A kortikoid a koleszterin-palmitát matrixban oldható, így a rúdformából diffundál, és a szaporodási faktort magával viszi; ennek eredményeként mind a helyi gyulladásválaszt (így a makrofágokat) gátolja, mind a fehérje számára lipid-puffert biztosít. Amint a kortikoid távozik a rúdból, a koleszterin-palmitát felületi eróziója következtében felszabadul az érképző (angiogén) faktor - amely a matrix nem-GH/-kortikoid komponensének mintegy 8%-át képviseli - és serkenti az új erezet kialakulását az implantátum helyi környezetében.

A szakmai gyakorlattal rendelkező egyén számára nyilvánvaló, hogy a fentebb leírt konkrét termékek és folyamatok számos ekvivalense rutinszerű kísérletekkel megvalósítható. Az ilyen egyenértékű megvalósítási formák a találmány oltalmi körébe tartoznak, amelyet az alábbi igénypontokban fejtenk ki.

Szabadalmi igénypontok

1. Beültetés céljára kialakított, biológiailag hatásos anyag szabályzott felszabadítására alkalmas termék, **azzal jellemezve**, hogy: biológiailag hatásos anyagot és legalább egy sejtregulátort (sejtszabályzó anyagot) tartalmaz; a terméknek egy egyénen végzett, szubkután bevitele helyi (lokális) szövetválaszt vált ki vagy gátol; és a sejtregulátor megfelelő mennyiségben van jelen a helyi szövetválasz befolyásolására, s így a biológiailag hatásos anyag termékből végbemenő felszabadulásának kinetikáját befolyásolja.

2. Az 1. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve**, hogy a sejtregulátor valamilyen interleukin, interferon, vérképző faktor, tumorelhalási (tumornekrózis) faktor, transzformáló szaporodási faktor, kemotaktikus faktor, szaporodási faktor vagy gyulladáscsökkentő hatóanyag.

3. Az 1. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve**, hogy sejtregulátorként interleukint tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve**, hogy sejtregulátorként valamely interferont tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve**, hogy sejtregulátorként valamely vérképző (hematopoietikus) faktort tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve**, hogy sejtregulátorként tumornekrózis faktort tartalmaz.

7. Az 1. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve**, hogy sejtregulátorként transzformáló béta-szaporodási fak-

tort tartalmaz.

8. Az 1. igénypont szerinti termék, azzal jellemezve, hogy sejtrekulátorként valamely kemotaktikus faktort tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti termék, azzal jellemezve, hogy sejtrekulátorként valamely szaporodási faktort tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti termék, azzal jellemezve, hogy sejtrekulátorként gyulladáscsökkentő hatóanyagot tartalmaz.

11. Az 1. igénypont szerinti termék, azzal jellemezve, hogy vivőanyagot is tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti termék, azzal jellemezve, hogy a vivőanyag olyan polimer rendszer része, amely a vivőanyag matrixából, biológiai körülmények között nem lebomló polimerekből áll, amelyek a biológiailag hatásos anyaggal kombinálva vannak.

13. A 11. igénypont szerinti termék, azzal jellemezve, hogy a vivőanyag olyan polimer rendszer része, amely a vivőanyag matrixából, biológiai körülmények között lebomló polimerekből áll, melyek a biológiailag hatásos anyaggal kombinálva vannak.

14. A 11. igénypont szerinti termék, azzal jellemezve, hogy a vivőanyag olyan nempolimer rendszer része, amely a biológiailag hatásos anyag és a vivőanyag - amely hatástalan, biológiai szempontból összeegyeztethető kötőanyag - préselt keverékéből áll.

15. A 11. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve,** hogy a vivőanyag egy nempolimer rendszer része, amely a biológiaiilag hatásos anyag és a nempolimer vivőanyag teljesen megömlesztett pelletjéből áll.

16. A 11. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve,** hogy a vivőanyag olyan nempolimer rendszer része, amely a biológiaiilag hatásos anyag és a nempolimer vivőanyag részben megömlesztett pelletjéből áll.

17. A 11. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve,** hogy a vivőanyag olyan mikrogömbös rendszer része, ahol a biológiaiilag hatásos anyag be van vonva a vivőanyaggal, mely biológiai körülmények között erodálódó polimer.

18. A 11. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve,** hogy a vivőanyag egy olyan hidrogél rendszer része, amely a biológiaiilag hatásos anyagból és a vivőanyagból, egy kopolimerből áll, s amely rendszer víz abszorbeálására képes.

19. A 11. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve,** hogy a vivőanyag egy polimer rezervoár rendszer része, ahol a vivőanyagból - mely valamilyen polilakton - egymással kapcsolatban álló, porózus rezervoárfalak alakulnak ki.

20. A 11. igénypont szerinti termék, **azzal jellemezve,** hogy a vivőanyag olyan koleszterin-matrixrendszer része, ahol a vivőanyag - koleszterinport és koleszterinrögöket tartalmazó matrix - a biológiaiilag hatásos anyaggal kölcsönösen diszpergált állapotban van.

21. A 12-19. igénypontok bármelyike szerinti termék, **azzal jellemezve,** hogy sejtrekulátorként interleukint, in-

terferont, vérképző faktort, tumornekrózis faktort, transformáló szaporodási faktort, kemotaktikus faktort vagy növekedési faktort tartalmaz.

22. Javított módszer biológiailag hatásos anyag szabályzott felszabadítására, a biológiailag hatásos anyagnak egy egyénen végzett szubkután bevitele útján, ahol a javítást jellemzi, hogy: legalább egy sejtregulátort elegendő mennyiségben adagolunk a helyi szövetválasz befolyásolására - amely a biológiailag hatásos anyag bevitelének következménye - és ezen az úton befolyásoljuk a biológiailag hatásos anyag felszabadulási kinetikáját.

23. Módszer biológiailag hatásos anyag szabályzott felszabadítására, **azzal jellemezve**, hogy

a biológiailag hatásos anyagot egy egyénbe szubkután úton visszük be, s így helyi szövetválaszt váltunk ki; és

legalább egy sejtregulátort megfelelő mennyiségben visszünk be a helyi szövetválasz, és ezáltal a biológiailag hatásos anyag felszabadulási kinetikájának a befolyásolására.

24. A 22. vagy 23. igénypont szerinti módszer, **azzal jellemezve**, hogy a sejtregulátort az egyénbe beültetés útján visszük be.

25. A 22. vagy 23. igénypont szerinti módszer, **azzal jellemezve**, hogy a sejtregulátort az egyénbe befecskendezéssel visszük be.

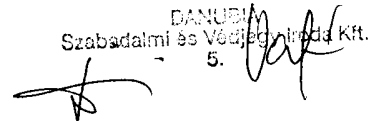
26. A 22. vagy 23. igénypont szerinti módszer, **azzal jellemezve**, hogy a biológiailag hatásos anyag és a sejtregulátor egyetlen fizikai egységben vannak jelen.

27. A 22. vagy 23. igénypont szerinti módszer, azzal jellemezve, hogy a biológiailag hatásos anyagot és a sejtregulátort különböző fizikai egységek tartalmazzák.

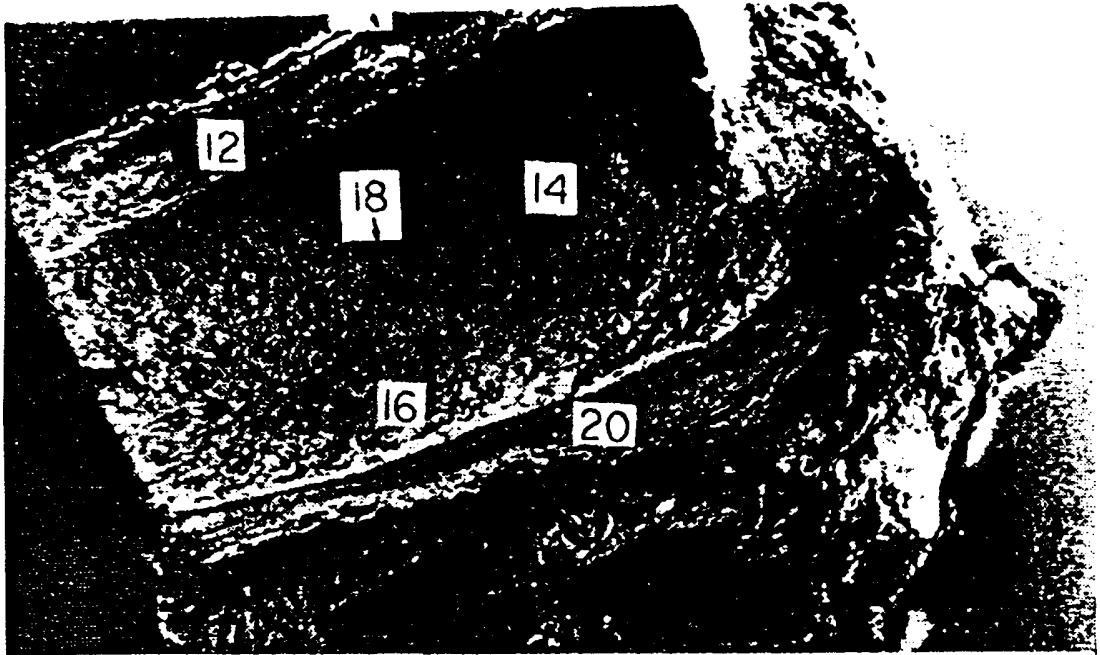
28. A 22. vagy 23. igénypont szerinti módszer, azzal jellemezve, hogy egynél több sejtregulátort viszünk be, a különböző sejtregulátorokat különböző időpontokban visszük be, s így a szövetválasz különböző fajtáit stimuláljuk vagy gátoljuk.

A meghatalmazott:

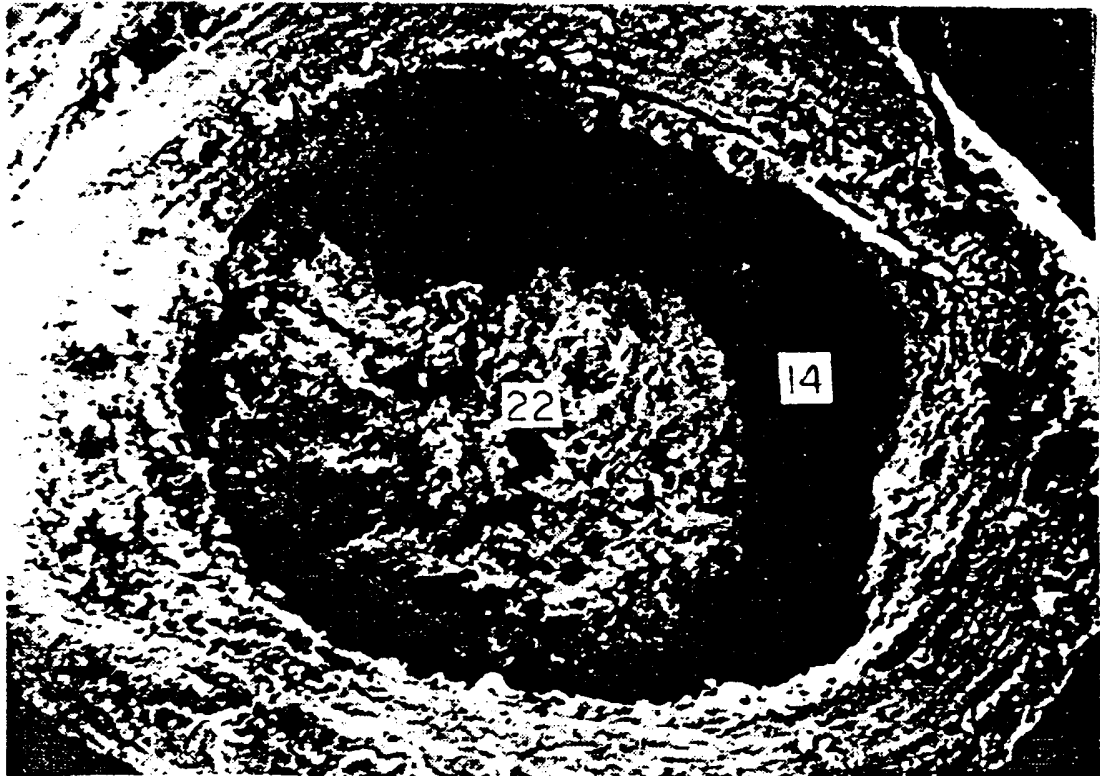
DANUBI
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.
5.



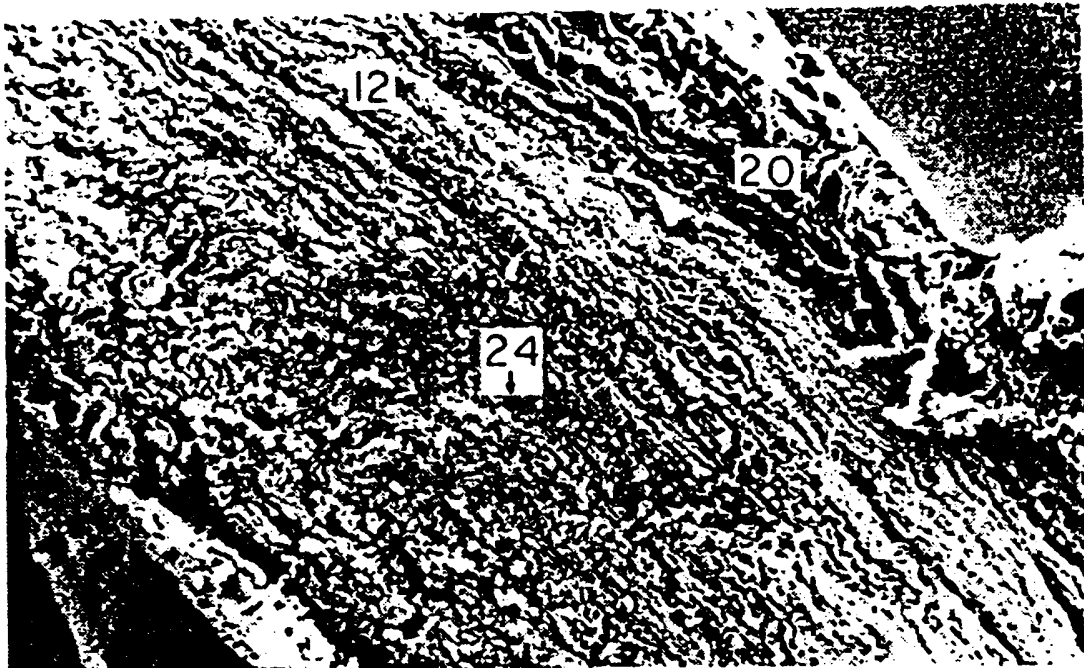
klap rajz
Bátony



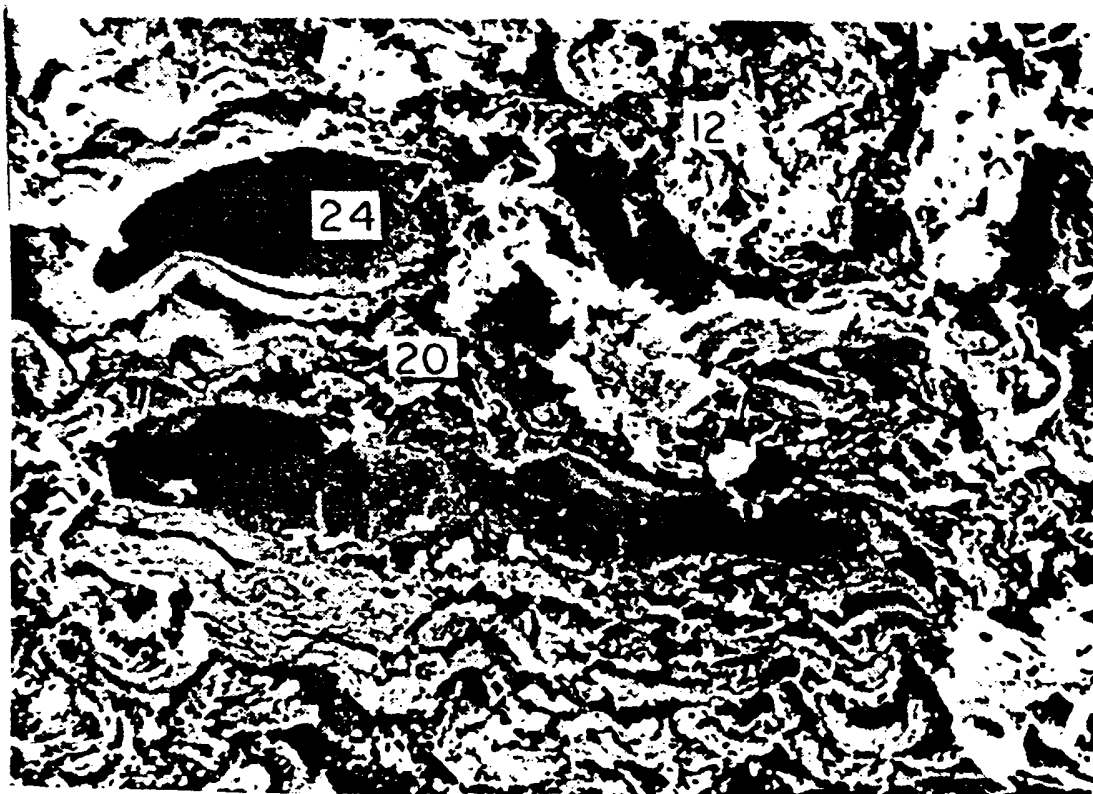
1. ábra



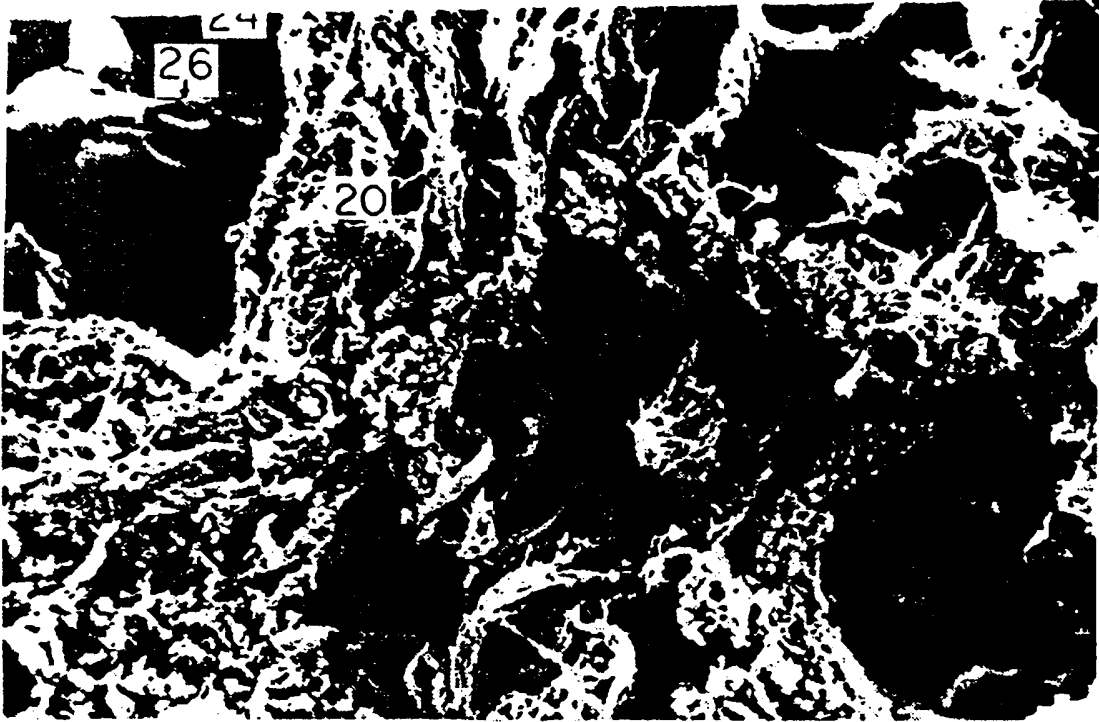
2. ábra



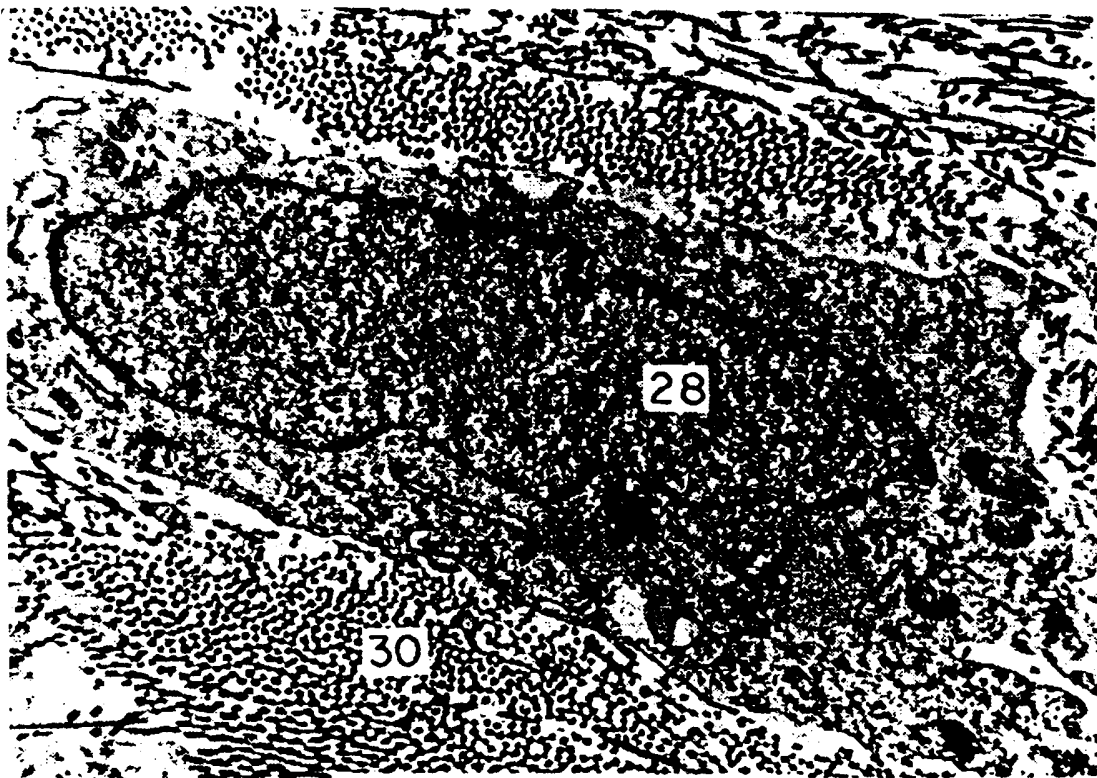
3. ábra



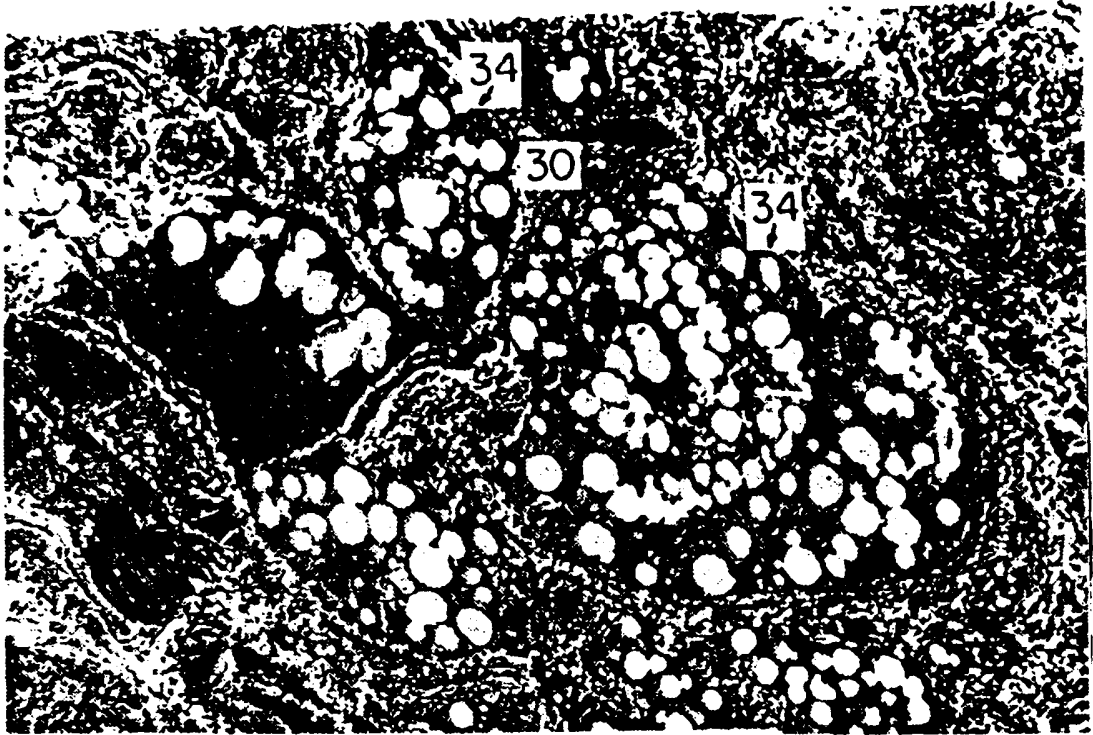
4. ábra



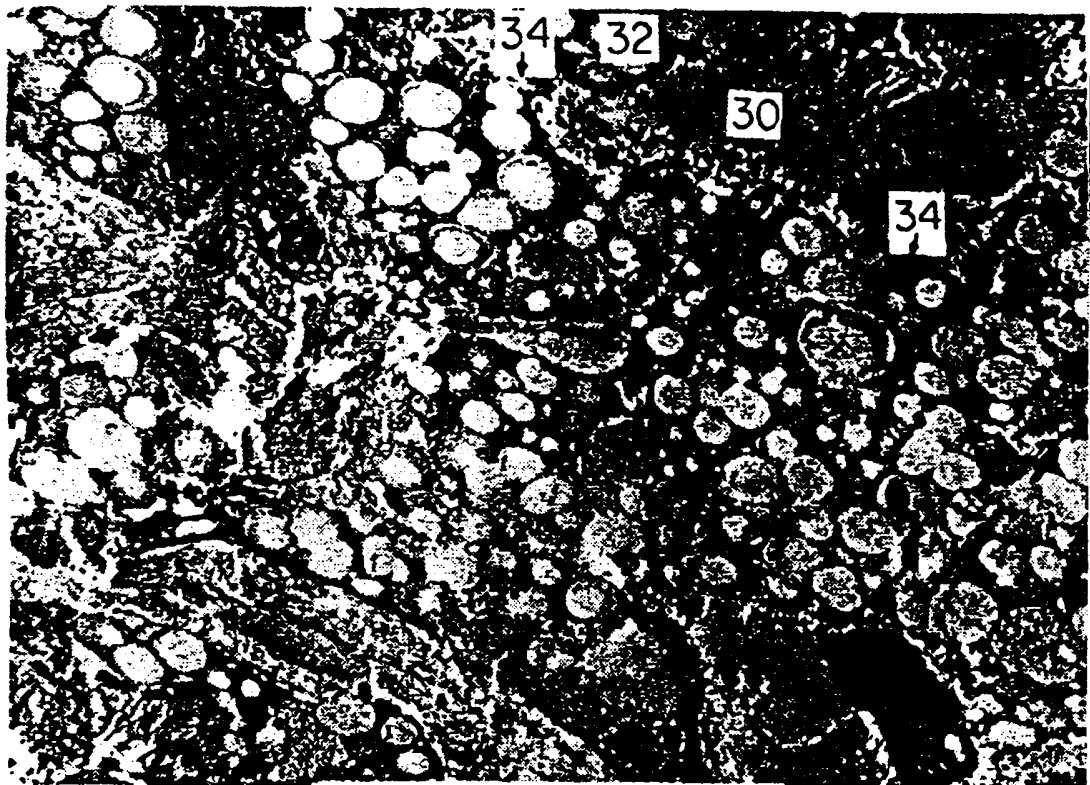
5. ábra



6. ábra



7. ábra



8. ábra