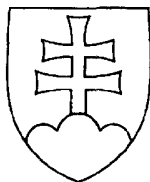


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286612

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

A61K 9/50
A61K 47/14
A61K 47/34

- (21) Číslo prihlášky: **1375-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **18. 3. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 2. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/079 574, 9815801.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 3. 1998, 21. 7. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **12. 3. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **03/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti:
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/05938**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/47073**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Chern Rey T., Rahway, NJ, US;**
Zingerman Joel R., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kvapalná polymérna zmes a jej použitie**

(57) Anotácia:
Riadené uvoľňovanie hydrofóbných bioaktívnych látok *in vivo* v dlhšom časovom úseku a bez nárazov v uvoľňovaní liečiva sa dosiaholo použitím polymérnej zmesi, ktorá obsahuje polymér, ako je poly(laktidový-ko-glykolidový) kopolymér v zmesi s hydrofilnými a lipofilnými rozpúšťadlami.

SK 286612 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka kvapalných polymérnych zmesí s riadeným uvoľňovaním najmenej jednej bioaktívnej látky a spôsobov prípravy a použitia uvedených zmesí.

Doterajší stav techniky

Biologicky odbúrateľné polyméry sa používajú v parenterálnych formuláciách s riadeným uvoľňovaním bioaktívnych zlúčenín. V jednom spôsobe sa uvedený polymér vyrába vo forme injektovateľných mikrogulôčok, pričom bioaktívna zlúčenina je obsiahnutá a zachytená v mikrogulôčkach. Tento spôsob sa neukázal ako prakticky uskutočniteľný, čiastočne pre ťažkosti vo výrobnom postupe na výrobu sterilných a reprodukovateľných výrobkov a pre vysoké výrobné náklady. V inom spôsobe sa vyrába kvapalná zmes tak, že sa biologicky odbúrateľný polymér a bioaktívny materiál rozpustia v biokompatibilnom, s vodou miesiteľnom rozpúšťadle. Keď sa kvapalná zmes vstrekuje do tela, rozpúšťadlo sa rozptýli do okolitého vodného prostredia telových tekutín a polymér vytvorí zásobník tuhej látky, z ktorého sa bioaktívna látka uvoľňuje.

Prihláška európskeho patentu 0 537 559 sa týka polymérnych zmesí, zložených z termoplastického polyméru, rýchlosť uvoľňovania upravujúcej látky, vo vode rozpustného bioaktívneho materiálu a s vodou miesiteľného rozpúšťadla. Po expozícii vo vodnom prostredí (napríklad v telových tekutinách) je kvapalná zmes schopná tvoriť biologicky odbúrateľnú mikropórovitú tuhú polymérnu maticu na riadené uvoľňovanie vo vode rozpustných alebo dispergovateľných materiálov počas až približne štyroch týždňov. Uvedený termoplastický polymér môže byť niektorý z mnohých polymérov, ako sú polylaktid, polyglykolid, polykaprolaktón alebo ich kopolyméry, a použije sa vo vysokých koncentráciách (45 až 50 %). Rýchlosť upravujúca látka môže byť vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa veľa látok a medzi nimi glyceroltriacetát (triacetín); v príkladoch uvedeného vynálezu sa uvádza, ale iba heptanoát a množstvo rýchlosť upravujúcej látky nie je vyššie ako 15 %.

Vzhľadom na patentovú literatúru možno uviesť odkazy:

Patent USA číslo:	pôvodca:
4 150 108	Graham
4 329 332	Covreue <i>et al.</i>
4 331 652	Ludwig <i>et al.</i>
4 333 919	Kleber <i>et al.</i>
4 389 330	Tice <i>et al.</i>
4 489 055	Couvreux <i>et al.</i>
4 526 938	Churchill <i>et al.</i>
4 530 840	Tice <i>et al.</i>
4 542 025	Tice <i>et al.</i>
4 563 489	Urist
4 675 189	Kent <i>et al.</i>
4 677 191	Tanaka <i>et al.</i>
4 683 288	Tanaka <i>et al.</i>
4 758 435	Schaaf
4 857 335	Bohm
4 931 287	Bae <i>et al.</i>
5 178 872	Ohtsubo <i>et al.</i>
5 252 701	Jarret <i>et al.</i>
5 275 820	Chang
5 478 564	Wantier <i>et al.</i>
5 540 912	Roorda <i>et al.</i>
5 447 725	Damani <i>et al.</i>
5 599 852	Scopelianos <i>et al.</i>
5 607 686	Totakura <i>et al.</i>
5 609 886	Wantier <i>et al.</i>
5 631 015	Bezwada <i>et al.</i>
5 654 010	Herbert <i>et al.</i>
5 700 485	Johnson <i>et al.</i>
5 702 717	Berde <i>et al.</i>
5 711 968	Tracy <i>et al.</i>

Patent USA číslo:	pôvodca:
5 733 566	Lewis
4 938 763	Dunn <i>et al.</i>
5 077 049	Dnn <i>et al.</i>
5 278 201	Dunn <i>et al.</i>
5 278 202	Dunn <i>et al.</i>
5 288 496	Lewis
5 324 519	Dunn <i>et al.</i>
5 324 520	Dunn <i>et al.</i>
5 340 849	Dunn <i>et al.</i>
5 368 859	Dunn <i>et al.</i>
5 401 507	Lewis
5 419 910	Lewis
5 427 796	Lewis
5 487 897	Polson <i>et al.</i>
5 599 552	Dunn <i>et al.</i>
5 632 727	Tipton <i>et al.</i>
5 643 595	Lewis
5 660 849	Polson <i>et al.</i>
5 686 092	Lewis <i>et al.</i>
5 702 716	Dunn <i>et al.</i>
5 707 647	Dunn <i>et al.</i>
5 717 030	Dunn <i>et al.</i>
5 725 491	Tipton <i>et al.</i>
5 733 950	Dunn <i>et al.</i>
5 736 152	Dunn <i>et al.</i>
5 744 153	Yewey <i>et al.</i>
5 759 563	Yewey <i>et al.</i>
5 780 044	Yewey <i>et al.</i>

Tieto a ďalšie oblasti, ktorých sa tento vynález týka, budú zrejmé z nasledujúceho textu. V ďalšom texte sa citujú mnohé spisy bez toho, že by ktorýkoľvek z uvedených doterajších spisov predstavoval stav, ako je tento vynález. Všetky citované spisy v texte tohto vynálezu, ako aj spisy, na ktoré sa odkazuje v citovaných spisoch v tomto texte, sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

Tieto spisy vedú k zmesiam, ktoré tvoria tuhé, gélové alebo koagulované hmoty; v týchto spisoch sa napríklad uvažuje s významným množstvom polyméru, podobne ako v prihláške európskeho patentu 0 537 559.

Uvádza sa tiež práca Shaha *et al.* (J. Controlled Release 27, 139 až 147 (1993)) ako príbuzná formuláciám s riadeným uvoľňovaním bioaktívnych zlúčenín, ktoré obsahujú rôzne koncentrácie poly(laktoyllového-ko-glykoloylového) kopolyméru (PLGA), rozpusteného v nosičoch, ako je triacetín; Lambert a Peck (J. Controlled Release 33, 189 až 195 (1995)) uvádzajú štúdiu uvoľňovania proteínu z 20 % roztoku PLGA v *N*-metylpyrolidóne, vystavenému vodnému kvapalnému prostrediu; Shivley *et al.* (J. Controlled Release 33, 237 až 243 (1995)) uvádzajú parameter rozpustnosti poly(laktoyl-ko-glykoloylového) kopolyméru v rôznych rozpúšťadlách a uvoľňovanie *in vivo* naltrexónu z dvoch injektabilných implantátov (5 % naltrexónu v 57 % PLGA a 38 % *N*-metylpyrolidóne, alebo v 35 % PLGA a 60 % *N*-metylpyrolidóne).

Potreba zmesi s dlhodobým riadeným uvoľňovaním ale stále pretrváva, podobne ako potreba polymérnej zmesi, ktorá môže vytvárať filmom pokryté alebo enkapsulované kvapaliny.

Na rozdiel od doterajších zmesí sa neočakávane zistilo, že polymérna zmes, obsahujúca vo formulácii podstatne väčší podiel s vodou nemiešateľného alebo lipofilného rozpúšťadla a podstatne menej polyméru ako možno predpokladať z doterajších záverov v literatúre, má sklon vytvárať filmom pokrytú (enkapsulovanú) kvapalinu skôr, ako by vytvárala tuhú látku, alebo gél, alebo koagulovanú hmotu (vrátane „póry obsahujúcich“ tuhých látok, gélov alebo hmôt, ako sa uvádza v literatúre). Podľa doterajšieho stavu v odbore nie je zrejmé, že by použitie alebo podiel uvedeného lipofilného rozpúšťadla a nízky obsah polyméru, použitého do kvapalných polymérnych formulácií podľa tohto vynálezu boli známe.

Podstata vynálezu

Podľa uvedeného môžu byť predmetom tohto vynálezu niektoré alebo všetky z nasledujúcich: kvapalná polymérna zmes vrátane bioaktívnej látky, napríklad taká zmes, ktorá má dlhodobé a riadené uvoľňovanie

a/alebo tvorí filmom pokrytú (enkapsulovanú) kvapalinu, ďalej spôsoby prípravy a/alebo použitia takej zmesi.

Podstatou vynálezu sú kvapalné polymérne zmesi; napríklad zmesi s riadeným uvoľňovaním najmenej jednej bioaktívnej látky, napríklad najmenej jednej hydrofóbnej bioaktívnej látky, ako je tekutá polymérna zmes, ktorá môže vytvárať filmom enkapsulovanú kvapalinu, napríklad *in situ*, ktorou sa môže dosiahnuť dlhodobé riadené uvoľňovanie u pacienta alebo hostiteľa (napríklad u zvieratá alebo človeka) tak, že plazmové profily vykazujú vysokú účinnosť (vyššiu, ako je približne 70 % účinnosť, ako je najmenej približne 80 %, výhodne najmenej približne 90 %, napríklad približne 100 % účinnosť) po dobu dlhšiu ako približne 12 mesiacov a/alebo neprerušené plazmové hladiny predĺžené na najmenej približne 50 až približne 60 dní, alebo najmenej na približne dva mesiace alebo približne osem týždňov, napríklad na najmenej približne 90 dní alebo tri mesiace alebo približne 12 týždňov, alebo napríklad na najmenej približne 120 dní alebo približne štyri mesiace alebo približne 16 týždňov, alebo napríklad na najmenej približne 150 dní alebo približne päť mesiacov alebo približne 20 týždňov, napríklad až do približne roka alebo dlhšie; napríklad na 1 až 12 mesiacov.

Tento vynález sa ďalej týka kvapalnej polymérnej zmesi, obsahujúcej: (1) približne 1 až 30 % (hmotnosť/objem) bioaktívnej látky (napríklad hydrofóbnej aktívnej látky); (2) približne 1 až 20 % (hmotnosť/objem) biologicky prípustného „polyméru“ (vrátane „kopolyméru“, polyméru polymerizovaného z najmenej dvoch komonomérov) (napríklad poly(laktidového-ko-glykolidového)kopolyméru), pričom hmotnostný pomer uvedeného polyméru k bioaktívnej látke môže byť 1 : 1 alebo menej, napríklad 0,3 : 1 až 1 : 1; a (3) najmenej jedno lipofilné rozpúšťadlo, alebo zmes hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel, pričom objemový pomer hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel je približne od 80 : 20 až po približne 0 : 100, napríklad približne 80 : 20 až 10 : 90 alebo 5 : 95, napríklad približne 65 : 35 až po približne 35 : 65 a/alebo s vodou nemiesiteľné alebo lipofilné rozpúšťadlo je prítomné v množstve najmenej približne 16,5 % hmotnostných (napríklad vrátane približne 16,465 % hmotnostných), ako je najmenej 16,5 % až približne 45 % hmotnostných, napríklad najmenej približne 16,5 % až približne 30 % hmotnostných (napríklad najmenej približne 29 % hmotnostných), alebo pri najmenšom viac ako 40 % hmotnostných (napríklad a pri najmenšom približne 42 až 45 % hmotnostných); vynález teda zahŕňa také zmesi, v ktorých je menej ako 10 % polyméru a 1 až 10 % bioaktívnej látky, alebo menej ako 7 % (napríklad 6,7 %), alebo menej ako 5 %, alebo ešte menej polyméru s obsahom bioaktívnej látky rovnajúcim sa alebo menším ako 10 %, alebo menším ako 5 %.

Vynález sa ďalej týka kvapalnej polymérnej zmesi, obsahujúcej v podstate už uvedené zložky, pričom uvedená kvapalná polymérna zmes je schopná tvoriť do filmu enkapsulovanú kvapalinu, to znamená *in situ* a/alebo ktorá má dlhodobé riadené uvoľňovanie; uvedený výraz „obsahujúca v podstate“ sa tu používa vo význame, ktorý sa mu priznáva v patentových spisoch a uvedený výraz sa výlučne týka zložiek, ktoré môžu brzdiť schopnosť zmesi tvoriť do filmu enkapsulovanú kvapalinu. Tak napríklad činidlo, ktoré by malo sklon spôsobovať, to znamená *in situ*, že zmes má jednu alebo viac nepriaznivých vlastností, napríklad činidlo, ktoré by malo sklon spôsobovať tuhnutie zmesi, napríklad ako je vytvrdzovač, alebo ktoré by malo sklon tvoriť póry, nesmie byť vyžadované do určitých uskutočnení.

Vynález sa ďalej týka ešte spôsobov prípravy a použitia uvedených zmesí. Spôsob prípravy zahŕňa napríklad zmiešanie uvedených zložiek; napríklad je výhodné, ak sa polymér aj bioaktívna látka rozpustia (na rozdiel od dispergácie na suspenziu, enkapsulácie, alebo podávania bioaktívnej látky v tuhom stave, ktoré sa nevyhnutne nevylučujú týmto vynálezom, ale môžu byť menej výhodné ako rozpúšťanie). Vynález ďalej zahŕňa spôsob použitia uvedených zmesí; tento spôsob zahŕňa podávanie zmesi podľa tohto vynálezu pacientovi alebo príjemcovi (môže to byť zviera, napríklad cicavec, ako sú domáce zvieratá, napríklad zvieratá chované pre spoločnosť alebo krmné zvieratá, alebo to môže byť človek).

Vynález sa navyše týka spôsobov, zahŕňajúcich v podstate najmenej jeden krok prípravy alebo použitia uvedených zmesí; pričom uvedená tekutá polymérna zmes je schopná tvoriť do filmu enkapsulovanú kvapalinu, to znamená *in situ* a/alebo sa vyznačuje dlhodobým riadeným uvoľňovaním; uvedený výraz „zahŕňajúca v podstate“ sa tu používa vo význame, ktorý sa jej priznáva v patentových spisoch a uvedený význam sa výlučne týka zložiek, ktoré môžu brzdiť schopnosť zmesi tvoriť do filmu enkapsulovanú kvapalinu. Potom napríklad krok, ktorý by mal sklon spôsobiť, že zmes, napríklad *in situ* má jednu alebo viac nepriaznivých vlastností, napríklad pridanie činidla, ktoré by spôsobovalo tuhnutie zmesi, napríklad vytvrdzovača, alebo by spôsobovalo vznik pórov sa v určitých uskutočneniach nesmie vyžadovať.

Bioaktívna látka (látky) môže byť ktorákoľvek biologicky účinná látka, ktorá je schopná vyvolať biologický, fyziologický alebo terapeutický účinok u zvieratá alebo človeka. Biologicky účinná látka môže byť ktorákoľvek z veľkého počtu známych, biologicky účinných látok, uvádzaných v ktoromkoľvek z citovaných spisov alebo inak uznávaných v odbore. Uvedená účinná látka môže tiež stimulovať alebo inhibovať želanú biologickú alebo fyziologickú aktivitu zvieratá alebo človeka vrátane, ale nie iba, stimulácie imunogénnej alebo imunologickej reakcie.

Vynález podľa uvedeného zahŕňa *in situ* vytvárané, filmom pokryté alebo enkapsulované implantáty kvapaliny, schopné pôsobiť ako zásobný a zdrojový systém liečiv, liekov a ďalších biologicky aktívnych látok do tkanív v blízkosti, alebo vzdialených od miesta implantátu. Biologicky aktívna látka sa výhodne zabuduje

do filmom pokrytej alebo enkapsulovanej kvapaliny a následne sa uvoľňuje do okolitých tkanivových tekutín a do príslušného tkaniva alebo orgánu. Zmes možno podávať do implantovaného miesta ktorýmkoľvek spôsobom, vhodným na podávanie kvapaliny, napríklad pomocou injekčnej striekačky, ihly, kanyly, katétra, tlakového dávkovača a podobne.

Príkladné biologicky aktívne látky alebo bioaktívne látky zahŕňajú (bez obmedzenia ich rozsahu) fipronil, avermectín, ivermectín, eprinomectín, milbemycin, fenylypyrazol, nodulisporovú kyselinu, estradiolbenzoát, tremblonacetát, noresthisterón, progesterón, antibiotikum, ako sú makrolidové alebo azalidové antibiotiká, lebo nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID), alebo ich kombinácie.

Vynález teda zahŕňa dodávanie najmenej jednej účinnej zložky, bez ohľadu či je zložka vo vode nerozpustná alebo s vodou miešateľná; vynález je ale použiteľný najmä na hydrofóbne, biologicky aktívne látky.

Biologicky prípustný polymér môže byť ktorýkoľvek biologicky prípustný polymér, ako je biologicky prípustný polymér, uvádzaný v citovaných spisoch. Biologicky prípustný polymér môže napríklad mať jeden alebo viac, alebo všetky z nasledujúcich vlastností: je biologicky narušiteľný účinkom bunkovej činnosti (bioerodibilný), je biologicky odbúrateľný účinkom neživých zložiek telových kvapalín (biodegradabilný), mákne pri vystavení účinkom tepla, ale ochladením sa vracia späť do pôvodného stavu a je schopný sa podstatne rozpustiť alebo dispergovať v nosiči miešateľnom s vodou alebo tvorí v rozpúšťadle roztok alebo disperziu. Po styku s vodným prostredím polymér je schopný napomáhať vzniku filmom pokrytej alebo enkapsulovanej kvapaliny. Vhodné druhy polymérov na zmesi podľa tohto vynálezu vo všeobecnosti zahŕňajú niektorú z uvedených vlastností. Príklady takých polymérov zahŕňajú polylaktidy, polyglykolidy, polykaprolaktóny, polyanhydridy, polyamidy, polyuretány, polyesteramidy, polyortoestery, polydioxanóny, polyacetály, polyketály, polykarbonáty, polyortokarbonáty, polyfosfázény, polyhydroxybutyráty, polyhydroxyvaleráty, polyalkylénoxaláty, polyalkylénsukcináty, poly(jablňu kyselinu), poly(aminokyseliny), poly(metylvinyléter), poly(maleinový anhydrid), chitín, chitosan a kopolyméry, terpolyméry alebo ich kombinácie alebo zmesi. Výhodné polyméry sú polylaktidy, polykaprolaktóny a polyglykolidy a ich kopolyméry; najvýhodnejší je poly(laktidový-ko-glykolidový) kopolymér („PLGA“). Zloženie PLGA môže byť podobné ako zloženie pri jeho použití v ďalej uvedených príkladoch alebo aké je v citovaných spisoch.

Uvedené rozpúšťadlá môžu byť akékoľvek biologicky alebo fyziologicky, alebo medicínalne, alebo veterinárne prípustné, hydrofóbne a s vodou miešateľné rozpúšťadlá, napríklad také, aké sa uvádzajú v citovaných spisoch.

Hydrofilné rozpúšťadlo možno vybrať zo skupiny látok, ktorá zahŕňa propylénglykol, PEG, polyglykoly, ako je polyetylénglykol 200, polyetylénglykol 300 a polyetylénglykol 400, di(etylénglykol)etyléter (Transcutol), izopropylidénglycerol (Solketal), dimetylizosorbit (Arlasolve DMI), propylénkarbonát, glycerol, glykofural, pyrolidóny, ako sú *N*-metylpyrolidón a 2-pyrolidón, izopropylidénglycerol, di-(propylénglykol)metyléter a ich zmesi. Ako hydrofilné rozpúšťadlá môžu byť užitočné aj iné rozpúšťadlá. Hydrofilné rozpúšťadlo môže napríklad byť C₂ až C₆ alkanol (napríklad etanol, propanol, butanol), acetón, alkylestery, ako je metylacetát, etylacetát, etylaktát, alkylketóny, ako je metyletylketón, dialkylamidy, ako je dimetylformamid, dimetylsulfoxid, dimetylsulfón, tetrahydrofurán, cyklické alkylamidy, ako je kaprolaktám, decylmetylsulfoxid, kyselina olejová, propylénkarbonát, aromatické amidy, ako je *N,N*-dietyl-*m*-tolylamid a 1-dodecylazacykloheptan-2-ón. Hydrofilné rozpúšťadlo môže byť tiež zmes rozpúšťadiel.

Lipofilné alebo s vodou nemiešateľné, alebo hydrofóbne rozpúšťadlo možno napríklad vybrať zo skupiny látok, ktorá zahŕňa trietylitrát, Miglyol 812, Miglyol 840, Crodamol GTTC, triacetín alebo benzylbenzoát; možno použiť aj ďalšie lipofilné rozpúšťadlá, napríklad hydrofóbne, rýchlosť uvoľňovania upravujúce rozpúšťadlá alebo plastifikátory, ako sú masťné kyseliny, triglyceridy, triestery glycerolu, oleje, ako je ricínový olej, sójový olej alebo ďalšie rastlinné oleje alebo ich deriváty, ako sú epoxidované alebo hydrogenované rastlinné oleje, napríklad epoxidovaný sójový olej alebo hydrogenovaný ricínový olej, steroly, vyššie alkanyly (napríklad C₆ alebo vyššie), glycerol a podobné. Uvedené lipofilné rozpúšťadlo môže byť zmesou rozpúšťadiel.

Ďalšie rozpúšťadlá môžu zahŕňať: glykoléry, ako je propylénglykol monometyléter, dipropylénglykol monometyléter a dietylénglykol etyléter, di(etylén-glykol)etyléter acetát, di(propylénglykol)metyléter (Dowanol DPM), di(propylén-glykol)metyléter acetát, glycerolový formal, glykofurol, izopropylmyristát, *N,N*-dimetylacetamid, PEG 300, propylénglykol a polárne, aprótné rozpúšťadlá ako je DMSO.

V niektorých uskutočneniach podľa tohto vynálezu môže byť menej ako 10 % polyméru a 1 až 10 % účinnej zlúčeniny; napríklad pomer PLGA polyméru a účinnej zlúčeniny sa rovná alebo je menší ako pomer 1 : 1 (pozri príklad, v ktorom sa napríklad rozpustilo 0,25 g 75/25 PLGA v glycerolovom formale na objem 2,5 ml roztoku; v ďalšej nádobe sa rozpustilo 0,25 g 75/25 PLGA v triacetíne, opäť na 2,5 ml roztoku. Uvedené dva roztoky sa zmiešali a pridali do nádoby, ktorá obsahovala 0,50 g účinnej látky, ktorá sa rozpustila v zmiešanom roztoku PLGA; vo formulácii bol podiel triacetínu približne 42 % hmotnostných; iné formulácie obsahovali ešte menej PLGA a to 6,7 % a 5 %, pričom obsah liečiva bol 10 % alebo 5 %).

Kvapalná formulácia podľa tohto vynálezu po implantácii, to znamená po injekcii vytvára niečo, čo pri celkovom vyšetrení pacienta alebo príjemcu, ktorému bola formulácia implantovaná, pripomína „polotuhý

zásobník s povlakom tvoreným polymérom“. Uvedený zásobník bez toho, aby autori mienili nadviazať na akúkoľvek teóriu, nemusí byť nevyhnutne tuhý alebo polotuhý (v tom zmysle, ako sa tento výraz zvyčajne chápe); zásobník možno vytvoriť lepšie ako filmom pokrytý, alebo filmom enkapsulovaná kvapalina (polymér podporuje vznik povlaku). Zásobník časom stráca svoj nosič(e) (rozpúšťadlo alebo rozpúšťadlá) a nastáva degradácia polyméru. Pretože jestvuje difúzia vrstvou filmu (typicky belavý vo výhodnom uskutočnení) usudzuje sa, že v zásobníku sa nenachádzajú póry a je pravdepodobné, že kvapalná polymérna formulácia netvorí *in situ* tuhú alebo koagulovanú hmotu alebo želatinovú hmotu. Tieto domnienky sú založené na skutočnosti, že podiel polyméru v formulácii podľa tohto vynálezu je podstatne menší, ako sa doteraz v odbore používalo; podiel s vodou nemiešateľného alebo lipofilného rozpúšťadla, prítomného v formuláciách je podstatne vyšší ako v ktorejkoľvek „rýchlost“ upravujúcej látke“, alebo v podobnom rozpúšťadle, doteraz používanom v odbore (umožňujúce, aby jadro zásobníka ostalo kvapalné); ďalej, ak účinná látka difunduje filmom (veľmi, veľmi tenký film, vo výhodnom uskutočnení zvyčajne belavý), polymér sa biologicky odbúrava. Formulácia podľa tohto vynálezu je veľmi vhodná na dodávanie lipofilných (hydrofóbných) účinných látok.

V nasledujúcom podrobnom opise sa uvádzajú alebo z opisu sú zrejme uvedené a ďalšie uskutočnenia tohto vynálezu.

Tento vynález zahŕňa kvapalnú polymérnu zmes na dodávanie bioaktívnej látky (látok).

Tento vynález zahŕňa kvapalnú polymérnu zmes; napríklad zmesi s riadeným uvoľňovaním najmenej jednej bioaktívnej látky, napríklad najmenej jednej hydrofóbnej bioaktívnej látky; napríklad kvapalnú polymérnu zmes, schopnú vytvárať do filmu enkapsulovanú kvapalinu, to znamená *in situ* a/alebo ktorou možno dosiahnuť dlhodobé neprerušované uvoľňovanie účinnej látky u pacienta alebo príjemcu (napríklad zvieratá alebo človeka) tak, že plazmové profily vykazujú vysokú účinnosť (vyššiu ako približne 70 % účinnosť, ako je najmenej približne 80 %, výhodne najmenej približne 90 %, napríklad približne 100 % účinnosť) po dobu dlhšiu ako približne 12 mesiacov a/alebo neprerušované plazmové hladiny predĺžené na najmenej približne 50 až približne 60 dní, alebo najmenej približne dva mesiace alebo približne osem týždňov, napríklad na najmenej približne 90 dní alebo tri mesiace alebo približne 12 týždňov, alebo napríklad na najmenej približne 120 dní alebo približne štyri mesiace alebo približne 16 týždňov, alebo napríklad na najmenej približne 150 dní alebo približne päť mesiacov alebo približne 20 týždňov, alebo ešte dlhšie, napríklad až do približne roka alebo dlhšie; napríklad na 1 až 12 mesiacov alebo dlhšie.

Vynález sa ďalej týka kvapalnej polymérnej zmesi, obsahujúcej: (1) približne 1 až 30 % (hmotnosť/objem) najmenej jednej bioaktívnej látky (napríklad hydrofóbnej aktívnej látky); (2) približne 1 až 20 % (hmotnosť/objem) najmenej jedného biologicky prípustného „polyméru“ (vrátane „kopolyméru“, polyméru polymerizovaného z najmenej dvoch komonomérov) (napríklad poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru) pričom hmotnostný pomer uvedeného polyméru k bioaktívnej látke môže byť 1 : 1 alebo menej, napríklad 0,3 : 1 až 1 : 1; a (3) najmenej jedno lipofilné rozpúšťadlo alebo zmes najmenej jedného hydrofilného a najmenej jedného lipofilného rozpúšťadla, napríklad najmenej jedného biologicky alebo fyziologicky alebo medicínalne alebo veterinárne prípustného hydrofilného a najmenej jedného biologicky alebo fyziologicky alebo medicínalne alebo veterinárne prípustného lipofilného rozpúšťadla, pričom objemový pomer hydrofilných a lipofilných (alebo hydrofóbných) rozpúšťadiel je približne od 80 : 20 po približne 0 : 100, napríklad približne 80 : 20 až 10 : 90 alebo 5 : 95, napríklad približne 65 : 35 až po približne 35 : 65 a/alebo je prítomné s vodou nemiešateľné alebo lipofilné rozpúšťadlo v množstve najmenej približne 16,5 % hmotnostných (napríklad vrátane približne 16,465 % hmotnostných), ako je najmenej 16,5 % až približne 45 % hmotnostných, napríklad najmenej približne 16,5 % až približne 30 % hmotnostných (napríklad najmenej približne 29 % hmotnostných), alebo pri najmenšom približne 20 % alebo 25 % hmotnostných až po približne 30 %, 35 %, 40 % alebo 45 % hmotnostných, alebo viac ako 40 % hmotnostných (napríklad a pri najmenšom približne 42 až 45 % hmotnostných); vynález teda zahŕňa také zmesi, v ktorých je menej ako 10 % polyméru a 1 až 10 % bioaktívnej látky, alebo menej ako 7 % (napríklad 6,7 %) alebo menej ako 5 % alebo ešte menej polyméru s obsahom bioaktívnej látky rovnajúc sa alebo menším ako 10 % alebo menším ako 5 %.

Vynález sa ďalej týka kvapalnej polymérnej zmesi, obsahujúcej v podstate už uvedené zložky, pričom uvedená kvapalná polymérna zmes je schopná tvoriť do filmu enkapsulovanú kvapalinu, to znamená *in situ* a/alebo ktorá sa vyznačuje dlhodobým riadeným uvoľňovaním; uvedený výraz „obsahujúca v podstate“ sa tu používa vo význame, ktorý sa mu priznáva v patentových spisoch a uvedený výraz sa výlučne týka zložiek, ktoré môžu brzdiť schopnosť zmesi tvoriť do filmu enkapsulovanú kvapalinu. Tak napríklad činidlo, ktoré by malo sklon spôsobovať, to znamená *in situ*, že zmes má jednu alebo viac nepriaznivých vlastností, napríklad činidlo, ktoré by malo sklon spôsobovať tuhnutie zmesi, ako je napríklad vytvrdzovač, alebo sklon tvoriť póry, nesmie byť vyžadované do určitých uskutočnení.

Tento vynález sa ešte ďalej týka spôsobov prípravy a použitia uvedených zmesí, diskutovaných v tomto spise.

Polyméry a rozpúšťadlá, použité v tomto vynáleze môžu byť také, aké sa opisujú v tomto spise.

Bioaktívna látka (látky) môže byť ktorákoľvek biologicky účinná látka, ktorá je schopná vyvolať biologický, fyziologický alebo terapeutický účinok u zvieratá alebo človeka. Biologicky účinná látka môže byť

ktorákoľvek z veľkého počtu známych, biologicky účinných látok, uvádzaných v ktoromkoľvek z citovaných spisov alebo inak uznávaných v odbore. Uvedená účinná látka môže tiež stimulovať alebo inhibovať želanú biologickú alebo fyziologickú aktivitu zvierat alebo človeka vrátane, ale nie iba, stimulácie imunogénnej alebo imunologickej reakcie.

5 *In situ* vytvárané implantáty môžu tiež slúžiť ako zásobný alebo zdrojový systém biologicky účinných látok pre blízke alebo vzdialené telesné tkanivá a orgány. V zmesiach podľa tohto vynálezu možno biologicky účinné látky použiť samostatne, alebo v kombinácii a implantáty zahŕňajú liečivá, lieky, alebo akékoľvek vhodné biologicky, fyziologicky alebo farmakologicky účinné látky, ktoré sú schopné vyvolať miestnu alebo systémovú biologickú alebo fyziologickú aktivitu u živočícha vrátane človeka a ktoré sú schopné uvoľňovať

10 sa zo zásobníka do príslušného alebo okolitého vodného prostredia. Uvedené biologicky účinné látky môžu byť miešateľné s polymérom a/alebo rozpúšťadlom za vzniku homogénnej zmesi s polymérom, alebo môžu byť nerozpustné v polyméri a/alebo rozpúšťadle a tvoria s polymérom suspenziu alebo disperziu. Veľmi výhodné je kombinovať biologicky účinnú látku s ostávajúcimi zložkami zmesi podľa tohto vynálezu bezprostredne pred podaním zmesi do implantovaného miesta. Výhodné je tiež, ak bioaktívna látka nie je s vodou miešateľná, napríklad najlepšie, ak je iba málo rozpustná vo vode alebo má vo vode nízku rozpustnosť, alebo je schopná sa rozpúšťať v lipofilnom (hydrofóbnom) rozpúšťadle. Ďalej je výhodné, ak bioaktívna látka neobsahuje funkčné skupiny, ktoré budú interferovať s polymérom. Splnenie týchto podmienok ľahko posúdia odborníci z danej oblasti jednoduchou porovnaním štruktúry bioaktívnej látky a reaktívnych zoskupení polyméru.

20 Zmes a *in situ* vytváraný implant obsahujú biologicky účinnú látku v množstve, ktoré postačuje na vyvolanie vyžadovaného biologického, fyziologického, farmakologického a/alebo terapeutického účinku, voliteľne podľa vyžadovaného profilu uvoľňovania a/alebo podľa dĺžky intervalu uvoľňovania. Výhodné je ďalej, ak je biologicky účinná látka zahrnutá do polymérnej zmesi v množstve, ktoré zabezpečuje prijateľnú viskozitu roztoku alebo disperzie.

25 Vhodné biologicky účinné látky zahŕňajú látky, ktoré sú užitočné v prevencii infekcie v mieste implantácie, napríklad protivírusové, protibakteriálne, protiparazitné, protihubové látky a ich kombinácie. Biologicky aktívna látka môže ďalej byť látka, schopná pôsobiť ako stimulant, sedatívum, hypnotikum, analgetikum, antikonvulzant a podobné. Zásobný a zdrojový systém môže obsahovať veľký počet biologicky účinných látok samotných alebo v kombinácii. Príklady takých biologicky účinných látok zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na:

30 protizápalové látky, ako sú hydrokortizon, prednizon, fludrotizon, triamcinolon, dexametazon, betametazon a podobné; protibakteriálne látky, ako sú penicilíny, cefalosporíny, vancomycín, bacitracín, polymycíny, tetracyklíny, chloramfenikol, erytromycín, streptomycín a podobné; protiparazitné látky, ako je chinakrín, chlorochín, chinín, a podobné; protihubové látky, ako je nystatín, gentamycín, miconazol, tolnaftát, undecylová kyselina a jej soli a podobné; protivírusové látky, ako je vidarabín, acyklovit, ribarivín, hydrochlorid amantadínu, jododeoxyuridín, dideoxyuridín, interferóny a podobné; protinádorové látky, ako je metotrexát, 5-fluóruracil, bleomycín, nádorový nekrotický fyktor, nádorové špecifické protilátky konjugované s toxínmi a podobné; analgetické látky, ako je kyselina salicylová, salicyláty a soli kyseliny salicylovej, acetaminofén, ibuprofén, morfín, fenylbutazón, indometacín, sulindac, tolmetín, zomepirac a podobné; miestne anestetiká,

40 ako je kokaín, benzokaín, novokaín, lidokaín a podobné; vakcíny alebo antigény, epitopy, imunogény ľudských alebo zvieracích patogénov, ako je hepatitída, chrípka, osýpky, mumps, rubeola, hemofília, záškrt, tetanus, besnota, detská obrna, ako aj veterinárne vakcíny a podobné; látky ovplyvňujúce ústredný nervový systém, ako sú tranquilizéry, sedatíva, anti-depresanty, hypnotiká, B-adrenergické blokátory, dopamín a podobné; rastové faktory, ako je črevný stimulačný faktor, epidermálny rastový faktor, erythropoietín, fibroblastový rastový faktor, nervový rastový faktor, ľudský rastový hormón, rastový faktor odvodený z platinčiek,

45 inzulínu podobný rastový faktor a podobné; hormóny, ako je progesterón, estrogén, testosterón, folikulárny stimulačný hormón, chorionický gonadotropín, inzulín, endorfíny, somatotropíny a podobné; antihistamíny, ako je difenhydramín, chlórpheniramin, chlórkyklizín, prometazín, cimetidín, terfenadín a podobné; srdcovo-cievne látky, ako je hydrochlorid verapamilu, digitalis, streptokináza, nitroglycerín paparefín, diizopyramidfosfát, izosorbit dinitrát a podobné; protivredové látky, ako je hydrochlorid cimetidínu, jodid sopropamidu, bromid propantelínu a podobné; bronchodilátory, ako je metaproternalsulfát, aminofylín, albuterol a podobné; vazodilátory, ako je teofylín, niacín, estery kyseliny nikotínovej, amylnitrat, minoxidil, diazoxid, nifedipín a podobné.

55 Uvedené bioaktívne látky, ktoré sa použijú do formulácií podľa tohto vynálezu, môžu byť dobre známe lekárom, ktorých sa vynález týka. Zmesi podľa tohto vynálezu sa ďalej týkajú látok, ktoré zahŕňajú insekticídy, akaricídy, paraziticídy, rastové stimulanty a v oleji rozpustné, nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID). Jednotlivé druhy zlúčenín, ktoré náležia do týchto skupín účinných látok zahŕňajú napríklad avermectíny, milbemycíny, nodulosporovú kyselinu a jej deriváty, estrogény, progestíny, androgény, substituované pyridylmetylové deriváty, fenylpyrazoly a COX-2 inhibítory.

Avermectínová skupina a milbemycínová skupina zlúčenín sú silné antihelmintické a aniparazitné látky proti širokej oblasti interných a externých parazitov. Zlúčeniny, ktoré patria do týchto skupín sú alebo prirodne produkty alebo to sú polosyntetické deriváty prírodných produktov. Štruktúry týchto dvoch skupín zlúčenín sú veľmi príbuzné a obidve skupiny obsahujú komplex 16-členného makrocyclického laktónového kruhu; milbemycín ale neobsahuje aglykonový substituent v polohe 13 laktónového kruhu. Prírodný produkt avermectínu je zverejnený v patente USA 4 310 519 od Albers-Schoberga *et al.* a 22,23-dihydroavermectínové zlúčeniny sa uvádzajú v patente USA 4 199 569 od Chabalu *et al.*. Všeobecnú diskusiu o avermectínoch, ktorá zahŕňa aj diskusiu o ich použití u ľudí a zvierat pozri knihu „Ivermectin and Abamectin“, ed. Campbell W. C., Springer Verlag, New York 1989. Bioaktívne látky, ako sú avermectíny alebo ivermectíny možno ďalej použiť v kombinácii s inými bioaktívnymi látkami a čo sa týka avermectínu, ivermectínu a bioúčinných kombinácií týchto látok odkazuje sa na patent USA 4 468 390 od Kitano, na patent USA 5 824 653 od Beuvryho *et al.*, na patent USA 4 283 400 od von Bittera, na prihlášku európskeho patentu 0 007 812 A1, z 2. júna 1980, patentový spis UK 1 390 336 z 9. apríla 1975, prihlášku európskeho patentu 0 002 916 A2, na Ancare New Zealand Patent 237 086, Bayer New Zealand Patent 176 193 z 19. novembra 1979, *inter alia*.

V prírode sa vyskytujúce milbemycíny opísal Aoki *et al.* v patente USA 3 950 360 a sú uvádzané v rôznych odkazoch z „The Merck Index“, 12 vydanie, Budavari S., ed. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA 1996. Polosyntetické deriváty týchto skupín zlúčenín sú v odbore dobre známe a opísané, napríklad v patente USA 5 077 308, patente USA 4 859 657, patente USA 4 963 582, patente USA 4 855 317, patente USA 4 871 719, patente USA 4 874 749, patente USA 4 427 663, patente USA 4 310 519, patente USA 4 199 569, patente USA 5 055 596, patente USA 4 973 711, patente USA 4 978 677 a v patente USA 4 920 148.

Nodulispórová kyselina a jej deriváty je skupina akaritických, antiparazitových, insekticídnych a antihelmintických látok, známych odborníkom v danej oblasti. Tieto zlúčeniny sa používajú na liečbu alebo prevenciu infekcií v humánnej a veterinárnej medicíne. Tieto zlúčeniny sa opisujú napríklad v patente USA 5 399 582 a WO 96/29 073. Tieto zlúčeniny možno navyše podávať v kombinácii s ďalšími insekticídmi, parazitocídmi, a acaricídmi. Kombinácie zahŕňajú antihelmintiká, ako sú napríklad diskutované hore, ktoré zahŕňajú ivermectín, avermectín a emamectín, ako aj ďalšie látky, ako je tiabendazol, febantel alebo morantel; ďalej zahŕňajú fenylpyrazoly, ako je fipronil; a tiež regulátory rastu hmyzu, ako je lufenuron. Uvedené kombinácie sú tiež zahrnuté v tomto vynáleze.

V tomto vynáleze možno vo všeobecnosti použiť všetky skupiny uvedených insekticídov. Príklad z tejto skupiny zahŕňa substituované pyridylmetylové deriváty, ako je imidacloprid. Látky tejto skupiny sa opisujú napríklad v patente USA 4 742 060 alebo v EP 892 060.

Pyrazoly, ako je fenylpyrazol a *N*-arylpyrazoly sú ďalšou skupinou insekticídov, ktoré vykazujú vynikajúcu insekticídnu účinnosť proti všetkému škodlivému hmyzu vrátane krvilačného hmyzu, ako je kliešť, blchy *etc.*, ktoré parazitujú na živočíchoch. Táto skupina látok ničí hmyz účinkom na receptor kyseliny γ -maslovej bezstavovcov. Uvedené látky sa opisujú napríklad v patente USA 5 567 429, patente USA 5 122 530, EP 295 117 a EP 846 686 A1 (alebo GB 9 625 045 z 30 novembra 1996, ktorý je pravdepodobne ekvivalentný USSN 309 229 z 17. novembra 1997). Bude v rámci skúseností odborníka rozhodnúť, ktoré jednotlivé zlúčeniny možno použiť v určitých formuláciách podľa tohto vynálezu.

Ďalšou skupinou insekticídov alebo akaricídov sú regulátory rastu hmyzu a možno ich použiť vo formuláciách v rozsahu tohto vynálezu. Odborníkov v danej oblasti sú známe zlúčeniny, patriace do tejto skupiny a predstavujúce široký rozsah rozdielnych chemických druhov zlúčenín. Všetky tieto zlúčeniny pôsobia cez interferenciu s vývojom alebo rastom škodlivého hmyzu. Regulátory rastu hmyzu sa opisujú napríklad v patentoch USA 3 748 356, 3 818 047, 4 225 598, 4 798 837 a 4 751 225, ako aj v EP 179 022 alebo UK 2 140 010. Opäť bude v rámci skúseností odborníka rozhodnúť, ktoré jednotlivé zlúčeniny možno použiť v určitých formuláciách podľa tohto vynálezu.

Estrogény, progestíny a androgény sú skupinami chemických zlúčenín, ktoré sú v odbore tiež dobre známe. Estrogény a progestíny patria medzi najviac predpisované liečivá a používajú sa napríklad samotné alebo v kombinácii na antikoncepciu alebo na hormonálnu náhradnú terapiu u žien po prechode. Estrogény a progestíny sú prírodné, alebo sa pripravujú synteticky. Táto skupina zlúčenín zahŕňa tiež estrogénové alebo progesterónové receptorové antagonisy. Antiestrogény, ako je napríklad tamoxifén a clomiphen sa používajú na liečbu rakoviny prsníkov a neplodnosti. Antiprogestíva sa používajú ako antikoncepčné látky a protirakovinové liečivá, ako aj na vyvolanie pôrodu alebo ukončenia tehotnosti.

Androgény a antiandrogény sú štruktúrne príbuzné estrogénom a progestínom a sú tiež produktom biosyntézy z cholesterolu. Tieto zlúčeniny sú založené na testosteróne. Androgény sa používajú na hypogonadizmus a podporujú vývoj svalov. Antiandrogény sa používajú napríklad na zvládnutie hyperplázie a nádoru prostaty, akné a mužskej plešivosti, ako aj na inhibíciu sexuálnej aktivity mužov v súvislosti so sexuálnou delikvenciou. Estrogén, progestíny a androgén sa opisujú napríklad v Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. vydanie, Handman J. G. a Elimbird L., editori, kapitoly 57 až 60, strany 1411

až 1485, McGraw Hill, New York 1996, alebo v Principles of Medicinal Chemistry, 2. vydanie, Foye W. O., kapitola 21, strany 495 až 559, Lea & Febiger, Philadelphia 1981.

Estrogény, progestíny a androgény sa používajú tiež v poľnohospodárstve pri chove zvierat ako promotory rastu krmných zvierat. V odbore je známe, že tieto skupiny zlúčenín pôsobia ako rast podporujúce steroidy u zvierat, ako je dobytok, ovce, ošípané, hydina, králiky *etc.* Zásobné a zdrojové systémy na podporu rastu zvierat sa opisujú napríklad v patente USA 5 401 507, patente USA 5 288 469, patente USA 4 758 435, patente USA 4 686 092, patente USA 5 072 716 a v patente USA 5 419 910.

NSAID sú v odbore dobre známe. Skupiny zlúčenín, ktoré patria do tejto kategórie zahŕňajú kyselinu salicylovú a jej deriváty, paraaminofenolové deriváty, indolactovú a indénolactovú kyselinu, heteroaryloctové kyseliny, arylpropionové kyseliny, antranilové kyseliny (fenamáty), enolové kyseliny a alkanóny. NSAID pôsobia svojimi účinkami cez interferenciu s prostaglandínovou syntézou nevratnou alebo vratnou inhibíciou cyklooxygenázy. Táto kategória ďalej zahŕňa aj COX-2 inhibítory, ktoré pôsobia cez inhibíciu receptora COX-2. Zlúčeniny z tejto kategórie majú analgetické, antipyretické a nesteroidné protizápalové vlastnosti. Zlúčeniny, ktoré patria do tejto kategórie sú opísané napríklad v 27. kapitole knihy Goodmana a Gilmana na stranách 617 až 658, alebo v kapitole 22 knihy od Foyea na stranách 561 až 590 a ďalej aj v USA patentoch 3 896 145, 3 337 570, 3 904 682, 4 009 197, 4 223 299 a 2 562 830 a tiež ako jednotlivé látky v zozname v The Merck Index.

Makrolidy sú skupinou antibiotických látok, ktoré obsahujú mnohočlenný laktónový kruh, ku ktorému je viazaný jeden alebo viac deoxycukrov. Makrolidy sú vo všeobecnosti baktériostatické, ale ukázalo sa, že vo vysokých koncentráciách sú pre citlivé organizmy baktericídne. Makrolidy sú najúčinnnejšie proti gram-pozitívnym kokom a bacilom, hoci majú nejakú účinnosť aj proti niektorým gram-negatívnym organizmom. Makrolidy prejavujú svoju baktériostatickú aktivitu cez inhibíciu syntézy bakteriálneho proteínu vrátanou väzbou k 50 S ribosomálnej jednotke (Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. vydanie, Hadman J. G. & Limbird L. E., editori, kap. 47, strany 1135 až 1140, McGraw Hill, New York 1996).

Makrolidy ako skupina sú bezfarebné a zvyčajne sú kryštalické. Zlúčeniny sú vo všeobecnosti stále v roztokoch s približne neutrálnou reakciou, ale v kyslých alebo zásaditých roztokoch majú iba obmedzenú stabilitu. Dôvodom je hydrolýza glykozidových väzieb v kyslom prostredí a zmydelňovanie laktónového kruhu v zásaditom prostredí (Principles of Medicinal Chemistry, 2. vydanie, Foye W. O., kapitola 31, strany 782 až 785, Lea & Febiger, Philadelphia 1981). Preto je stále požiadavka na farmaceutické alebo veterinárne zmesi na parenterálne, napríklad na intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne podávanie makrolidových antibiotík.

Bioaktívna látka podľa tohto vynálezu môže byť makrolid, pretože makrolid je rozpustný v mnohých organických rozpúšťadlách a iba málo rozpustný vo vode. Roztoky makrolidov v organických rozpúšťadlových systémoch sa používajú v humánnej a veterinárnej praxi na intramuskulárne a subkutánne podávanie.

Makrolidy ako skupina zahŕňajú erytromycín a jeho deriváty, ako aj iné deriváty, ako sú napríklad azalidy. Erytromycín (molekulová hmotnosť 733,94 daltonov) je bežný názov pre makrolidové antibiotikum, produkované rastom kmeňa *Streptomyces erythreus*. Je to zmes troch erytromycínov, A, B a C, prevláda ale erytromycín A. Jeho chemický názov je (3R*, 4S*, 5S*, 6R*, 11R*, 12R*, 13S*, 14R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-metyl-

-3-O-metyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-14-etyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexametyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimetylamino)- β -D-xylo-hexapyranosyl]oxy]oxacyklotetradekan-2,10-dión (C₃₇H₆₇NO₁₃).

Erytromycín má širokospektrálnu a v podstate baktériostatickú účinnosť proti mnohým gram-pozitívnym a niektorým gram-negatívnym, ako aj niektorým ďalším organizmom vrátane mykoplazmat, spirochet, chlamýdií a rickettsií. U ľudí nachádza široké využitie v liečbe infekčných ochorení. Široké využitie má vo veterinárnej praxi v liečbe infekčných ochorení, ako sú zápal pľúc, mastitidy, rinitidy a bronchitidy hovädzieho statku, ošípaných a oviec.

Ďalšie deriváty erytromycínov zahŕňajú carbomycín, claritomycín, josamycín, leukomycín, midecamycín, mikamycín, miokamycín, oleandomycín, pristinamycín, rokitamycín, rosaramycín, roxitromycín, spiramycín, tylozín, troleandomycín a virginiamycín. Mnohé z týchto derivátov jestvujú vo forme zmesí. Napríklad carbomycín je zmesou carbomycínu A a carbomycínu B. Leukomycín jestvuje ako zmes zložiek A₁, A₂, A₃, A₉, B₁ až B₄, U a V v rôznych vzájomných pomeroch. Zložka A₃ je známa tiež ako josamycín a leukomycín V je tiež známy ako miokomycín. Hlavné zložky midecamycínu sú midecamycín A a vedľajšie zložky sú midecamycíny A₂, A₃ a A₄. Podobne aj mikamycín je zmes viacerých zložiek, mikamycínu A a B. Mikamycín A je známy tiež ako virginiamycín M₁. Pristinamycín pozostáva z pristinamycínov I_A, I_B a I_C, ktoré sú identické s virginiamycínmi B₂, B₁₃ a B₂ a z pristinamycínov II_A a II_B, ktoré sú identické s virginiamycínom M1 a 26,27-dihydrovirginiamycínom M1. Spiramycín pozostáva z troch zložiek, spiramycínu I, II a III. Virginiamycín pozostáva z virginiamycínu S₁ a virginiamycínu M₁. V tomto vynáleze možno použiť všetky tieto zložky. Zdroje týchto makrolidov sú dobre známe a opisujú sa v literatúre v odkazoch, ako je The Merck Index, 12. vydanie, Budavari S., ed. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA 1996.

Azalidy sú polosyntetické makrolidové antibiotiká príbuzné erytromycínu A a majú aj erytromycínu podobné vlastnosti z hľadiska ich rozpúšťania. Štruktúra azitromycínu je známa. Užitočné azalidové zlúčeniny sú zverejnené v EP 508 699, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom. Príslušné adičné soli makrolidových zlúčenín s kyselinami a zásadami a esterové deriváty makrolidových zlúčenín sa považujú za vhodné na použitie v tomto vynáleze. Tieto soli sa vytvárajú z príslušných organických alebo anorganických kyselín alebo zásad. Zahŕňajú bežné hydrochloridy a fosforečnany, ako aj estery s kyselinou octovou, propiónovou a maslovou. Tieto deriváty majú aj rôzne názvy. Napríklad fosforečná soľ oleandomycínu je matromycín a triacetylový derivát je troleandomycín. Rokitamycín je luekomycín V 4-B-butanoát, 3B-propionát.

Pri využití tohto vynálezu možno ako bioaktívnu látku použiť aj ďalšie antibiotiká.

Bioaktívna látka môže byť napríklad peptid alebo proteín. Biologicky aktívna látka môže byť tiež látka, alebo jej metabolický prekurzor, ktorá je schopná podporovať rast a životnosť buniek a tkanív, alebo zvyšovať aktivitu funkčných buniek, napríklad krvných buniek, neurónov, buniek svalov, kostnej drene, kostných buniek a tkanív a podobných. Biologicky účinná látka môže byť napríklad látka podporujúca rast nervov, ako je gangliozid, fosfatidylserín, nervový rastový faktor, mozgový neurotrofný faktor, fibroblastový rastový faktor a podobné. Biologicky aktívna látka na podporu rastu tkanív môže byť látka, podporujúca tuhé tkanivo alebo mäkké tkanivo, alebo ich kombinácie. Vhodné látky, podporujúce rast tkanív sú napríklad fibronectín (FN), rastový faktor endoteliálnych buniek (endothelial cell growth factor, ECGF), spojivové extrakty (cementum attachment extracts, CAE), ľudský rastový hormón (human growth hormone, HGH), rastový faktor periodontálnych väzivových buniek, fibroblastový rastový faktor (FGF), zvieracie rastové hormóny, doštičkový rastový faktor (platelet derived growth factor, PDGF), epidermálny rastový faktor (EGF), proteínový rastový faktor interleukín-1 (IL-1), transformačný rastový faktor (TGF, β -2), inzulínu podobný rastový faktor II (insuline-like growth factor II, ILGF-II), humánný α -trombín (HAT), osteoindukčný faktor (OIF), kostný morfogenetický proteín (BMP) alebo proteín z neho odvodený, demineralizovaná kostná matrica a faktory, ktoré sa z nich uvoľňujú. Biologicky účinná látka môže byť ďalej látka podporujúca rast kostí, ako je hydroxyapatit, difosforečnan trivápenatý, di- alebo polyfosfónová kyselina, antiestrogen, prípravky s fluoridom sodným, látka s pomerom fosforečnanu k vápniku podobným pomerom v prirodzenej kosti a podobné. Látka podporujúca rast kostí môže byť vo forme napríklad kostných lupienkov, kostných kryštálov alebo minerálnych úlomkov kostí a/alebo zubov, syntetického hydroxyapatitu alebo v iných vhodných formách. Uvedená látka môže byť ďalej vhodná na liečbu metabolických kostných porúch, napríklad abnormálneho metabolizmu vápnika a fosforečnanov, napríklad cez inhibíciu kostnej resorpcie, podporu kostnej mineralizácie alebo inhibíciu kalcifikácie. Pozri napríklad patenty USA 4 939 131 od Benedicta *et al.*, 4 942 157 od pôvodcu Galla *et al.*, 4 894 373 od pôvodcu Younga, 4 904 478 od pôvodcu Walsdorfa *et al.*, 4 911 931 od pôvodcu Baylinka, 4 916 241 od pôvodcu Haywarda *et al.*, 4 921 697 od pôvodcu Peterlíka *et al.*, 4 902 296 od pôvodcu Bolandera *et al.*, 4 294 753 od pôvodcu Uristu, 4 455 256 od pôvodcu Uristu, 4 526 909 od pôvodcu Uristu, 4 563 489 od pôvodcu Uristu, 4 596 574 od pôvodcu Uristu, od pôvodcu 4 679 989 od pôvodcu Uristu, 4 761 471 od pôvodcu Uristu, 4 789 732 od pôvodcu Uristu, 4 795 804 od pôvodcu Uristu a 4 857 456 od pôvodcu Uristu, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

Ešte ďalšie biologicky účinné látky alebo bioaktívne látky môžu byť protinovitvarové, protinádorové alebo protirakovinové látky.

Biologicky účinná látka môže byť zahrnutá v zmesiach vo forme napríklad molekuly bez náboja, molekulového komplexu, soli, éteru, esteru, amidu, alebo v inej forme, poskytujúcej účinnú biologickú alebo fyziologickú aktivitu.

Čo sa týka biologicky účinných látok, užitočných v uskutočneniach podľa tohto vynálezu možno odkázať tiež na patentovú prihlášku USA a PCT Williamsa a Cherna, Dlhodobou účinkujúce injekčné formulácie obsahujúce hydrogenovaný ricínový olej, z 14. septembra 1998, bežné číslo 09/15 277 a číslo prihlášky PCT US98/190 s nárokom prednosti z prihlášky US bežné číslo 60/067 374, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

Z uvedeného vyplýva, že podľa tohto vynálezu možno použiť rôzne bioaktívne látky. Množstvo bioaktívnej látky, vhodné na použitie v formulácii podľa tohto vynálezu môže určiť skúsený v danom odbore bez prílišného experimentovania na základe známych poznatkov v danom odbore a na základe tohto spisu vrátane zhodnotenia faktorov typicky uvažovaných skúsenými odborníkmi v lekárskej, veterinárnej alebo farmaceutickej praxi, ako je príslušný druh látky, vek, hmotnosť, všeobecný zdravotný stav, pohlavie hostiteľa, pacienta alebo zvierateľa alebo človeka, a na základe liečeného stavu a LD₅₀ a ďalších vlastností bioaktívnej látky (látok).

Podávanie zmesi podľa tohto vynálezu bude tak napokon uskutočnené na základe znalostí a podľa protokolu ošetrojúceho lekára pacienta, alebo hostiteľa, alebo zvierateľa, alebo človeka; ošetrojúcim lekárom môže byť napríklad praktický lekár, ako je to príslušné, tak veterinárny lekár alebo dentista. Výber určitej zmesi bude závisieť od stavu choroby, ktorú treba liečiť; uvedený výber sa uskutoční ošetrojúcim lekárom. Na aplikáciu možno použiť injekčnú formu podávania alebo iné prostriedky na podávanie kvapaliny k tkanivu alebo do tkaniva. Množstvá a koncentrácie zmesi, podávanej pacientovi, hostiteľovi, zvieratú alebo človekovi budú vo všeobecnosti také, aby boli dostatočné na uskutočnenie zamýšľaného zámeru. Na podávanie bioaktívnej

látky sa treba riadiť odporúčaniami výrobcu bioaktívnej látky. Koncentrácia bioaktívnej látky v kvapalnej polymérnej zmesi môže vo všeobecnosti byť od 0,01 mg v jednom grame zmesi do 400 mg v jednom grame zmesi.

Tento vynález v určitých uskutočneniach poskytuje kvapalnú polymérnu zmes s riadeným uvoľňovaním hydrofóbných bioaktívnych látok, ktorá zahŕňa:

- a) 1 až 30 % (hmotnosť/objem) hydrofóbnnej bioaktívnej látky;
- b) 1 až 20 % (hmotnosť/objem) poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru;
- c) zmes hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel, pričom objemový pomer hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel je od približne 80 : 20 do približne 5 : 95.

V určitých výhodných uskutočneniach tohto vynálezu je bioaktívna látka, napríklad najmenej jedna hydrofóbná bioaktívna látka, prítomná v koncentrácii 1 až 10 % (hmotnosť/objem), výhodnejšie 5 až 10 % (hmotnosť/objem).

V ďalšom výhodnom uskutočnení je polymér, napríklad poly(laktidový-ko-glykolidový) kopolymér prítomný v koncentrácii 1 až 10 % (hmotnosť/objem), výhodnejšie 1 až 5 % (hmotnosť/objem).

V ďalšom výhodnom uskutočnení je hmotnostný pomer polyméru, napríklad poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru k bioaktívnej látke, napríklad k najmenej jednej hydrofóbnnej bioaktívnej látke 1 : 1 alebo menší, výhodne 0,5 : 1 až 1 : 1.

V ešte ďalšom výhodnom uskutočnení je objemový pomer hydrofilných rozpúšťadiel k lipofilným rozpúšťadlám od približne 65 : 35 do približne 35 : 65.

Z iného hľadiska tento vynález zahŕňa kvapalnú polymérnu zmes s riadeným uvoľňovaním hydrofóbných bioaktívnych látok; uvedená zmes zahŕňa:

- a) hydrofóbnu bioaktívnu látku;
- b) poly(laktid-ko-glykolid);
- c) zmes glycerolového formalu a triacetínu.

Z ďalšieho hľadiska tento vynález zahŕňa spôsob riadeného uvoľňovania najmenej jednej bioaktívnej látky, napríklad jednej hydrofóbnnej bioaktívnej látky; uvedený spôsob zahŕňa podanie injekcie živočíchovi, pričom uvedená injekcia obsahuje kvapalnú polymérnu zmes, uvedenú hore.

V tomto spise sa navyše používajú výrazy, ktoré, pokiaľ nie je uvedené inak, sú definované nasledovne:

výraz „polymér“ zahŕňa „kopolyméry“; „kopolymér“ je polymér, ktorý vzniká polymerizáciou najmenej dvoch monomérov; potom „kopolymér“ môže zahŕňať „terpolymér“ alebo polymér z dvoch, troch alebo viacerých monomérov;

výraz „hydrofóbná bioaktívna látka“ znamená zlúčeniny, prospešné pre zdravie človeka alebo zvieratá, ktoré majú rozpustnosť < 2 %, výhodne < 1 % pri teplote miestnosti. Príklady hydrofóbných bioaktívnych látok, vhodných pre tento vynález zahŕňajú, ale nie iba, avermectíny (napríklad ivermectín, eprinomectín *etc.*), milbemycíny, fenylpyrazoly, kyselinu nodulospórovú a jej deriváty, ako sa opisujú v patente USA 5 399 582 a WO96/29 073, benzoát estradiolu, trenbolon acetát, progesterón, noretisterón, NSAID nerozpustné vo vode *etc.*;

výraz „poly(laktid-ko-glykolid)“ znamená kopolymér kyseliny mliečnej a kyseliny glykolovej, ktorý má pomer laktidu : glykolidu od 95 : 5 do 50 : 50, výhodne od 75 : 25 do 65 : 35. Mliečna kyselina môže byť d- alebo l-, alebo dl-. Uvedený kopolymér môže byť jeden kopolymér alebo zmes kopolymérov v rámci určeného rozsahu;

výraz „hydrofilné rozpúšťadlo“ znamená s vodou miešateľné rozpúšťadlá, výhodne také rozpúšťadlá, ktoré tvoria s vodou v pomere od 1 : 9 do 9 : 1 jednofázový roztok. Príklady hydrofilných rozpúšťadiel, vhodných pre tento vynález zahŕňajú, ale nie iba, glycerolový formal, glykofural, N-metylpyrolidón, 2-pyrolidón, izopropylidén-glycerol, di(propylénglykol)metyléter a ich zmesi;

výraz „lipofilné rozpúšťadlo“ znamená s vodou nemiešateľné rozpúšťadlá, výhodne také rozpúšťadlá, ktoré majú rozpustnosť vo vode menšiu ako 10 % pri teplote miestnosti. Príklady lipofilných rozpúšťadiel, vhodných pre tento vynález zahŕňajú, ale nie iba, triacetín, benzylbenzoát a ich zmesi.

Kvapalná zmes podľa tohto vynálezu je schopná po podaní injekcie poskytovať predĺžené uvoľňovanie liečiva bez náhleho uvoľnenia liečiva ihneď po jeho podaní, typického pri doterajších kvapalných injekčných formuláciách. Bez toho, aby autori mienili nadviazať na akúkoľvek teóriu, usudzujú, že kvapalná zmes podľa tohto vynálezu po injekcii počiatku vytvorí zásobník s povlakom z polyméru, ktorý uzatvára kvapalné jadro (čo môže pripomínať „polotuhú hmotu“), pričom časť hydrofilného rozpúšťadla difunduje zo zásobníka do okolia a súčasne nesie so sebou rozpustenú bioaktívnu zlúčeninu. Počiatočné uvoľnenie zo zásobníka je prevažne permeáciou cez vytvorený povlak. Ak sú dané koncentrácia polyméru a koncentrácia liečiva, potom permeabilita povlaku a rýchlosť počiatočného transportu liečiva sú ovládané pomermi medzi hydrofilnými a lipofilnými rozpúšťadlami v kvapalnom nosiči. Postupom času zásobník stráca kvapalné nosiče a významným mechanizmom uvoľňovania liečiva sa postupne stáva degradácia polyméru. Vhodné nastavenie zloženia kvapalnej formulácie potom umožňuje prekryť permeáciou riadené uvoľňovanie a eróziou polyméru riadené uvoľňovanie a výsledkom je plochý a dlhodobý predĺžený profil uvoľňovania liečiva. Zásobník po-

tom biodegraduje a bez toho, že by sa autori nevyhnutne viazali na akúkoľvek špecifickú teóriu, degradácia nastáva bez nevyhnutného vzniku tuhej alebo inej fyzikálnej formy, spojeného s doterajšími zmesami.

Prítomnosť lipofilného rozpúšťadla v kvapalnej zmesi podľa tohto vynálezu znižuje počiatočné rýchle uvoľňovanie bioaktívnej zlúčeniny a tým eliminuje náhle uvoľňovanie liečiva typické pri doterajších kvapalných injekčných formuláciách, pri ktorých sa používa veľký podiel hydrofilného nosiča. Prítomnosť hydrofilného rozpúšťadla uľahčuje vznik polymérneho povlaku, čím sa súčasne predchádza precipitácii bioaktívnej zlúčeniny a umožňuje sa tak dosahovanie vyšších hladín dodávaného liečiva, ako je možné dosahovať pri použití iba lipofilných nosičov. Výhodný pomer hydrofilných : lipofilným rozpúšťadlám v tomto vynáleze je medzi 80 : 20 a 20 : 80, najvýhodnejšie medzi 65 : 35 po 35 : 65.

Ďalšie faktory, ktoré môžu ovplyvňovať vlastnosti kvapalných formulácií podľa vynálezu zahŕňajú: 1) koncentráciu polyméru, napríklad PLGA polyméru, 2) vzájomný pomer bioaktívnej látky a polyméru, 3) komonomér, napríklad pomer laktidu a glykolidu v polyméri a 4) molekulová hmotnosť polyméru. Faktory 3) a 4) sú v danom odbore dobre známe (pozri už citované spisy). Tento vynález sa ale významne odlišuje od doterajšieho stavu techniky v odbore najmä podľa faktorov 1) a 2).

Na udržiavanie pomerne stálej rýchlosti dodávania liečiva a súčasne na zabezpečenie primerane dlhodobého dodávania liečiva (dlhšie ako 3 mesiace) obsahuje kvapalná formulácia podľa tohto vynálezu nie viac ako 20 % polyméru, napríklad PLGA polyméru, výhodne menej ako 10 % polyméru. Koncentrácia polyméru, napríklad PLGA polyméru v formulácii podľa tohto vynálezu je preto v ostrom kontraste so známymi formuláciami, v ktorých sa predpisuje podstatne vyšší podiel polyméru, ako je napríklad polymér PLGA. Koncentrácia bioaktívnej látky v kvapalnej formulácii môže byť od 1 % do 30 %. Výhodný pomer polyméru, napríklad PLGA polyméru, vzhľadom na bioaktívnu zlúčeninu sa rovná alebo menší ako 1 : 1, čo je tiež podstatne nižší pomer, ako sa doteraz predpisoval. V rámci tohto opisu znižujú vyššie polymérne koncentrácie rýchlosť dodávania liečiva do organizmu a zvyšujúci sa pomer polymér : bioaktívna zlúčenina tiež znižuje rýchlosť dodávania liečiva.

Kvapalnú zmes možno pripraviť rozpustením všetkých tuhých zložiek v nosiči v bežných výrobných podmienkach, používaných pri výrobe sterilných injekčných výrobkov. Zmes podľa tohto vynálezu môže obsahovať ďalšie inertné látky, bežne používané do parenterálnych formulácií vrátane, ale nie iba, mikrobiálnych látok, antioxidantov a podobných.

Instantné kvapalné zmesi sa podávajú teplokrvným živočíchom, ako sú ľudia, hovädzi statok, ovce, ošípané, psy, kone, mačky a podobným (napríklad cicavcom, ako sú ľudia a domáce zvieratá chované pre spoločnosť alebo na výkrm) intramuskulárnou alebo subkutánnou injekciou. Uvedené formulácie sa vo všeobecnosti pripravujú tak, aby obsahovali od 1 do 30 %, výhodne od 1 do 10 % bioaktívnej zlúčeniny. Napríklad, pri výhodnej objemovej dávke približne 1 ml na liečbu teľťa s hmotnosťou 50 kg obsahuje formulácia od 50 do 100 mg avermectínovej zlúčeniny na jeden mililiter roztoku, alebo 5 až 10 % (hmotnosť/objem). V závislosti od aktivity zlúčeniny a od liečeného živočicha sú ale použiteľné aj nízke koncentrácie, napríklad aj 1 % koncentrácie bioaktívnej zlúčeniny.

Nasledujúce príklady majú ďalej ozrejmiť tento vynález a nie sú v žiadnom prípade uvádzané na obmedzenie rozsahu vynálezu.

Nasledujúci podrobný opis vynálezu pomocou ďalej uvedených príkladov (ktoré ale nijako nevymedzujú rozsah vynálezu) treba chápať v spojitosti s priloženými obrázkami.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 znázorňuje úrovne 6-amino-3-kyano-1-(2,6-dichlór-4-tiopentafluór-fenyl)-4-(trifluórmetyltio)pyrazolu v plazme psov s formuláciou podľa príkladu 1.

Obr. 2 znázorňuje úrovne ivermectínu v plazme hovädzieho dobytku, ošetrovaného troma ivermectínovými formuláciami podľa príkladu 2.

Obr. 3 znázorňuje úrovne eprinomectínu v plazme ošípaných, ošetrovaných eprinomectínovými formuláciami podľa príkladu 3.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1
Príprava dlhodobopôsobiacej injekčnej formulácie, obsahujúcej 6-amino-3-kyano-1-(2,6-dichlór-4-tiopentafluórfenyl)-4-(trifluórmetyltio)pyrazol

Poly(DL-laktid/glykolid) 75/25 (PLGA, 0,25 g) sa rozpustí v dostatočnom množstve glycerolového formálu tak, aby sa získalo 2,5 ml roztoku. V inej nádobe sa rozpustí poly(DL-laktid/glykolid) 75/25 (0,25 g) v dostatočnom množstve triacetinu tak, aby sa získalo 2,5 ml roztoku. Uvedené dva roztoky PLGA sa zmie-

šajú a pridajú sa do nádoby s obsahom účinnej zložky (0,50 g). Obsah nádoby sa mieša, kým sa účinná zložka nerozpustí. Výsledný roztok sa sterilizuje filtráciou do skúmavky a uzatvorí.

Príklad 2

- 5 Príprava dlhodobopôsobiacej injekčnej formulácie, obsahujúcej ivermectín

Postupovalo sa podľa všeobecného predpisu, uvedeného v príklade 1 a získali sa nasledujúce ivermectínové formulácie:

Číslo	Obsah liečiva % (hmotnosť/objem)	Obsah PLGA % (hmotnosť/objem)	Pomer rozpúšťadiel, TA/GF*	Typ polyméru
1	10	10	20/80	7525
2	10	10	35/65	7525
3	10	6,7	50/50	7525
4	10	5	50/50	7525
5	10	5	50/50	5050

TA = triacetín, GF = glycerolový formal

- 10 Na porovnanie, to znamená na ozrejmienie o koľko viac rozpúšťadla sa použije podľa tohto vynálezu v porovnaní s doterajšími zmesami: v prípravku 1 tohto príkladu je obsah triacetínu (lipofilné rozpúšťadlo) približne 16,45 % hmotnostných; v prípravku 2 tohto príkladu je obsah triacetínu (lipofilné rozpúšťadlo) 29 % hmotnostných; v prípravku 3 tohto príkladu je obsah triacetínu (lipofilné rozpúšťadlo) približne 42 % hmotnostných; v prípravku 4 tohto príkladu je obsah triacetínu (lipofilné rozpúšťadlo) približne 43 % hmotnostných.

Príklad 3

Príprava dlhodobopôsobiacej injekčnej formulácie, obsahujúcej eprímectín

- 20 Postupovalo sa podľa všeobecného predpisu, uvedeného v príklade 1 a získali sa nasledujúce eprímectínové formulácie:

Číslo	Obsah liečiva, % (hmotnosť/objem)	Obsah PLGA, % (hmotnosť/objem)	Pomer rozpúšťadiel, TA/GF*	Typ polyméru
1	10	10	50/50	7525
2	5	5	50/50	6535

- 25 Na porovnanie, to znamená na ozrejmienie o koľko viac rozpúšťadla sa použije podľa tohto vynálezu v porovnaní s doterajšími zmesami: v prípravku 2 tohto príkladu je obsah triacetínu (lipofilné rozpúšťadlo) približne 45 % hmotnostných; poznamenáva sa, že uvedené lipofilné rozpúšťadlo môže v prípravkoch podľa tohto vynálezu predstavovať 100 % objemu prítomných rozpúšťadiel, ako už bolo uvedené vo všeobecnej časti opisu.

Príklad 4

- 30 Účinnosť dlhodobopôsobiackej injekčnej formulácie, obsahujúcej 6-amino-3-kyano-1-(2,6-dichlór-4-tiopentafluórfenyl)-4-(trifluórmetyltio)pyrazol proti blchám psov

- 35 Traja stavači sa ošetrili formuláciou, opísanou v príklade 1, vo forme jednej subkutánnej dávky 10 mg na kg hmotnosti. Psy boli uviazané najmenej 6 hodín pred ošetrením a 6 hodín po ošetrení. V deň 1 (deň 0 bol deň podania liečiva) boli zvieratá zamorené s približne 100 blchami. Po približne 48 hodinách po zamorení boli zvieratá vyčesané a blchy sa spočítali. Zvieratá boli opäť zamorené v deň 12 a v deň 26 a vždy po 48 hodinách po zamorení sa blchy vyčesali a odstránili. Zamorenie a hodnotenie počtu blch sa opakovalo približne raz za mesiac.

- 40 Zvieratám sa odoberali vzorky krvi v deň 0, potom po 1, 2, 3 a 6 hodinách po ošetrení a v deň 1 24 hodín po ošetrení a vtedy, ak sa pozorovalo vracanie. Vzorky krvi sa odoberali tiež vtedy, keď sa zisťoval počet blch. Pokusné psy sa pozorovali každú hodinu počas 6 hodín po ošetrení vracania. Približne so 100 % účinnosťou sa ukázalo, že po dobu dlhšiu ako 12 mesiacov nastalo u ošetrovaných zvierat vracanie. Profily hladín v plazme jednotlivých psov sú znázornené na obr. 1

Príklad 5

- 45 Profily hladín dlhodobopôsobiacej ivermectínovej formulácie v plazme dobytka

Hladiny ivermectínu v plazme sa stanovovali u zdravých hovädzích jedincov, ošetrovaných ivermectínovými formuláciami 1, 2 a 3 z príkladu 2. Každá formulácia sa podávala skupine 5 jedincov (všeobecne s hmot-

nosťou 125 až 150 kg) vo forme jednorazovej subkutánnej injekčnej dávky 1 mg.kg^{-1} hmotnosti zvierat'a. Každému ošetrovanému zvieraťu sa odobrali 10 ml vzorky heparizovanej krvi v deň 1 až 7 (denne), v dňoch 10, 14 a potom týždenne počas 15 týždňov. Plazmové profily (priemer z 5 zvierat v každej skupine) sú znázornené na obr. 2.

Priklad 6

Profily hladín dlhodobu pôsobiacu eprinomectínovej formulácie v plazme ošípanej

Hladiny eprinomectínu v plazme sa stanovovali u ošípaných, ošetrovaných eprinomectínovou formuláciou 2 z príkladu 3. Trom ošípaným (zaočkovaným s 2000 infekčnými vajíčkami *Trichuris suis* v deň -50 a orálne s 15 000 infekčnými larvami *Oseophagostomum sp.* v deň 0) sa podala injekciou subkutánne formulácia 2 z príkladu 3 v dávke $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ hmotnosti. Od každého zvierat'a sa odobrali 10 ml vzorky krvi v dňoch 3, 7 a potom každý týždeň. Plazmové profily sú znázornené na obr. 3 (s alternatívnou formuláciou liečivo/PLGA v 100 glycerolového formulu).

Doteraz podrobne opísané výhodné uskutočnenia tohto vynálezu treba chápať tak, že vynález je určený nárokmí a nie je určený jednotlivými podrobnosťami v uvedenom opise, pretože sú možné mnohé úpravy bez toho, aby sa pritom upustilo od zámeru alebo rozsahu tohto vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kvapalná polymérna zmes na riadené uvoľňovanie hydrofóbných bioaktívnych látok, **v y z n a č u - j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa:

- a) 1 až 30 % hmotnosť/objem hydrofóbných bioaktívnych látok;
- b) 1 až 20 % hmotnosť/objem poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru; pričom hmotnostný pomer poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru k hydrofóbným bioaktívnych látke je 1 : 1 alebo menší; a
- c) zmes hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel, pričom objemový pomer hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel je od 80 : 20 do 5 : 95.

2. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že bioaktívna látka je prítomná v množstve 1 až 10 % hmotnosť/objem.

3. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že poly(laktidový-ko-glykolidový) kopolymér je prítomný v množstve 1 až 10 % hmotnosť/objem.

4. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pomer hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel je od 65 : 35 po 35 : 65.

5. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje:

- a) 1 až 10 % hmotnosť/objem hydrofóbných bioaktívnych látok;
- b) 1 až 10 % hmotnosť/objem poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru; pričom hmotnostný pomer poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru k hydrofóbným bioaktívnych látke je 1 : 1 alebo menší; a
- c) zmes hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel, pričom objemový pomer hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel je od 65 : 35 do 35 : 65.

6. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje:

- a) 5 až 10 % hmotnosť/objem hydrofóbných bioaktívnych látok;
- b) 5 až 10 % hmotnosť/objem poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru; pričom hmotnostný pomer poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru k hydrofóbným bioaktívnych látke je 1 : 1 alebo menší; a
- c) zmes hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel, pričom objemový pomer hydrofilných a lipofilných rozpúšťadiel je od 65 : 35 do 35 : 65.

7. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že bioaktívna látka je vybraná z skupiny fipronil, avermectíny, ivermectíny, eprinomectín, milbemycíny, nodulisporová kyselina a jej deriváty, estradiolbenzoát, trenbolonacetát, progesterón a noretisterón.

8. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pomer laktidu : glykolidu v poly(laktidovom-ko-glykolidovom) kopolyméri od 95 : 5 do 50 : 50.

9. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pomer laktidu : glykolidu v poly(laktidovom-ko-glykolidovom) kopolyméri od 75 : 25 do 65 : 35.

10. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hydrofilné rozpúšťadlo sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa glycerolový formal, glykofural, *N*-metylpyrolidón, 2-pyrolidón, izopropylidenglycerol, di(propylén-glykol)metyléter a ich zmesi.

11. Kvapalná polymérna zmes podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje:

- a) 5 až 10 % hmotnosť/objem hydrofóbných bioaktívnych látok;
- b) 5 až 10 % hmotnosť/objem poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru; pričom pomer laktidu:glykolidu v poly(laktidovom-ko-glykolidovom) kopolyméri je od 75 : 25 do 65 : 35 a hmotnostný pomer poly(laktidového-ko-glykolidového) kopolyméru k hydrofóbným bioaktívnych látke je 1 : 1 alebo menší; a

c) zmes glycerolového formalu a triacetínu, pričom objemový pomer glycerolového formalu a triacetínu je od 65 : 35 do 35 : 65.

12. Použitie kvapalnej polymérnej zmesi podľa nároku 1 na výrobu lieku na riadené uvoľňovanie hydrofóbnej bioaktívnej látky podanej injekciou u živočícha vrátane človeka.

5 13. Kvapalná polymérna zmes, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje:

1) 1 až 30 % hmotnosť/objem najmenej jednej hydrofóbnej bioaktívnej látky;

2) 1 až 20 % hmotnosť/objem najmenej jedného, biologicky prípustného polyméru, pričom hmotnostný pomer polyméru k bioaktívnej látke je 1 : 1 alebo menší; a

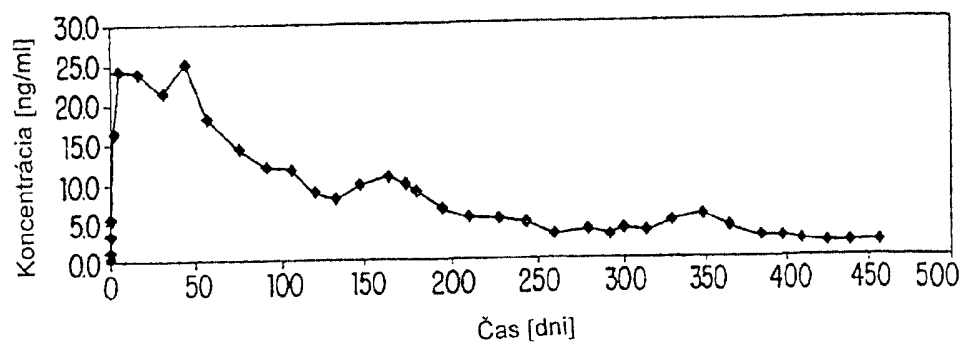
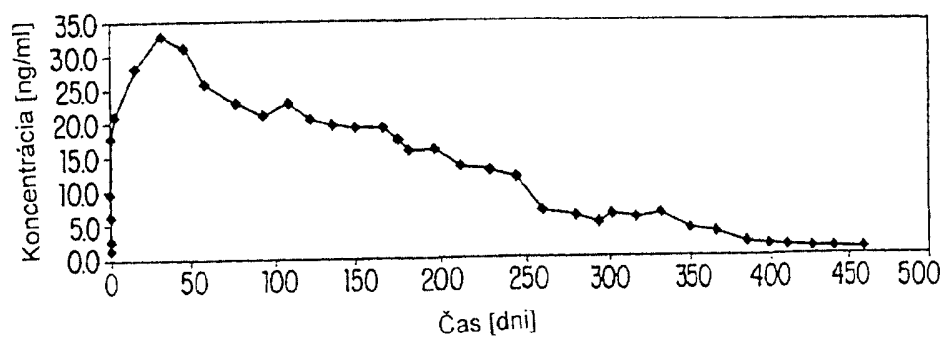
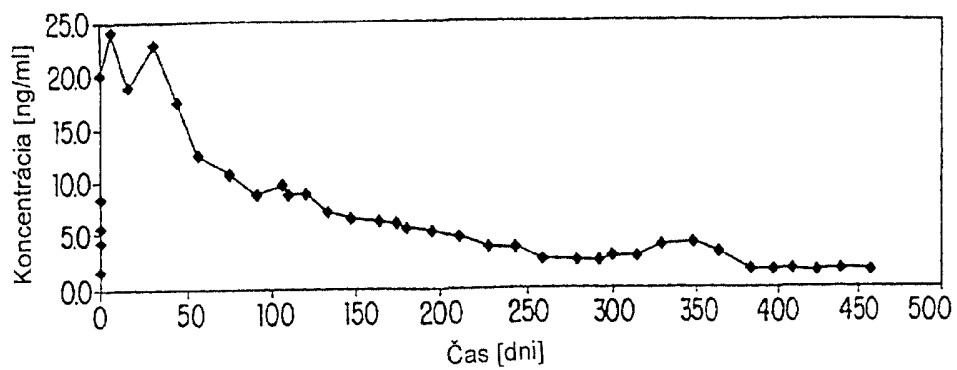
10 3) najmenej jedno lipofilné rozpúšťadlo, alebo zmes najmenej jedného hydrofilného rozpúšťadla a najmenej jedného lipofilného rozpúšťadla, pričom objemový pomer hydrofilného rozpúšťadla k lipofilnému rozpúšťadlu je od 80 : 20 do 0 : 100 a/alebo je lipofilné rozpúšťadlo prítomné v množstve najmenej 16,5 % hmotnostných.

14. Použitie kvapalnej polymérnej zmesi podľa nároku 13 na výrobu lieku na riadené uvoľňovanie hydrofóbnej bioaktívnej látky podanej injekciou u živočícha vrátane človeka.

15

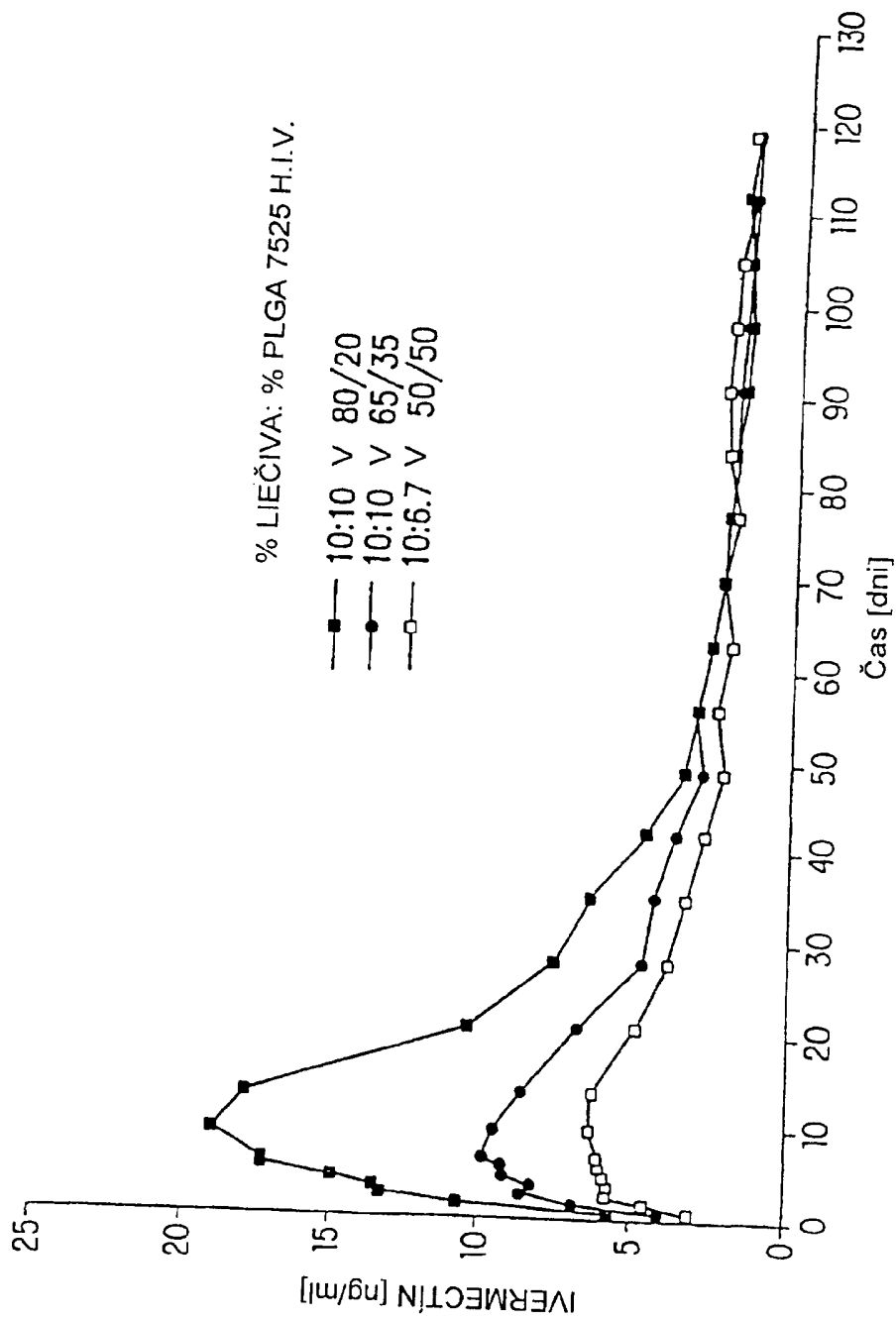
3 výkresy

1/3



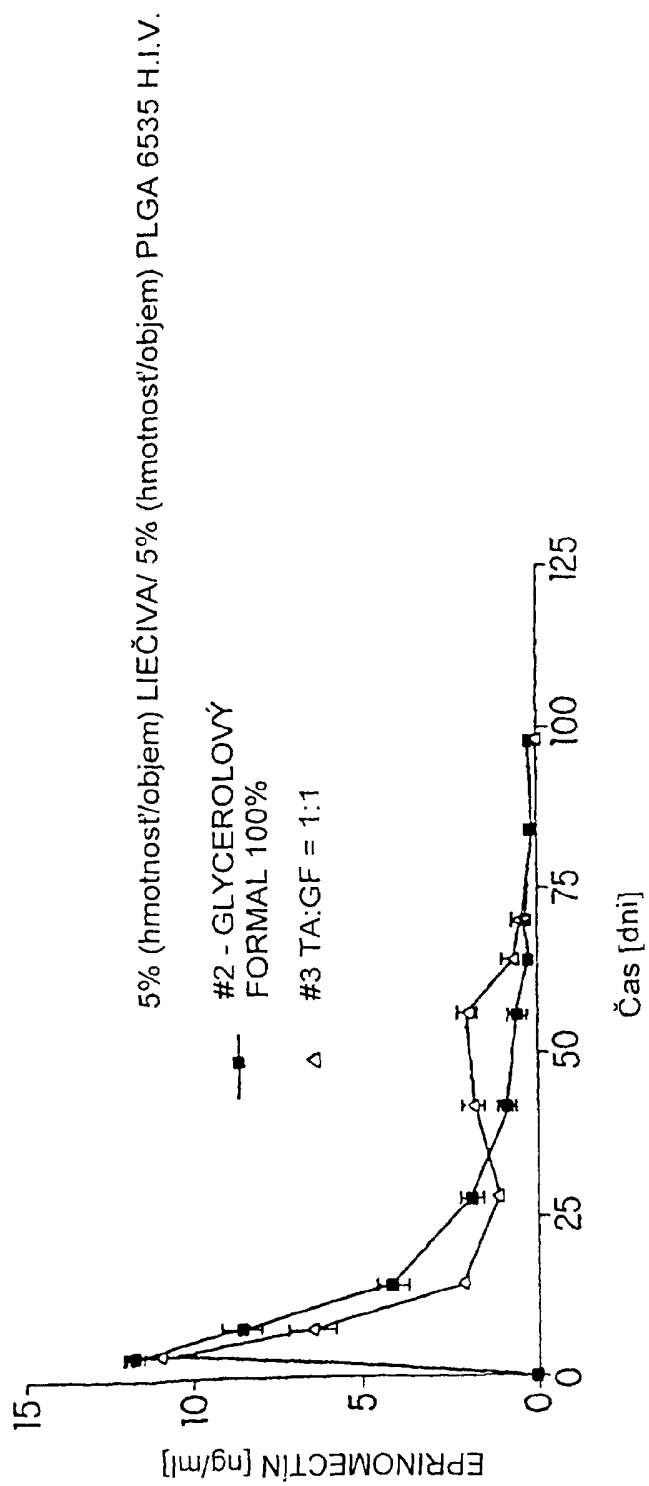
Obr. 1

2/3



Obr. 2

3/3



Obr. 3

 Koniec dokumentu
