



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005107795/15, 15.08.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.08.2003

(30) Конвенционный приоритет:
22.08.2002 (пп.1-5) CZ PV 2002-2860

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005

(45) Опубликовано: 10.01.2007 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: OKADA H, TOGUCHI H. Biodegradable microspheres in drug delivery. - Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 1995; 12(1):1-99. [Реферат АБД Medline]. HAMPL J., DITTRICH M. et al. Adjuvant activity of linear aliphatic polyester and branched aliphatic oligoester microspheres. - Int.J.of Pharm. - Vol.144(1), 22.11.1996, p.107-114, см: реферат, табл.1, (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
22.03.2005

(86) Заявка РСТ:
CZ 03/00046 (15.08.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/017937 (04.03.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513

(72) Автор(ы):

ДИТТРИХ Милан (CZ),
СОВА Петр (CZ)

(73) Патентообладатель(и):
ПЛИВА-ЛАХЕМА А.С. (CZ)

(54) БИОРАЗЛАГАЕМАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине - к биоразлагаемой композиции противоопухолевого действия с пролонгированным высвобождением противоопухолевого агента, содержащей, по крайней мере, одно биологически активное вещество и носитель, который состоит из биоразлагаемого олигомерного сложного эфира, имеющего среднечисленную относительную молекулярную массу $M_n=650-7500$, средневесовую молекулярную массу $M_w=800-10000$ и температуру

стеклования T_g -35 – $+45^\circ\text{C}$, полученного по реакции поликонденсации многоатомного спирта, содержащего, по меньшей мере, 3 ОН-группы, по крайней мере, с одной α -гидроксикислотой, при молярном соотношении многоатомного спирта и алифатической α -гидроксикислоты, равном 0,5:99,5–12:88; центральная молекула биоразлагаемого сложного эфира представляет собой многоатомный спирт, к гидроксильным группам которого присоединены посредством сложноэфирных связей цепи, созданные из нескольких молекул, по

меньшей мере, одной алифатической α -гидроксикислоты. Также указанное изобретение относится к способу получения данной противоопухолевой композиции. Композиция может быть получена нагреванием

активного вещества в присутствии носителя; образующиеся при ее распаде продукты гидролиза катализируют дальнейшее высвобождение активного агента, что обеспечивает необходимую кинетику высвобождения активного начала. 2 н. и 3 з.п.ф-лы, 3 табл.

(56) (продолжение):

с.108,110. SK 279067 B6, 03.06.1998. US 5783205 A, 21.07.1998. EP 0290983 A2, 17.11.1988. LAGARCE F., CRUAUD O. et al. Oxaliplatin loaded PLAGA micro-spheres: design of specific release profiles. - *Int J Pharm.* 2002 Aug 21; 242(1-2):243-6. [Реферат АБД Medline]. POKOROVA D., RESCHOVA S. et al. Antigenic and adjuvant activities of branched aliphatic oligoester (M-DL-LA) microspheres with incorporated bovine rotavirus. - *Drug Deliv.* 2002 Apr-Jun; 9(2):105-11. [Реферат АБД Medline]. HAMPL J., DITTRICH M. et al. Branched oligoester microspheres fabricated by a rapid emulsion solvent extraction method. - *J Microencapsul.* 2000 Sep-Oct; 17(5):587-98. [Реферат АБД Medline].

RU 2 2 9 0 9 5 0 C 2

RU 2 2 9 0 9 5 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 47/14 (2006.01)**A61K 9/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005107795/15, 15.08.2003**(24) Effective date for property rights: **15.08.2003**(30) Priority:
22.08.2002 (cl.1-5) CZ PV 2002-2860(43) Application published: **10.08.2005**(45) Date of publication: **10.01.2007 Bull. 1**(85) Commencement of national phase: **22.03.2005**(86) PCT application:
CZ 03/00046 (15.08.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/017937 (04.03.2004)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. G.B. Egorovoj, reg.№ 513**

(72) Inventor(s):
**DITTRIKh Milan (CZ),
SOVA Petr (CZ)**

(73) Proprietor(s):
PLIVA-LAKhEMA A.S. (CZ)

(54) BIODEGRADABLE COMPOSITION WITH PROLONGED RELEASE OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND AND METHOD FOR ITS PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to a biodegradable composition with the antitumor effect and possessing prolonged release of an antitumor agent. The composition comprises at least one biologically active substance and a carrier consisting of biodegradable oligomeric ester with average relative molecular mass $M_n = 650-7500$, average-weight molecular mass $M_w = 800-10000$ Da and vitrification point $T_g = (-35)-(+45)^\circ\text{C}$. Ester is synthesized by the polycondensation reaction of polyhydric alcohol comprising at least three OH-groups, with at least one α -hydroxyacid in the molar ratio of

polyhydric alcohol to aliphatic α -hydroxyacid = (0.5-99.5):(12:88). The central molecule of biodegradable ester represents polyhydric alcohol to hydroxyl groups of that chains are joined by ester bond constructed of some molecules and at least one aliphatic α -hydroxyacid. Also, this invention relates to a method for preparing the said antitumor composition. The composition can be prepared by heating active substance in the presence of a carrier, and hydrolysis products formed in its degradation catalyze the further release of active agent that provides the necessary releasing kinetics of active agent.

EFFECT: improved preparing method, valuable properties of composition.

5 cl, 3 tbl, 6 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к биоразлагаемой композиции с пролонгированным высвобождением биологически активного соединения и способу ее получения.

Уровень техники

- 5 Высокомолекулярные соединения на основе полимеров и сополимеров гликолевой и молочной кислот с линейной структурой цепей используются с 1960-ых годов для производства хирургических швов и/или ортопедических соединительных устройств [Middletone, J.C., Tipton, A.J., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, *Biomaterials* 21 (2000) 2335-2336]. Соплимеры DL-молочной и гликолевой кислот с более высоким содержанием молочной кислоты или с эквимольным соотношением 10 обоих мономеров широко исследовались и в больших количествах эксплуатировались с целью формирования биоразлагаемых имплантируемых систем особого типа [Archady, R. (ed): *Microcheres, Microcapsules & Liposomes* (1.ed) vol.2, pp.1291, Citus, London 1999] или монолитных конструкций [Rothen-Wenhold, A. Et al., Injection-molding versus 15 extrusion as manufacturing technique for the preparation of biodegradable implants, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48 (1999) 113-121]. В большинстве случаев такие имплантаты или микрочастицы содержат пептиды с гонадотропной активностью. Опубликованы данные о благоприятных профилях высвобождения бромокриптинмезилата из микроспецифических систем на основе микросфер, полученных из высокомолекулярных сополимеров глюкозы с 20 молочной кислотой, синтезированных по реакции полимеризации с раскрытием цикла [Kissel, T. Et al., Parenteral depot-systems on the basis of biodegradable polyesters, *J. Contr. Rel.* 16 (1991) 27-42].

- В ряде патентов Atrix Laboratories используется принцип применения раствора, содержащего небольшое количество биологически совместимого полимера в смеси с 25 биологически совместимым смешивающимся с водой растворителем, являющимся основным компонентом системы. После введения такого раствора с помощью шприца растворитель быстро распространяется в соседнюю мышцу или другие мягкие ткани и происходит in situ образование имплантата [Dunn, R.L. et al., Biodegradable in-situ forming implantants and methods of producing the same, US-Patent 4938763; Shively, 30 M.L. et al., Physicochemical characterization of polymeric injectable implant delivery system, *J. Contr. Rel.* 33 (1995) 237-243; Kranz, h. et al., Myotoxicity studies of injectable biodegradable in-situ forming drug delivery systems, *Int. J. Pharm.* 212 (2001) 11-18, Coonts, B.A. et al., Biodegradation and biocompatibility of guided tissue regeneration barrier membrane formed from liquid polymer material, *J. Biomed. Mater. Res.* 42 (19983) 303-3110]. Такой способ доставки лекарства нашел 35 практическое применение в фармакотерапии (Yewey, G. Et al., Liquid delivery compositions, PCT WO 95/27481). Аналогичный способ образования имплантата in situ был осуществлен с использованием гликофуrolа в качестве смешивающего с водной средой растворителя сополимера из молочной и гликолевой кислот [Eliaz, R.E., Kost, J., 40 Characterization of polymeric PLGA-injectable implantant delivery system for the controlled release of proteins, *J. Biomed. Mater. Res.* 50 (2000) 388-396]. Описано также подкожное введение геля с помощью шприца с последующей фотополимеризацией реагентов и сшиванием полимерных цепей [Elisseff, j., et al., Transdermal photopolymerization for minimally invasive implantation, *Proc. Natl. Acad. Sci. UCA* 45 96 (1999) 3104-3107]. Запатентованы протеиновые композиции для инъекций, основанные на фазовых переходах водного раствора коллагена при температуре ниже 45°C [Jones, R.E., Li, M.T., Novel collagen formulations, PCT WO 96/33696].

- Сложные полиэфиры с разветвленными цепями обладают более высокой плотностью стохастического клубка, чем сложные полиэфиры с линейной структурой цепей. Это 50 связано с их меньшим объемом и более низкой вязкостью их расплавов и растворов [Colby, R. H. Et a., Scaling properties of branched polyesters, 2. Static scaling above the gel point, *Macromolecules* 25 (1992) 7180-7187; Gorda, K.R., Peiffer, D.G., Star-shaped condensation polymers: Synthesis, Characterization, and blend properties,

J. Appl. Polym. Sci. 50 (1993) 1977-1983]. Указанные выше свойства очень полезны для обработки носителя. Предпочтительный синтез таких материалов осуществляют по реакции раскрытия цикла [Kim, S.H. et al., Preparation of star-shaped polylactide with pentaerythritol and stannous octoate, Macromol. Chem. 194 (1993) 3229-3236]. В

результате использования реакции поликонденсации поликарбоновых кислот или поликарбоновых гидроксизамещенных кислот с гликолевой кислотой получают слабо сшитые олигомерные сложные эфиры, нерастворимые в воде и растворимые в диметилформамиде [Wada, R., Hyon, S.H., Ikada, Y., New biodegradable oligoesters for pharmaceutical application, J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 7 (1996) 715-725]. В

результате разветвления структуры может образовываться более удобный источник деградации, набухания и эрозии, который способен оказывать положительное влияние на непрерывность кинетики высвобождения активных соединений низкомолекулярного и высокомолекулярного типа [Breitenbach, A., Li, Y.X, Kissel, T., Branched biodegradable polyesters for parenteral drug delivery systems, J. Contr. Rel. 64

(2000) 168-178]. Запатентован способ синтеза звездообразных блок-сополимеров капролактамовых полиолов с полиактидом. Некристаллический продукт с низкой температурой стеклования подходит для производства упаковочных материалов и других применений (Ford, T.M., Easily degradable star-block copolymers, US Patent 399666).

Состав матриц на основе носителей из разветвленных сложных полиэфиров, полученных очень медленной поликонденсацией лимонной кислоты с пропиленгликолем, демонстрирует непрерывное высвобождение биологически активных соединений (Lindahl, A., Hagslatt, H., Bryland, R., Biologically active composition, PCT WO 99/58108).

Синтез на основе сополимеризации в условиях раскрытия цикла лактидов и полифункциональных спиртов или сахаров приводит к образованию высокомолекулярных звездообразных сополимеров, подходящих для получения биологически совместимых пенопродуктов (Spinu, M., Ford, T.M., Degradable foam materials, US Patent 5210108).

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является биоразлагаемая композиция с пролонгированным высвобождением биологически активных соединений, причем такая композиция содержит, по меньшей мере, одно биологически активное соединение и носитель на основе биоразлагаемого олигомерного сложного эфира, характеризующегося среднечисленной молекулярной массой M_n 650-7500, средневесовой молекулярной массой 800-10000 и температурой стеклования T_g в интервале -35 – $+45^\circ\text{C}$, который получают по реакции поликонденсации между многоатомным спиртом, содержащим, по меньшей мере, 3 гидроксильных группы, по меньшей мере, с одной алифатической α -гидроксикислотой, при молярном соотношении (многоатомный спирт - алифатическая α -гидроксикислота) в интервале 0,5:99,5-12,0:88,0, причем центральная молекула биоразлагаемого олигомерного сложного эфира представляет собой многоатомный спирт, гидроксильные группы которого соединены сложноэфирными связями с цепями, созданными из нескольких молекул, по меньшей мере, одной алифатической α -гидроксикислоты.

Композиция настоящего изобретения содержит в качестве биологически активных соединений, предпочтительно, агенты, обладающие противоопухолевой активностью, противомикробные соединения, гормонально-активные соединения, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, вещества, применяемые для диагностики, пищевые добавки и/или косметически полезные соединения, причем массовое соотношение между биологически активным соединением и носителем составляет 1:1-1:100000. Предпочтительной формой композиции настоящего изобретения является гомогенный однофазный раствор, мицеллярная коллоидная система, однофазный или двухфазный гель, суспензия, паста или эмульсия. Кроме этого, полезно, чтобы композиция настоящего изобретения включала, по меньшей мере, один жидкий биологически совместимый пластификатор, который обладает заметной растворимостью в носителе и недостаточно растворим в воде или не растворяется в ней, причем массовое соотношение между, по меньшей мере, одним биологически совместимым пластификатором и биоразлагаемым олигомерным сложным

эфиром составляет 1:20-9:10. Предпочтительно композиция настоящего изобретения включает, по меньшей мере, один агент, влияющий на кинетику высвобождения биологически активного соединения. Кроме этого, выгодно, чтобы композиция согласно настоящему изобретению содержала, по меньшей мере, один стабилизатор биологически

5 активного соединения или стабилизатор носителя. Целью настоящего изобретения также является способ получения упомянутой выше композиции, заключающийся в нагревании биологически активного соединения, носителя, и необязательного жидкого биологически совместимого пластификатора, стабилизатора биологически активного соединения или стабилизатора носителя до температуры 35-75°C и их смешение.

10 Настоящее изобретение относится к получению композиций, перерабатываемых в лекарственную форму имплантатов. Рассматриваемые композиции состоят из двух компонентов, носителя и биологически активного соединения. Носитель представляет собой олигомерный сложный эфир, характеризующийся разветвленной структурой молекулы, образованной центральной молекулой многоатомного спирта с тремя или более

15 гидроксильными группами, с которыми соединены олигомерные сложноэфирные ответвления, представленные цепями алифатических альфа-гидроксикислот, таких как молочная кислота, гликолевая кислота, гидроксимасляная кислота, гидроксивалериановая кислота, гидроксикапроновая кислота и необязательные другие гомологи альфа-гидроксикислот. Такие системы обладают пластичными вязкими свойствами, фракции с

20 наиболее низкой молекулярной массой играют роль пластификаторов в полидисперсной смеси олигомерного сложноэфирного носителя, улучшая способность к обработке и, таким образом, способствуя применению. Пластические свойства олигомерных сложноэфирных биоразлагаемых носителей могут быть усилены положительным образом введением других добавок, например жидких биологически совместимых пластификаторов. В качестве

25 необязательных добавок в систему могут вводиться модификаторы высвобождения биологически активных соединений или стабилизаторы. Такие системы предпочтительно непосредственно вводить в целевую ткань с помощью шприца с иглой или другого подходящего устройства. Более удобно повышать температуру пластичных систем, нагревая их перед применением. Низкий уровень набухания и поверхностной эрозии

30 олигомерного сложноэфирного носителя служат предпосылками неожиданно непрерывного и длительного высвобождения биологически активных соединений, возможным следствием которого является усиление биологической активности.

Настоящее изобретение включает композицию фармацевтических биоразлагаемых препаратов из олигомерного сложноэфирного носителя в смеси с биологически активным

35 соединением, причем особые свойства таких систем касаются пролонгации высвобождения биологически активного соединения. Препарат с составом, соответствующим такой методике, предназначен для парентерального применения и обеспечивает усиленное воздействие биологически активных соединений. Смесь соединений в лекарственной форме, которую можно имплантировать непосредственно в целевую ткань, состоит из

40 биологически разлагаемого носителя, биологически активного соединения или нескольких таких веществ, а также необязательно включает жидкий биологически совместимый пластификатор, а также другие необязательные вещества, такие как модификаторы кинетики высвобождения биологически активных соединений или физические стабилизаторы общей структуры и текстуры системы, кроме этого, могут необязательно

45 присутствовать химические стабилизаторы индивидуальных компонентов препарата настоящего изобретения.

Биоразлагаемый носитель представляет собой низкомолекулярный олигомерный сложный эфир с сильно разветвленной цепью, который синтезируют по реакции поликонденсации. Полифункциональный разветвляющий компонент представляет собой

50 многоатомный спирт или сахар с тремя или более гидроксильными группами, такой как глицерин, пентаэритрит, инозит, ксилит, манит, сорбит, эритроза, треоза, арабиноза, рибоза, гюлоза, идоза, альтроза, алоза, талоза, сорбоза, манноза, глюкоза, фруктоза, галактоза, сахароза, лактоза. Цепи альфа-гидроксикислот, например, таких как DL-

молочная кислота, гликолевая кислота, альфа-гидроксимасляная кислота, альфа-гидроксивалериановая кислота, альфа-гидроксикапроновая кислота, соединены посредством сложноэфирных связей с молекулами многоатомного спирта. В связи с этим олигомерный сложный эфир имеет звездообразную структуру с центральной молекулой из

5 многоатомного спирта, которая играет роль разветвляющего компонента в ходе реакции поликонденсации. От такой молекулы отходят цепи различной длины, хотя их максимальное число определяется общим числом гидроксильных групп многоатомного спирта или сахара.

Носитель синтезируют по реакции поликонденсации между многоатомным спиртом или

10 сахаром и альфа-гидроксикислотой или смесью нескольких альфа-гидроксикислот при молярном соотношении между спиртом и альфа-гидроксикислотой в интервале 0,5:99,5-12:88. Повышение содержания в реакционной смеси многоатомного спирта приводит к большему разветвлению и ограничивает рост цепи. Реакцию проводят в температурном интервале 120-220°C. Скорость реакции и максимальная степень конверсии, выраженная

15 параметром, называемым среднечисленной молекулярной массой M_n , увеличиваются при уменьшении давления. Присутствие катализатора, например, такого как кислотный катекс (katex), фосфорная кислота или толуолсульфокислота, увеличивает скорость реакции и обеспечивает достижение максимальной конверсии. Значение M_n полидисперсных материалов такого размера составляет 650-7500, а соответствующее M_w имеет значение в

20 интервале 800-10000; причем соответствующие измерения проведены методом GPC с использованием калибровки по линейным молекулам полистирола в качестве стандартов. Интервал полидисперсности, выраженный отношением M_w/M_n , составляет 1,2-12,0, обычно 2,0. Низкомолекулярная фракция олигомерного сложноэфирного носителя выполняет в композиции настоящего изобретения функцию пластификатора, понижающего

25 температуру стеклования, а также вязкость и, следовательно, обеспечивает улучшение технологических свойств и применимости. Продукты реакции поликонденсации могут использоваться без очистки, или их можно очищать осаждением из растворов в растворителях, обладающих относительной диэлектрической проницаемостью ϵ_r в интервале 4,0-32,0, добавлением некоторого количества воды и последующей сушкой

30 коацервата или осадка. Полезно использовать неочищенные продукты реакции и, следовательно, сохранять их пластичность.

Олигомерные сложноэфирные носители, получаемые по реакции поликонденсации, представляют собой бесцветные, желтые или коричневые полукристаллические или аморфные материалы с температурой стеклования T_g в интервале -35-+45°C. Благодаря

35 различной реакционной способности и различным стерическим препятствиям гидроксигруппы в реакции этерификации относительно карбоксила могут образовываться конформационно гибкие олигоэфирные цепи различной длины. Такая структура характеризуется поэтому удивительно сильной поверхностной активностью. Стохастический клубок таких разветвленных молекул обладает повышенной плотностью и

40 уменьшенным объемом. Как следствие, вязкость их расплавов и их концентрированных растворов ниже соответствующих значений линейных олигомерных сложных эфиров. Расплавы разветвленных олигомерных сложноэфирных или полиэфирных носителей, имеющих указанную выше структуру, в качестве биоматериалов служат носителями

45 лекарств, более легко перерабатываемыми, чем олигомерные сложные эфиры с цепями линейной структуры. Другое преимущество, касающееся рассматриваемого аспекта, состоит в облегчении применимости рассматриваемых материалов в лекарственных композициях. При достижении удовлетворительно низкой вязкости появляется возможность использования пластичных систем, сформированных из носителей такого типа,

50 непосредственно в мягкой ткани с помощью шприца или аналогичных устройств. В результате этого происходит образование болюсных структур с определенной нерегулярной формой, которые удовлетворяют известным и принятым требованиям, предъявляемым к медицинским имплантатам.

Другое существенное преимущество олигомерных сложных эфиров разветвленного типа

состоит в их низкой способности к разбуханию. Неожиданно низкое набухание наблюдается в случае носителей с высокой степенью разветвления и очень низкой молекулярной массой. Гидролитическая деградация носителей с разветвленной цепью имеет явную связь с аспектами гетерогенного типа. Гидролиз протекает по механизму постепенного

5 уменьшения массы. В отличие от типичной гетерогенной эрозии с поверхности гидрофобного материала эрозия олигомерных сложноэфирных частиц происходит по механизму диффузии и элюирования низкомолекулярных и водно-растворимых продуктов деградации в биологическое гидрофильное окружение. Подложка, состоящая из носителей такого типа, находится в водной среде или внутри организма и постепенно уменьшается
10 до полного исчезновения без остатка. Олигомерные сложные эфиры с линейными цепями, например коммерчески доступный сополимер молочной и гликолевой кислоты, подвергается деградации во всем теле, т.е. процесс происходит гомогенно, такой совершенно иной механизм характеризуется сильным набуханием тела при непрерывной деградации во всем объеме, последующей дезинтеграцией тела на фрагменты и
15 постепенным растворением и исчезновением таких фрагментов. Гидролиз сложноэфирных связей в полиэфирах с цепями линейного строения носит стохастический характер, не обнаружено специального участка, ответственного за преимущественное расщепление внутри линейных цепей. Такой аспект разветвленных структур, используемых в настоящем изобретении, не исследовался.

20 Низкая степень набухания и упомянутая выше гетерогенная природа деградации разветвленных носителей создает условия для непрерывного длительного высвобождения биологически активных соединений в окружающую целевую ткань. Биоразлагаемые материалы звездообразной формы с разветвленной структурой олигоэфирного типа явно биологически совместимы, поскольку они являются носителями биологически активных
25 соединений. Эти вещества гидролитически расщепляются водой в биологической среде с образованием нетоксичных соединений, растворимых в воде, которые элиминируют и подвергаются метаболизму.

Среди соединений с противоопухолевой активностью, подходящих для использования в настоящем изобретении, можно отметить фармацевтические средства из группы

30 производных фолиевой кислоты, такие как метотрексат и т.п., аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил и т.п., группу алкилирующих агентов, такую как цисплатин и его производные, комплексы платины в состоянии окисления IV, группу производных мочевины, таких как кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) и т.п., группу антибиотиков, действующих по механизму включения, таких как антибиотики группы антрациклина,
35 например доксорубицин, идарубицин и т.п., производные антрацена и антрапиразолов, такие как митоксантрон, орацин и т.п., группу ингибиторов митоза, такие как винкаалкалоиды, а также таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел, группу ингибиторов топоизомеразы, таких как топотекан, каптотецин и т.п., этопозид, тенипозид и т.п., при этом с успехом также могут применяться соединения из группы
40 гормонов, такие как аналоги гонадолиберина, гoserелин, леупролин и т.п., группу ингибиторов CDK (циклинзависимая киназа), предпочтительно три- и тетразамещенных.

Рассматриваемые композиции также могут содержать соединения, оказывающие влияние на иммунитет, такие, например, как циклоспорин, мурамилдипептид, мурамилтрипептид, столбнячный анатоксин, анатоксин дифтерии, интерфероны,
45 интерлейкины, цитокины, энтеротоксины, вирусные и бактериальные антигены, вакцины, иммуногенные вспомогательные средства для вакцинации.

Особенно подходящие для композиций настоящего изобретения противомикробные агенты включают следующие вещества: тетрациклиновые антибиотики, такие как тетрациклин и доксициклин, аминогликозидные антибиотики, такие как стрептомицин,
50 неомицин, канамицин и гентамицин, макролидные антибиотики, например, такие как эритромицин, олеандомицин, спирамицин, пенициллин-производные антибиотики, такие как оксацилин, амоксицилин и ампицилин, цефалоспориновые антибиотики, такие как цефалотин, цефазилин, цефокситин, ансамициновые антибиотики, такие как рифампицин, а

также линкомицин, клиндамицин, спектиномицин, ванкомицин и другие антибиотики, такие как, например, антибиотики полипептидного типа, группу циклосерина, группу

хлорамфеникола. Примерами хемотерапевтических средств, подходящих для получения композиций настоящего изобретения, могут служить: группы сульфонамидов,

нитрофуранов, хемотерапевтические средства типа налидиксиновой кислоты, орнидазол, могут использоваться, например, такие противомаларийные средства, как хлороцин,

мепакрин, триметоприм, примерами противотуберкулезных средств могут служить, например, изониазид или рифампицин. Среди других хемотерапевтических средств,

особенно подходящих для композиций настоящего изобретения, можно отметить:

фторохинолоны, такие как ципрофлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, флероксацин и т.п. С успехом могут применяться следующие соединения с противомикробной активностью: бигуанидные производные, такие как хлоргексидин и его соли, такие как диглюконат, диацетат, дихлорид, полигексаметиленбигуанид и т.п. Также могут применяться соли четвертичного аммония (кваты; quats) такие как цетримид, хлористый бензилдодециний, хлористый бензальконий, хлористый алкилпиридиний и хлористый алкилимидазолий. К числу фенольных производных, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, относятся, например, салициловая кислота и ее сложные эфиры, триклозан, тимол, эвгенол. Примерами соединений тяжелых металлов, обладающих олигодинамической активностью, могут служить производные серебра, ртути, олова, меди и цинка.

Возможны определенные преимущества от введения в композиции настоящего изобретения ферментов, таких как галактозидаза, лизозим, и ингибиторов ферментов, таких как вапротинин или орлистат.

Среди соединений, выполняющих функцию гормонов, в качестве компонентов композиций настоящего изобретения могут использоваться вещества со стероидной структурой. В качестве эстрогенов могут использоваться, например, эстрадиол и его сложные эфиры, этинилэстрадиол, диэтилстибестрол, примерами андрогенов могут служить тестостерон и его сложные эфиры, метилтестостерон, кроме этого, в качестве андрогенов могут использоваться метандиенон, метандриол, флуоксиместрон,

нортестостеронфенилпропионат, примерами антиандрогенов могут служить ципротерон-ацетат, в качестве гестагенов могут использоваться, например, норгистерон и его сложные эфиры, этинодиолацетат, норгестрел, гидроксипрогестерон капронат, медроксипрогестерон ацетат. В композициях настоящего изобретения также можно использовать соединения пептидного типа, белки и гликопротеины с гормональной активностью. Также можно использовать их аналоги, функционирующие как агонисты или антагонисты природных гормонов. Кроме этого, примерами соединений, обладающих такой активностью, могут служить лейпролид-ацетат, орнитид-ацетат, десорелин, трипторелин, гозерелин, FSH, кальцитонин, соматотропины, соматостатин, вапреотид, гормоны роста, включая рекомбинантные гормоны (BMP, EGF).

В качестве противовоспалительных нестероидных соединений, подходящих для использования в композициях данного типа, можно, например, отметить производные индола, такие как индометацин, производные арилалкановой кислоты, такие как ибупрофен, производные фенилуксусной кислоты, такие как диклофенак. Кроме этого, с успехом можно использовать стероидные противовоспалительные соединения.

Другим необязательным ингредиентом композиций настоящего изобретения является жидкий пластификатор, с успехом используемый для лучшего применения имплантируемых смесей. Особенно предпочтительными веществами для смесей настоящего изобретения являются жидкие пластификаторы, молекулярно смешивающиеся с носителем, такие как триэфиры лимонной кислоты, например триэтилцитрат, трибутилцитрат, тригексилцитрат и их смеси, моно- и диэфиры лимонной и винной кислоты, сложные эфиры молочной кислоты, такие как этиллактат, бутиллактат, октиллактат, додециллактат, тетрадециллактат, гексадециллактат и их смеси, сложные эфиры глицерина, такие как триацетин, трибутирин, трикаприлин, алкиловые эфиры бензойной кислоты, такие как C₁₀-

13- или C₁₂₋₁₅-алкиловые эфиры, кроме этого, также могут использоваться дибутиладипат, диоктилциклогексан, октилдеcanoат, цетилстеарилоктаноат и т.п. Пластификаторы и смесь перечисленных выше пластификаторов характеризуются молекулярной смешиваемостью с олигомерными сложноэфирными носителями, однако при этом они недостаточно или очень

5 ограниченно смешиваются с водой и могут практически не смешиваться с ней. Эти вещества используют в качестве второстепенных ингредиентов тройных смесей, состоящих из носителя, активных соединений и необязательных компонентов при концентрациях в интервале 5-45 мас.%. В соответствии с настоящим изобретением жидкие пластификаторы в качестве ингредиентов могут использоваться по отдельности или в смесях.

10 В качестве необязательных ингредиентов, улучшающих свойства, касающиеся биоразлагаемости и биологической совместимости имплантатобразующих композиций настоящего изобретения, могут использоваться модификаторы высвобождения биологически активных соединений. Такие вспомогательные вещества могут взаимодействовать с олигомерным сложноэфирным носителем по механизму

15 гидрофилизации смеси. Для этой цели могут использоваться соли неорганических и органических кислот, сахара, мочевины, тензиды. В качестве агентов, влияющих на деградацию носителя путем изменения pH композиций настоящего изобретения, могут использоваться различные кислоты, аминокислоты, амины, соли, оксиды и гидроксиды. Биологически совместимые и биоразлагаемые вспомогательные вещества в смесях

20 настоящего изобретения могут оказывать влияние на кинетику и степень набухания, а также скорость деградации носителя. В качестве фармацевтических стабилизаторов, применяемых в качестве криозащитных веществ, также могут использоваться гидрофильные коллоиды, консерванты, противомикробные агенты, антиоксиданты, секвестранты, осмотические компоненты и т.п.

25 Биоразлагаемые имплантаты настоящего изобретения получают смешением взвешенных количеств компонентов, представляющих собой олигоэфирный биоразлагаемый носитель, биологически активные соединения и необязательные ингредиенты, такие как пластификаторы, модификаторы высвобождения фармацевтических компонентов или стабилизаторы. Смесью нагревают при температуре в

30 интервале 35-95°C, предпочтительно 40-75°C и более предпочтительно 45-60°C. После этого смесь перемешивают в подходящем устройстве. После этого такой вязкой пластичной смесью можно заполнять подходящий герметически закрытый сосуд или цилиндр шприца. Полученная смесь может храниться в герметичном сосуде или в шприце подходящей конструкции, выполненном из подходящего материала и снабженного

35 колпачком, защищающим смесь от воздействия влаги и света.

Введение пластичных композиций настоящего изобретения, т.е. биоразлагаемого носителя, биологически активного соединения и необязательного пластификатора, модификатора высвобождения или стабилизатора, может осуществляться шприцем с трубкой, трокаровой иглой или иглой подходящего размера. Более вязкие смеси с более

40 высокой температурой стеклования T_g или с более высокой концентрацией активных соединений могут нагреваться перед применением. После введения композиции настоящего изобретения в опухоль может возникнуть известное из литературы явление, имеющее отношение к физиологии, касающееся температурного предела контактной совместимости. Такой предел составляет 52°C для человека.

45 Преимущество имплантата настоящего изобретения заключается в улучшенном соблюдении пациентом режима лечения. Пациент испытывает меньшие психические и физические нагрузки после введения композиций настоящего изобретения в течение нескольких дней, нескольких недель или нескольких месяцев, в течение которых происходит высвобождение и действие активных соединений, чем в случае часто

50 повторяющихся введений биологически активных соединений в классической фармацевтической форме, такой как раствор или суспензия для инъекции. Период высвобождения биологически активного соединения из композиции настоящего изобретения охватывает интервал от нескольких дней до нескольких месяцев. Этот период

может зависеть от типа носителя, типа структурных звеньев реакционноспособных мономеров, молекулярной массы биоразлагаемого носителя и степени разветвления молекулы. Другим фактором пролонгирования высвобождения активного соединения являются физико-химические свойства фармацевтического средства и его концентрация в имплантате. Было обнаружено, что пластификаторы настоящего изобретения удивительно мало влияют на кинетику высвобождения многих биологически активных соединений, но значительно снижают вязкость имплантируемой композиции. Высвобождение может контролироваться модификаторами, т.е. добавками, оказывающими влияние на осмотический, кислотный и другие аспекты систем настоящего изобретения. Локальное высвобождение часто очень токсичных биологически активных соединений гарантирует их высокую концентрацию в целевой ткани при низком содержании в системе кровообращения. Это значительно уменьшает число нежелательных побочных эффектов, таких как токсичность, мутагенность, тератогенность, иммуногенность и т.п. В результате применения имплантатов с композициями настоящего изобретения при непрерывном длительном вводе биологически активного соединения в соответствующий участок могут достигаться не только количественно, но качественно новые и явные эффекты профилактического, паллиативного, этиотропного или радиосенсибилизационного действия биологически активных соединений.

Примеры

Пример 1

2000,0 мг сополимера сорбит/DL-молочная кислота, синтезированного поликонденсацией указанных ингредиентов в молярном соотношении 1:22, характеризующегося значением $M_n=1350$, $M_w=2150$, $T_g=-9^\circ\text{C}$, смешивали при асептических условиях в мензурке с 100,0 мг паклитаксела. Смесь нагревали до 50°C и тщательно перемешивали. 200,0 мг полученной в результате смеси взвешивали и распределяли по ампулам с перфорированной крышкой. Ампулы закрывали и стерилизовали воздействием гамма-излучения с общей дозой 25 кГй.

Пример 2

25,5 г пенатэритрит/DL-молочная кислота/гликолевая кислота - терполимера, полученного поликонденсацией при молярном соотношении 1:12:12, характеризующегося значением $M_n=2200$, $M_w=4500$, $T_g=-7,5^\circ\text{C}$, смешивали в мензурке с 10,0 г трибутилцитрата и 5,5 г цисплатина. Смесь нагревали до 70°C и тщательно перемешивали. Шприцы с номинальным объемом 2 мл заполняли аликвотами полученной в результате суспензии в количестве 1,0 г. Шприцы закрывали колпачками вместо игл и вставляли плунжер. Всю систему совместно с осушителем герметизировали фольгой, ламинированной слоем алюминия. Обмотанные шприцы стерилизовали общей дозой гамма-излучения 25 кГй и помещали в холодильник.

Пример 3

Частицы неправильной, примерно полусферической формы формировали экструзией смеси из примера 2 на дне сцинтилляционных ампул. Две ампулы заполняли образцами с массой 150 мг, а две другие ампулы - образцами массой 450 мг. Образцы покрывали 15,0 мл TRIS-буферного изотонического раствора хлористого натрия с концентрацией $0,05 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ при pH 6 и помещали в терморегулируемый шейкер, снабженный баней с водой, имеющей температуру 37°C . Несколько серий образцов готовили в присутствии буфера при pH 7,0. Образцы жидкого раствора отбирали через 1, 3, 5, 7, 10, 14, 19 и 35 дней и анализировали на содержание цисплатина с использованием способа AAS. После отбора каждого из образцов среду растворения полностью заменяли свежей порцией. Результаты испытания растворением представлены в следующей ниже таблице 1.

Таблица 1											
Масса (мг)	pH	X	1	3	5	7	10	14	19	26	35
150	6,0	X ₁	11,6	21,5	32,7	47,2	62,8	87,9	96,9	104,2	104,7
		X ₂	14,3	23,0	35,6	50,4	64,9	91,5	99,4	101,6	103,1
	7,0	X ₁	16,7	24,8	35,2	48,6	64,8	84,1	93,2	94,0	96,6

		X ₂	17,7	28,4	39,3	54,9	64,0	87,5	96,8	100,5	100,9
450	6,0	X ₁	0,9	8,7	23,8	43,6	52,7	68,1	83,5	93,2	95,6
		X ₂	6,5	11,3	27,0	37,2	47,9	63,8	84,8	94,9	95,9
	7,0	X ₁	5,4	12,6	31,7	43,8	58,4	70,3	75,8	83,0	89,6
		X ₂	6,2	11,2	31,4	47,2	62,6	82,7	83,3	94,2	96,3

5

Из результатов, представленных в таблице 1, можно сделать вывод, что высвобождение цисплатина не зависит от реальной кислотности системы. Скорость высвобождения цисплатина увеличивается с повышением размера имплантата.

Пример 4

10

Метотрексат (2,50 г) смешивали с 2,50 г полоксамера 407 и 20,0 г терполимера DL-молочная кислота/гликолевая кислота/манит с образованием образца 4А. Термполимер синтезировали при молярных соотношениях реагентов 5:47,5:47,5 и продукт характеризовался значениями $M_n=2650$, $M_w=5800$, $T_g=19,1^\circ\text{C}$.

15

Аналогичным образом получали бинарные смеси, содержащие 10% метотрексата и 90% терполимера (образец 4 В), дополнительные тройные смеси из 10% метотрексата, 30% трибутирина и 60% терполимера (образец 4С) и также четырехкомпонентную смесь из 10% метотрексата, 30% трибутирина, 0,5% стеарата цинка и 59,5% терполимера (образец 4D).

Смеси нагревали при 70°C и перемешивали в ультразвуковом поле зонда Icasonic 50 U.

20

Аликвотами полученных смесей в количествах $2,00 \pm 0,10$ г заполняли шприцы. В шприцы вставляли плунжер и оборачивали фольгой, ламинированной слоем алюминия. Обмотанные шприцы стерилизовали общей дозой гамма-излучения 25 кГц и хранили в холодильнике при 3°C .

Пример 5

25

150 мг имплантируемых смесей из примера 4 помещали на дно сцинтилляционных ампул. Готовили по две ампулы со взвешенными смесями из каждого из экспериментов с использованием смесей 4А, 4 В, 4С и 4D. Смеси покрывали изотоническим фосфат-цитратным буфером при pH 7,0 и ампулы плотно закрывали завинчивающимися крышками. Затем образцы помещали в вибрационный термостат при температуре 37°C . Образцы отбирали с интервалами 1, 3, 7, 14, 21 и 28 дней и содержимое подвергали спектрофотометрическому анализу при длине волны 283 нм. Результаты по испытанию высвобождения, представленные в следующей ниже таблице 2, демонстрируют высвобождение метотрексата из матриц согласно примерам 4 и 5.

30

Таблица 2				
Время (дни)	4А	4В	4С	4D
1	14,6	2,5	2,1	2,9
	25,7	2,9	3,0	1,5
3	30,5	7,4	13,8	7,6
	39,8	8,2	13,5	5,3
7	45,3	12,4	18,4	11,8
	53,2	10,6	27,4	12,0
14	57,9	40,7	55,3	33,7
	62,1	38,2	50,1	45,8
21	63,0	61,4	60,4	67,6
	64,6	58,3	66,7	68,8
28	65,7	74,6	70,9	101,1
	65,9	77,0	76,2	95,3

35

40

45

Из результатов, представленных в таблице 2, следует, что происходит пролонгированное и непрерывное высвобождение метотрексата. Система является гибкой. Требуемая скорость высвобождения может регулироваться подходящими добавками и путем оптимизации их концентрации.

50

Пример 6

В этом примере демонстрируется рост мышиной плазмацитомы ADJ/PC6 в инбредных мышцах BALB/c. Противоопухолевый эффект инъектируемой биоразлагаемой композиции

согласно примеру 2 испытывали путем ее внутриопухолевого введения инбредным мышам BALB/c.

В этом эксперименте использовали самок инбредных мышей линии BALB/c с массой тела 10-20 г, в правую лапу которых подкожно трансплантировали мышиную плазмацитому линии ADJ/PC6. После того как опухоли достигали размера около 1 см³, в них вводили разовую дозу, составляющую 0,1 мл композиции, предварительно нагретой до 45-50°C, содержащие 0,0 мг CDDP/кг, 16,0 мг CDDP/кг или 35,5 мг CDDP/кг.

Животных подразделяли на четыре группы, каждая из которых содержала по шесть животных: 1. группа, в которой обработка опухолей не проводилась, т.е. контрольная группа, 2. группа, внутрь опухолей которой вводился только носитель, т.е. группа плацебо, 3. группа, внутрь опухолей которой вводили 16,0 мг CDDP/кг, 4. группа, внутрь опухолей которой вводили 35,5 мг CDDP/кг.

В ходе эксперимента измеряли размер опухоли и определяли массу мышей (каждые 3 или 4 дня) и объем опухоли рассчитывали по уравнению $1 \times w \times \pi/6$. Через 35 дней после трансплантации, т.е. через 20 дней после применения композиции, мышей умерщвляли, опухоли взвешивали и рассчитывали % ингибирования роста опухоли (% TGI) и % ингибирования массы опухоли (% TWI). (% TGI)=(1-(средний объем опухоли в лечебной группе/средний объем опухоли в контрольной группе) × 100; (% TWI)=(1-(средняя масса опухоли в лечебной группе/средняя масса опухоли в контрольной группе) × 100. В следующей ниже таблице 3 приведены результаты, демонстрирующие ингибирование роста опухоли (проценты) и ингибирование массы опухоли (проценты) на 35 день после начала эксперимента.

Таблица 3			
Группа	доза CDDP	% TGI	% TWI
1. Контрольная	-	0	0
2. Плацебо	-	5,16	4,46
3.	16,0 мг/кг	99,81	98,66
4.	35,5 мг/кг	99,84	99,84

Формула изобретения

1. Биоразлагаемая противоопухолевая композиция с пролонгированным высвобождением противоопухолевого агента, предназначенная для введения в ткани, отличающаяся тем, что она содержит, по меньшей мере, один противоопухолевый агент и носитель, состоящий из биоразлагаемого олигомерного сложного эфира, со среднечисленной относительной молекулярной массой $M_n=650-7500$, средневесовой относительной молекулярной массой $M_w=800-10000$ и температурой стеклования T_g в интервале $(-35)-(+45)^\circ\text{C}$, который получают по реакции поликонденсации многоатомного спирта, содержащего, по меньшей мере, 3 гидроксигруппы, по меньшей мере, с одной алифатической α -гидроксикислотой при молярном соотношении между многоатомным спиртом и алифатической α -гидроксикислотой 0,5:99,5-12:88, причем центральная молекула биоразлагаемого олигомерного сложного эфира представляет собой многоатомный спирт, к гидроксильным группам которого присоединены посредством сложноэфирных связей цепи, созданные из нескольких молекул, по меньшей мере, одной алифатической α -гидроксикислоты, а также отличающаяся тем, что она находится в виде гомогенного однофазного раствора, мицеллярной коллоидной системы, однофазного или двухфазного геля, суспензии, пасты или эмульсии.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит, по меньшей мере, один жидкий биологически совместимый пластификатор, в которой массовое соотношение между, по меньшей мере, одним биологически совместимым пластификатором и биоразлагаемым олигомерным сложным эфиром составляет от 1:20 до 9:10.

3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что жидкий биологически совместимый пластификатор растворим в носителе и недостаточно растворим или нерастворим в воде.

4. Композиция по пп.1-3, отличающаяся тем, что она дополнительно включает, по меньшей мере, один агент, влияющий на кинетику высвобождения противоопухолевого агента, и/или по меньшей мере, один стабилизатор противоопухолевого агента или носителя.

5. Способ получения противоопухолевой композиции по пп.1-4, отличающийся тем, что противоопухолевый агент, носитель, а также необязательный жидкий биологически совместимый пластификатор, агент, влияющий на кинетику высвобождения противоопухолевого агента, стабилизатор противоопухолевого агента или стабилизатор носителя, нагревают до температуры 35-75°C и смешивают.

10

15

20

25

30

35

40

45

50