

ÖZET**GNRH ANALOGLARININ VE BUNU İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİMİN SÜREKLİ
SALIM LİPİT ÖN KONSANTRESİ**

- 5 Aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşim açıklanır: a) en az iki veya daha fazla - OH(hidroksil) gruplu bir polar kafaya sahip en az bir sorbitan doymamış yağlı asit ester; b) en az bir fosfolipit; c) bir iyonize edilebilir grubu olmayan ve bir hidrofobik parçada bir karbon halka yapısına veya 15 ila 40 karbon atomuna sahip olan bir triasil gruplu en az bir sıvı kristal sertleştirici ve d) farmakolojik olarak aktif bir madde olarak en az bir
- 10 GnRH (gonadotropin-salma hormonu), burada söz konusu lipit ön konsantre sulu sıvı olmadığında bir sıvı faz olarak bulunur ve sulu sıvı olduğunda bir sıvı kristale dönüşür. Farmasötik bileşim, farmakolojik olarak aktif maddenin GnRH analogunun sürekli salımını geliştirmek üzere konfigüre edilir.

İSTEMLER

1. Aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşim olup:
 - a) en az iki veya daha fazla -OH(hidroksil) gruplu bir polar kafaya sahip en az
5 bir sorbitan doymamış yağlı asit ester;
 - b) en az bir fosfolipit;
 - c) bir iyonize edilebilir grubu olmayan, bir triasil gruplu veya bir karbon halka
yapılı 15 ila 40 karbon atomundan oluşan bir hidrofobik parçaya sahip en az bir
sıvı kristal sertleştirici ve
 - 10 d) farmakolojik olarak aktif bir madde olarak en az bir GnRH(gonadotropin-
salma hormonu), burada söz konusu lipit ön konsantre sulu sıvı olmadığında bir
sıvı faz olarak bulunur ve sulu sıvı olduğunda bir sıvı kristale dönüşür,
özellği GnRH analogunun löprolit, goserelin, triptorelin, nafarelin, buserelin,
histrelin, deslorelin, meterelin, gonadorelin, bunların farmasötik olarak kabul
15 edilebilir bir tuzu ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen bir
GnRH antagonisti veya burada GnRH analogu, degareliks, abareliks, ganireliks,
setroreliks, bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve bunların bir
kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen bir GnRH antagonistidir.
- 20 2. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği sorbitan doymamış yağlı asit
esterinin sorbitan monooleat, sorbitan monolinoleat, sorbitan monopalmitoleat,
sorbitan monomiristoleat, sorbitan seskioleat, sorbitan seskilinoleat, sorbitan
seskipalmitoleat, sorbitan seskimiristoleat, sorbitan dioleat, sorbitan dilinoleat,
sorbitan dipalmitoleat, sorbitan dimiristoleat ve bunların bir kombinasyonundan
25 oluşan gruptan seçilmesidir.
3. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği sorbitan doymamış yağlı asit
esterinin sorbitan monooleat, sorbitan monolinoleat, sorbitan monopalmitoleat,
sorbitan monomiristoleat, sorbitan seskioleat ve bunların bir kombinasyonundan
30 seçilmesidir.
4. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği fosfolipidin 4 ila 30 karbon
atomlu doymuş veya doymamış bir alkil ester grubu içermesi ve fosfatidilkolin,
fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilgliserin, fosfatidilinositol, fosfatidik
35 asit, sifingomelin ve bunların bir kombinasyonundan oluşan bir gruptan

seçilmesidir.

5. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği sıvı kristal sertleştiricinin trigliserit, retinil palmitat, tokoferol asetat, kolesterol, benzil benzoat, ubikinon ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilmesidir.

6. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği sıvı kristal sertleştiricinin, tokoferol asetat, kolesterol ve bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilmesidir.

7. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, bir cinsiyet hormonuna bağlı hastalığın önlenmesi veya tedavi edilmesinde veya bir kontraseptif olarak kullanılır.

8. İstem 7'nin kullanımına yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği cinsiyet hormonuna bağlı hastalığın prostat kanseri, göğüs kanseri, yumurtalık kanseri, endometriosis, rahim uru, polikistik yumurtalık sendromu, hipertrikoz, erken puberte, gonadotrop hipofiz adenomazı, uyku apnesi sendromu, huzursuz bağırsak sendromu, adet öncesi sendromu, benin prostatik hiperplazi ve kısırlıktan oluşan gruptan seçilmesidir.

9. Aşağıdakileri içeren istem 1'e göre farmasötik bileşim olup:
 a) ağırlıkça % 9~90'lık bir miktarda en az iki veya daha fazla -OH(hidroksil) gruplu bir polar kafaya sahip en az bir sorbitan doymamış yağlı asit ester;
 b) ağırlıkça % 9~90'lık bir miktarda en az bir fosfolipit;
 c) bir iyonize edilebilir grubu olmayan ve bir hidrofobik parça içinde ağırlıkça % 0.1~50'lik bir miktarda 15 ila 40 karbon atomlu veya bir karbon halka yapılı bir triasil grubu olan en az bir sıvı kristal sertleştirici ve
 d) ağırlıkça % 0.01~50'lik bir miktarda en az bir GnRH (gonadotropin salma hormonu) analogu.

10. Aşağıdakileri içeren istem 1'e göre farmasötik bileşim olup:
 a) ağırlıkça %9~64'lük bir miktarda en az iki veya daha fazla -OH(hidroksil) gruplu bir polar kafaya sahip en az bir sorbitan doymamış yağlı asit ester;
 b) ağırlıkça % 18~76'lık bir miktarda en az bir fosfolipit;

- c) bir iyonize edilebilir grubu olmayan ve bir hidrofobik parça içinde ağırlıkça % 1~36'lık bir miktarda 15 ila 40 karbon atomlu veya bir karbon halka yapılı bir triasil grubu olan en az bir sıvı kristal sertleştirici ve
- d) ağırlıkça % 0.1~50'lik bir miktarda löprolit veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

5

11. Aşağıdakileri içeren istem 1'e göre farmasötik bileşim olup:

- a) ağırlıkça %9~64'lük bir miktarda en az iki veya daha fazla -OH(hidroksil) gruplu bir polar kafaya sahip en az bir sorbitan doymamış yağlı asit ester;
- b) ağırlıkça % 18~76'lık bir miktarda en az bir fosfolipit;
- c) bir iyonize edilebilir grubu olmayan ve bir hidrofobik parça içinde ağırlıkça % 1~36'lık bir miktarda 15 ila 40 karbon atomlu veya bir karbon halka yapılı bir triasil grubu olan en az bir sıvı kristal sertleştirici ve
- d) ağırlıkça % 0.1~50'lik bir miktarda goserelin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

10

15

12. Aşağıdakileri içeren istem 1'e göre farmasötik bileşim olup:

- a) ağırlıkça %9~64'lük bir miktarda en az iki veya daha fazla -OH(hidroksil) gruplu bir polar kafaya sahip en az bir sorbitan doymamış yağlı asit ester;
- b) ağırlıkça % 18~76'lık bir miktarda en az bir fosfolipit;
- c) bir iyonize edilebilir grubu olmayan ve bir hidrofobik parça içinde ağırlıkça % 1~36'lık bir miktarda 15 ila 40 karbon atomlu veya bir karbon halka yapılı bir triasil grubu olan en az bir sıvı kristal sertleştirici ve
- d) ağırlıkça % 2~50'lik bir miktarda degareliks veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

20

25

TARİFNAME
GNRH ANALOGLARININ VE BUNU İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİMİN SÜREKLİ
SALIM LİPİT ÖN KONSANTRESİ

5 Teknik Saha

Mevcut buluş farmakolojik olarak aktif madde bir olarak bir GnRH analogu içeren bir sürekli salım lipit ön konsantresi ve bunu içeren farmasötik bileşim ile ilgilidir.

10 Alt Yapı Tekniği

Sürekli salım formülasyonları, birçok dozun neden olduğu yan etkilerin minimizasyonu ile belirli bir süre boyunca maddenin etkili konsantrasyonunu kan akışında korumak amacıyla farmakolojik olarak aktif maddenin tek bir dozunu önceden belirlenen bir oranda salmak üzere tasarlanır.

Terapötik mekanizma ve bunun fiziksel ve kimyasal özellikleri değerlendirildiğinde, gonadotropin salma hormonu (GnRH) derivatları sürekli salım formülasyonlar olarak tasarlanacak farmakolojik olarak aktif maddenin ifadeleridir.

20

Gonadotropin-salma hormonu (GnRH) veya lüteinize edici hormon salma (LHRH) hipotalamusun nörovasküler terminalindeki nöronlardan sentezlenen ve dağıtılan bir nöronokrin peptittir. Hipotalamustan dağıtıldıktan sonra, GnRH, folikül uyarıcı hormonun (FSH) ve lüteinizan hormonun (LH) biyosentezlenmesini ve salımını başlatmak üzere anterior hipofiz gonadotrop hücrelerinin membrandaki spesifik reseptörlere titizlikle bağlanır. FSH ve LH erkeklerde ve kadınlarda cinsiyet bezlerinden cinsiyet steroidlerinin üretimini düzenlemeye yarar. GnRH'nin biyolojik fonksiyonları nedeniyle, analogları, prostat kanseri, göğüs kanseri, yumurtalık kanseri, endometriosis, rahim uru, polikistik yumurtalık sendromu, hipertrikoz, erken puberte, gonadotrop hipofiz adenomazı, uyku apnesi sendromu, huzursuz bağırsak sendromu, adet öncesi sendromu, benin prostatik hiperplazi ve kısırlık gibi cinsiyet hormonu ile ilgili hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir.

Lupron® Depot bir sürekli salım matrisi olarak dağıtılan biyoçözünür PLGA [poli(laktik-ko-glikolik asit)] mikropartiküller ile, GnRH analog löprolit asetatın sürekli salımına

35

yönelik ticari olarak bulunan, intramuskular veya subkutan enjeksiyondur. Genellikle, PLGA mikropartiküller belirli bir süre boyunca in vivo olarak laktik asit ve glikolik aside çözünür, farmakolojik olarak aktif maddeyi sürekli bir şekilde yüklü olarak salar (U. S. Patent No. 5,480,656). Ancak, PLGA mikropartiküllerinin üretim prosesleri karışık ve zor olmasının yanı sıra, içinde önemli ölçüde zayıf etkililikte farmakolojik olarak aktif madde yüklüdür. Ayrıca, PLGA mikropartikülleri sterilizasyonu filtrelemek açısından zor olduğundan ve 40°C veya daha yüksek derecede eridiğinden, bunun sterilizasyonu genel prosesler ile gerçekleştirilemeyebilir, fakat çok steril koşullar gerektirir. İdeal bir sürekli salım profili, iki veya daha fazla farklı PLGA mikropartikülleri kullanılarak elde edilir, ancak bu, fabrikasyon ve karıştırma proseslerini daha da karmaşıktırır (WO 2005/074896), üretim maliyetini artırır. Ayrıca, PLGA mikropartiküllerinden elde edilen asetik asit safsızlıkları ve asidik çözünme ürünleri inflamasyonu başlatır ve hücre büyüme oranlarını azaltır (K. Athanasiou, G. G. Niederauer and C. M. Agrawal, Biomaterials, 17, 93 (1996)). Sürekli salım amacıyla, bir sulu solüsyonda 10~100 µm PLGA mikropartiküllerinin bir süspansiyonu önemli bir miktarda enjekte edilir, fakat enjeksiyon noktasında bir acı veya doku hasarına yol açar.

Eligard®, PLGA mikropartikül bazlı sürekli salım formülasyonları olan sorunları kompanse eden bir GnRH analoguna (löprolid asetat) yönelik bir sürekli salım enjeksiyon formülasyonu olarak sunulmuştur. Eligard®, N-metil-2-pirolidon (NMP) içinde bir korumalı karboksil terminal gruba ve bir GnRH analoguna (löprolid asetat) sahip PLGA'yı [poli(DL-laktit-ko-glikolit)] laktit-ko-glikolit]] çözündürerek hazırlanan bir subkutan enjeksiyon olarak yaygın bir şekilde pazarlanır. Eligard® bir polar aprotik solvent içinde bir biyoçözünür polimeri çözündürerek hazırlanabilen bir akışkan bileşim olarak bulunur ve katı PLGA mikropartikül formülasyonlar halinde sorunlarda kısmi bir iyileşme ile bir subkutan enjeksiyon olarak tasarlanır (U. S. Patent No. 6,773,714). Bu ticari ürün, önceden tamamen doldurulmuş şırıngalar cihazı bulunmadığından kullanılabilirlik açısından çok zayıftır ve karışım solüsyonu sonrasında düşük ilaç stabilitesi gösterir. Üründe sağlanan cihaz birbirine bağlanabilen iki şırınga ve karıştırma, hazırlama ve enjeksiyon araçları içerir. Yaklaşık 10'dan fazla adım gerçekleştirildikten sonra bir son karışım solüsyonu elde edilir ve hazırlamadan enjeksiyona kadar tüm proses sadece 30 dakika sürer. Ayrıca, ürün bir soğutucuda saklanmalıdır ve soğutucuda saklanmadığı takdirde, karıştırılan son solüsyon 5 günden fazla kullanılamaz. Bununla beraber, PLGA mikropartikül formülasyonları açısından yaygın bir sorun olan, yüksek ilk patlama bakımından üründe hiçbir iyileşme

görülmemiştir. Aksine, ürün, PLGA mikropartikül formülasyonu Lupron® Depot ile karşılaştırıldığında daha yüksek ilk patlama gösterir (U. S. Patent No. 6,773,714). Bir ilacın etki edebildiği düzeyi büyük ölçüde aşan ilk patlama konsantrasyonu hem fonksiyonel hem de toksikolojik olarak istenmez. Özellikle cinsiyet hormonu salımının bir ilk uygulama aşamasında geçici olarak artırıldığı GnRH analogunun mekanizması değerlendirildiğinde ve sonra belirli bir zaman noktasında baskılanabildiğinde, aşırı bir ilk patlama konsantrasyonu önlenmelidir.

PLGA mikropartikül formülasyonları olan sorunlara bir alternatif solüsyon olarak, Uluslararası Patent Yayın No. WO 2005/117830 en az bir nötr diasil lipit ve/veya en az bir nötr tokoferol, en az bir fosfolipit ve en az bir biyouyumlu, oksijen içeren, düşük viskoziteli organik solvent içeren bir ön formülasyonu açıklar. Bir başka alternatif, en az bir diasil gliserol, en az bir fosfatidil kolin, en az bir oksijen içeren organik solüsyon ve en az bir GnRH analog içeren bir ön formasyon ile ilgili olan Uluslararası Patent Yayın No. WO 2006/075124 içinde açıklanır. Bu ön formülasyonlar, dört hafta boyunca bir farmakolojik olarak aktif maddenin in vivo sürekli salımını olanaklı kılar ve laktik asit veya glikolik asit çözünme ürünlerini polimer sistemlerinden oluşturmaz, bu yüzden acıya veya inflamasyona neden olmaz. Ancak, bir farmasötik ekspiyan olarak ön formülasyonlar açısından önemli bir bileşen olan bir diasil lipit kullanımının her zaman yararlı olmaması ve yeterince güvenli olduğunun kanıtlanmasının gerekmesi ve zorunlu organik solventlerinin bazı farmakolojik olarak aktif maddelerin aktivitesinde bir azalmaya neden olmasından dolayı formülasyonlarda bir sorun bulunur (H. Ljusberg-Wahre, F. S. Nielse, 298, 328-332 (2005); H. Sah, Y. Bahl, Journal of Controlled Release 106, 51-61(2005)).

Sonuç olarak mevcut buluşçular a) sorbitan doymamış yağlı asit esteri; b) bir fosfolipit ve c) bir sıvı kristal sertleştirici içeren bir sürekli salım lipit ön konsantreyi ve ön konsantreyi (Kore Patent Başvuru No. 10-2012-0093677) içeren bir farmasötik bileşimi önermiştir. Bu sürekli salım lipit ön konsantresi, klasik ön konsantreler ile karşılaştırıldığında aynı veya daha yüksek seviyelerde in vivo güvenlik ve biyoçözünürlük gösterir ve farmasötik bileşimin içinde yüklü farmakolojik olarak aktif maddenin sürekli salımını olanaklı kılacağı tespit edilmiştir.

Ayrıca, mevcut buluşçuların daha fazla araştırması, sürekli salım lipit ön konsantresine uygulandığında, bir GnRH analogunun, mevcut buluşa yol açan, bir farmakolojik aktif

madde in vivo olarak kullanılmaya yeterli bir konsantrasyonda sürekli salımda salınabildiği sonucunu ortaya koymuştur.

Mevcut buluş ile ilgili önceki teknikler hakkında, aşağıda bir açıklama verilir.

5

U. S. Pat. No. 7,731,947 aşağıdakileri içeren bir bileşimi açıklar: bir interferon, sükroz, metiyonin ve bir sitrat tamponu içeren bir partikül formülasyonu ve benzil benzoat gibi bir solvent içeren bir süspansiyon solüsyonu, burada partikül formülasyonu süspansiyon solüsyonunda dağıtılır, GnRH analoglarının ona uygulanmasını açıklar.

10 Bir örnekte, fosfatidilkolinin bir organik solvante içinde E vitamini (tokoferol) ile birlikte çözündürüldüğü ve partikül formülasyonunu içinde dağıtmak üzere kullanıldığı açıklanır. Ancak, bu bileşim, mevcut buluştan bileşimin katı partikülleri dağıtmak üzere kullanılması ve sıvı kristallerinin formasyonunu olanaklı kılmaması bakımından farklıdır.

15 U. S. Pat. No. 7,871,642 hormon formülasyonu içeren bir farmakolojik olarak aktif maddeyi dağıtmaya yönelik bir dispersiyonun hazırlanma, su içinde bir fosfolipit, bir polioksietilen- içeren koemülgatör, trigliserit ve etanolun bir homojen karışımını dağıtma yöntemini açıklar, burada sürfaktan içeren polioksietilen, polioksietilen sorbitan yağlı asit esterleri (polisorbat) ve polietoksillenmiş E vitamini derivatlarından, polioksietilen
20 sorbitan yağlı asit esterleri ve polietoksillenmiş E vitamini derivatlarından seçilir, sırasıyla hidrofilik polimer polioksietilenin sorbitan yağlı asit esterine ve E vitamini türevlerine konjüge edilmesi ile derive edilen derivatlar sorbitan yağlı asit esterleri ve E vitamininden yapısı bakımından oldukça farklıdır. Genellikle mevcut buluşun bileşeninden farklı olan, polioksietilen ürününü kullanan hidrofilik surfaktanlar olarak
25 kullanılır.

U. S. Pat. No. 5,888,533 aşağıdakileri içeren vücut içinde bir katı biyoçözünür implant in situ oluşturmaya yönelik bir akışkanı açıklar: en azından kısmen polimerik olmayan, suda çözünmez, biyoçözünür materyali çözündüren ve suda veya vücut sıvılarında
30 karışır veya dağılılabılır ve bileşimden vücut sıvısına yayılabilen veya akabilen, buradan sonra polimerik olmayan materyalin katı implantı oluşturmak üzere koagüle olduğu veya çökeldiği bir polimerik olmayan, suda çözünmez, biyoçözünür materyal. Bu bileşimde, steroller, kolesterol esterleri, yağlı asitler, yağlı asit gliseritleri, sükroz yağlı asit esterleri, sorbitan yağlı asit esterleri, yağlı alkoller, yağlı asitlerin yağlı alkollerinin
35 esterleri, yağlı asitlerin anhidritleri, fosfolipitler, lanolin, lanolin alkoller ve bunların

kombinasyonları polimerik olmayan materyal olarak açıklanır ve solvent olarak etanol kullanılır. Ancak bu bileşimin sıvı kristaller oluşturmaması ve basit koagülasyon veya suda çözünmeyen materyallerin çökeltilmesi yoluyla katı implantlar oluşturmak üzere tasarlanması ve birçok organik solventin gerekli bir şekilde kullanılması bakımından
5 mevcut buluştan farklılıklar yer alır.

Buluşun Açıklaması

Teknik Sorun

10

Dolayısıyla, mevcut bulsun bir amacı önemli ölçüde yüksek güvenlik ve biyoçözünürlüğe sahip olan ve sulu sıvıya maruz kaldıktan sonra bir sıvı kristal oluşturma yanısıra enjeksiyon uygulamalarında avantajlı bir sıvı durumda bulunan, böylece bir GnRH analogun in vivo sürekli salımını geliştiren en az iki - OH(hidroksil)
15 grubuna sahip bir polar kafasına sahip bir sorbitan doymamış estere dayalı farmasötik bileşim sağlamaktır.

20

Mevcut buluşun bir diğer amacı acı, inflamasyon ve ilk patlama konsantresi, klasik formülasyonlarda belirtilen sorunlar oluşmadan enjekte edilebilen bir farmasötik bileşim sağlamaktır.

Sorunun Çözümü

25

Bunun bir açısı uyarınca, istem 1'e göre mevcut buluş aşağıdakileri içeren bir farmasötik bileşim sağlar,

a) doymamış yağlı asit esterli en az bir sorbitan; b) en az bir fosfolipit; c) en az bir sıvı kristal sertleştirici ve d) farmakolojik olarak aktif madde olarak en az bir GnRH analog, burada bileşim sulu sıvı olmadığında sıvı faz olarak bulunur ve sulu faz olduğundan bir sıvı kristal oluşturur.

30

Aşağıda her bileşenin detaylı bir açıklaması verilecektir.

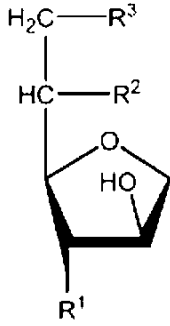
a) Sorbitan doymamış yağlı asit esteri

35

Mevcut buluşta bir sıvı kristal oluşturucu olarak kullanıma yönelik, sorbitan doymamış

yağlı asit esteri polar kafasında tercihen iki veya daha fazla -OH(hidroksil) grubu içerir. Bu sorbitan doymamış yağlı asit esteri aşağıdaki Kimyasal Formül (1) ile ifade edilir. Kimyasal Formülün (1) bileşiği $R^1=R^2=OH$, $R^3=R$ olan sorbitan monoester ve $R^1=OH$, $R^2=R^3=R$ olan sorbitan diesterdir, R en az bir doymamış bağ ile 4 ila 30 karbon atomunun bir alkil esteridir.

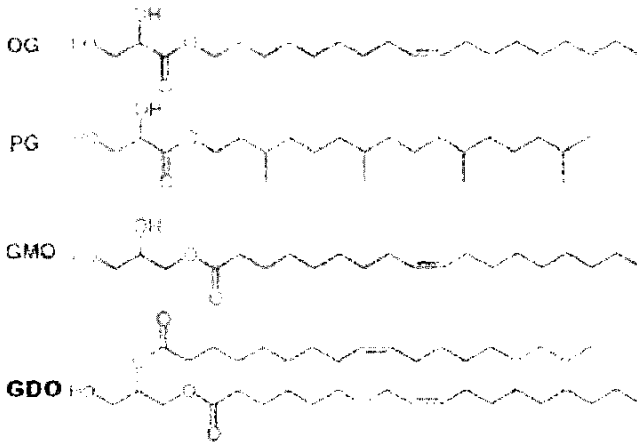
(Kimyasal Formül 1)



Mevcut buluşta bir sıvı kristalin oluşumundan sorumlu olan sorbitan yağlı asit esteri, aşağıdaki Kimyasal Formülde (2) oleil gliserat (OG), fitanil gliserat (PG) ve gliserin monoleat (GMO), gliserin dioleat (GDO) gibi klasik eşdeğerlerinden farklı olan klasik eşdeğerlerinden farklıdır. Başka bir deyişle sıvı kristal fazlardan sorumlu olan klasik moleküller, gliserin veya gliserik asitten derive edilen bir polar kafa ve bir lipit alkol veya yağlı asitten derive edilen polar olmayan bir kuyruktan oluşan ortak yapıyı paylaşır.

15

[Kimyasal Formül 2]



Ancak sıvı kristal fazlardan sorumlu olan klasik molekülleri, aşağıdaki dezavantajlar

nedeniyle ilaçların geliştirilmesine uygulamak biraz zordur. Kolaylıkla sıvı kristaller haline dönüşebilmelerine rağmen oleil gliserat (OG) ve fitanil gliserat (PG), nispeten yüksek toksisiteleri nedeniyle insan ilacına yönelik farmasötik eksipiyenler olarak nadiren kullanılır. Diğer taraftan, gliserin monoleat (GMO), farmasötik olarak kabul edilebilen eksipiyen olarak yararlıdır, fakat sürekli salım ilaçlarına yönelik gerekli sıvı kristaller oluşturmak üzere zayıf kristalliğe sahiptir.

Yukarıda açıklandığı üzere Uluslararası Patent Yayın No. WO 2005/117830'da kullanılan gliserol dioleat (GDO), bir polar kafa olarak kullanılan gliserinli bir diasil lipittir. Bu molekül genellikle güvenliği henüz kanıtlanmamış bir farmasötik eksipiyen olarak kullanılmaz.

Yoğun ve kapsamlı araştırmalar sonrasında, mevcut buluşçular, üstün güvenlik ve biyoçözünürlükle farmakolojik olarak aktif maddenin sürekli salımına yönelik sıvı kristalleri çok etkili bir şekilde oluşturmaları ve önceki teknikte karşılaşılan sorunları çözen medikal ürünler geliştirilmesinde kullanılabilmeleri nedeniyle sorbitan doymamış asitlerin klasik olarak kullanılan sıvı kristalin moleküllere göre avantajları olduğu sonucuna ulaşmıştır. İlaçlara yönelik bileşimlerde kullanım amacıyla, materyallerin güvenli ve biyoçözünür oldukları garanti edilmelidir. Ayrıca, biyoçözünürlük vücutta sürekli salımdan sorumlu olan materyal açısından çok önemli bir faktördür. PLGA kullanan sürekli salım enjeksiyonu bir hafta boyunca farmakolojik olarak aktif maddeyi salmak üzere tasarlandığında, PLGA'nın bir haftalık enjeksiyon sonrasında in vivo olarak çözünmesi idealdir. Ancak, aslında, PLGA sürekli salım fonksiyonu tamamlandıktan sonra bile bir ila birkaç ay boyunca bozulmadan kalır. Dolayısıyla, mükemmel sürekli salım, güvenlik ve biyoçözünürlüğe sahip mevcut buluşun sorbitan doymamış yağlı asit esteri, farmasötik sektöründe büyük değere sahip yeni bir sıvı kristal oluşturma materyalinde kullanılabilir.

Detaylı olarak, mevcut buluşun sorbitan doymamış yağlı asit esteri, bitkisel yağların (örneğin hindistancevizi yağı, kastor yağı, zeytin yağı, fıstık yağı, kolza yağı, mısır yağı, susam yağı, pamuk çekirdeği yağı, soya yağı, ayçiçek yağı, yalancı safran yağı, bezir yağı, vb.) ve hayvansal katı yağların ve sıvı yağların (örneğin süt yağı, domuz yağı ve sığır donyağı) yanı sıra balina yağları ve balık yağlarından derivate edilebilen sorbitan monoester, sorbitan seskiester, sorbitan diester ve bunların bir kombinasyonundan seçilebilir.

Sorbitan monoester bir yağlı asit grubunun bir sorbitana bir ester bağı aracılığıyla bağlandığı bir bileşiktir ve sorbitan monooleat, sorbitan monolinoleat, sorbitan monopalmitoleat, sorbitan monomiristoleat ve bunların bir kombinasyonundan seçilebilir.

Sorbitan seskiester 1.5 yağlı asit grubunun, ortalama sorbitana bir ester bağı aracılığıyla bağlandığı bir bileşiktir ve sorbitan seskioleat, sorbitan seskilinoleat, sorbitan seskipalmitoleat, sorbitan seskimiristoleat ve bunların bir kombinasyonundan seçilebilir.

Sorbitan diester iki yağlı asit grubunun bir sorbitana bir ester bağı aracılığıyla bağlandığı bir bileşiktir ve sorbitan dioleat, sorbitan dilinoleat, sorbitan dipalmitoleat, sorbitan dimiristoleat ve bunların bir kombinasyonundan seçilebilir.

Mevcut buluşta kullanmak üzere, sorbitan doymamış yağlı asit esterleri tercihen sorbitan monooleat, sorbitan monolinoleat, sorbitan monopalmitoleat, sorbitan monomiristoleat, sorbitan seskioleat ve bunların bir kombinasyonundan seçilir.

20 **b) Fosfolipit**

Fosfolipitler klasik tekniklerde, lipozomlar gibi lamelar yapıların oluşturulması açısından önemlidir, fakat kendi başlarına bir sıvı kristal gibi lamelar olmayan bir faz yapı oluşturamaz. Ancak, elde edilen sıvı kristalleri stabilize etmeye yarayan, lamelar olmayan faz yapılarının sıvı kristal oluşturucu yönlendirmeli formasyonuna katılabilirler.

Mevcut buluşta yararlı olan fosfolipit bitkilerden veya hayvanlardan derive edilir ve bir polar kafalı 4 ila 30 karbon atomun doymuş veya doymamış alkil ester grubunu içerir. Fosfolipit fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilgliserin, fosfatidilinositol, fosfatidik asit, sifingomyelin ve polar kafaya göre bunların bir kombinasyonundan seçilebilir.

Fosfolipitler soya fasulyeleri ve yumurtalar gibi bitkilerde ve hayvanlarda bulunur. Fosfolipitlerde, hidrofobik kuyruklardan sorumlu olan uzun alkil ester grupları, mono- ve dipalmitoil, mono- ve dimiristoil, mono- ve dilauril, ve mono- ve distearil gibi palmitoil

doymuş yağlı asit zincirlerini ve mono- veya dilinoleil, mono- ve dioleil, mono- ve dipalmitoleil ve mono- ve dimiristoleil gibi doymamış yağlı asit zincirlerini içerir. Doymuş ve doymamış yağlı asit esterleri fosfolipitlerde birlikte bulunabilir.

5 **c) Sıvı kristal sertleştirici**

Mevcut buluşun sıvı kristal sertleştiricisi, kendi başına sıvı kristal oluşturucunun aksine lamelar olmayan bir yapı veya fosfolipitlerin aksine lamelar bir yapı lipozom gibi) oluşturamaz. Ancak, sıvı kristal sertleştirici, talep edilen yağ ve su koekzistansını geliştirmek üzere lamelar olmayan yapıların eğikliğini artırarak lamelar olmayan yapıların sıvı kristal oluşturucu yönlendirmeli formasyonuna katkıda bulunur. Bu fonksiyonun faydalarında, sıvı kristal sertleştiricinin avantajlı bir şekilde moleküler yapısı içinde yüksek bir sınırlı polar parça ve toplu bir polar olmayan parçaya sahip olması gerekir.

15

Ancak, uygulamada vücuda enjekte edilebilen biyouyumlu moleküller sadece doğrudan ve tekrarlanan deneyler ile mevcut buluşun sıvı kristal sertleştiricisi olarak seçilebilir. Sonuç olarak, mevcut buluşun bileşimine uygun sıvı kristal sertleştiriciler birbirinden farklı moleküler yapılara sahiptir ve bu yüzden sadece bir moleküler yapıya sahip olarak açıklanamaz. Belirlenen sıvı kristal sertleştiricilerin tümünün incelenmesinden ortaya çıkan özellik, karboksil ve amin gruplar gibi iyonize edilebilir gruplar içermemeleri ve 15 ila 40 karbon atom veya karbon halka yapısı olan bir toplu triasil grup içeren hidrofobik parçalara sahip olmalarıdır. Mevcut buluşun sıvı kristal sertleştiricilerinin tercih edilen örnekleri karboksil ve amin gruplar gibi iyonize edilebilir gruplar içermeyebilir ve zayıf bir polar kafa olarak, 20 ila 40 karbon atom veya karbon halka yapısına sahip bir toplu triasil grup içeren hidrofobik parçaları olan, en fazla bir hidroksil ve ester gruba sahip olabilir. Mevcut buluşun sıvı kristal sertleştiricisinin örnekleri aşağıdakiler ile sınırlı olmamak kaydıyla şunları içerebilir: trigliserit, retinil palmitat, tokoferol asetat, kolesterol, benzil benzoat, ubikuinon ve bunların bir kombinasyonu. Tercihen, sıvı kristal sertleştirici tokoferol asetat, kolesterol ve bunların bir kombinasyonundan seçilebilir.

30

d) GnRH Analogları

GnRH analogları yapısal olarak GnRH'ye benzer, fakat farklı yollarda in vivo etki eder. Genel olarak, pulsatil salgılamadan sonra, GnRH cinsiyet stereoidlerinin üretimine neden olmak üzere bir biyolojik fonksiyon gerçekleştirir, bununla beraber GnRH analogları vücutta belirli bir süre boyunca cinsiyet stereoidlerinin üretimini yoğun bir şekilde önlemek üzere kullanılır.

Çalışan mekanizmalarına göre, GnRH analogları agonistler ve antagonistler olarak sınıflandırılabilir. Vücuda bir terapötik dozda uygulandığında, bir GnRH agonisti ilk olarak folikül uyarıcı hormonunun (FSH) ve lüteinizan hormonun (LH) biyosentezini ve salgılamasını uyarmak üzere hipofize bezinin GnRH reseptörüne bağlanır. Ancak, GnRH agonisti ile uygulamanın devam etmesi, GnRH reseptörünü baskılamanın yanı sıra gonadotropinin tükenmesi ve FSH ve LH biyosentezinin ve salgılamasının önlenmesi ile sonuçlanır. GnRH'nin biyolojik fonksiyonlarına bağlı olarak, GnRH analogları, prostat kanseri, göğüs kanseri, yumurtalık kanseri, endometriosis, rahim uru, polikistik yumurtalık sendromu, hipertrikoz, erken puberte, gonadotrop hipofiz adenomazı, uyku apnesi sendromu, huzursuz bağırsak sendromu, adet öncesi sendromu, benin prostatik hiperplazi ve kısırlık gibi cinsiyet hormonu ile ilgili hastalıkların tedavisinde uygulanabilir ve bir antikonseptif olarak kullanılabilir.

Mevcut buluşun farmakolojik olarak aktif maddesi olarak GnRH agonisti löprolit, goserelin, triptorelin, nafarelin, buserelin, histrelin, deslorelin, meterelin, gonadorelin ve bunların farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzundan seçilebilir. Tercihen, farmakolojik olarak aktif madde löprolit, goserelin ve bunların farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzundan seçilebilir.

Diğer taraftan, bir GnRH antagonisti GnRH'nin reseptörüne bağlanmasını önlemek üzere hipofiz bezinin bir GnRH reseptörü bakımından GnRH ile rekabet eder, böylece FSH ve LH biyosentezini ve salgılamasını baskılar. Mevcut buluşun farmakolojik olarak aktif bir maddesi olarak GnRH antagonistlerinin örnekleri degarelik, abarelik, ganirelik, setrorelik ve bunların farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Tercihen, farmakolojik olarak aktif madde löprolit, goserelin ve bunların farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzundan seçilebilir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşiminde, sıvı kristallerin formasyonuna uygun a) ve b) bileşenleri arasındaki ağırlık oranı 10:1 ila 1:10 aralığında ve tercihen 5:1 ila 1:5

aralığındadır. a)+b) ile c) ağırlık oranı 100:1 ile 1:1 aralığında ve tercihen 50:1 ile 2:1 aralığındadır. Bu ağırlık oranları dikkate alındığında, bileşenler sıvı kristallerin sürekli salımını etkili bir şekilde garanti eder ve sürekli salım davranışları oranı düzenleyerek kontrol edilebilir. GnRH analogunun sürekli salımını sağlamaya yönelik uygun ağırlık oranı a)+b)+c) ile d) 10,000:1 ile 1:1 ve tercihen 1,000:1 ile 1:1 aralığındadır.

Tercihen, mevcut buluşun farmasötik bileşimi ağırlıkça % 9~90'lık bir miktarda a); ağırlıkça % 9~90'lık bir miktarda b); ağırlıkça 0.1~50'lik bir miktarda c) ve ağırlıkça %0.01~50'lik bir miktarda d) içerir.

10

Farmakolojik olarak aktif maddenin löprolit olduğu bir diğer düzenlemede, farmasötik bileşim ağırlıkça % 9~64'lük bir miktarda a); ağırlıkça % 18~76'lık bir miktarda b); ağırlıkça % 1~36'lık bir miktarda c) ve ağırlıkça % 0.1~50'lik bir miktarda d), löprolit veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir, fakat bunlarla sınırlı değildir.

15

Farmakolojik olarak aktif maddenin goserelin olduğu bir diğer düzenlemede, farmasötik bileşim ağırlıkça % 9~64'lük bir miktarda a); ağırlıkça % 18~76'lık bir miktarda b); ağırlıkça % 1~36'lık bir miktarda c) ve ağırlıkça % 0.1~50'lik bir miktarda d), goserelin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir, fakat bunlarla sınırlı değildir.

20

Farmakolojik olarak aktif maddenin degareliks olduğu bir diğer düzenlemede, farmasötik bileşim ağırlıkça % 9~64'lük bir miktarda a); ağırlıkça % 18~76'lık bir miktarda b); ağırlıkça % 1~36'lık bir miktarda c) ve ağırlıkça % 2~50'lik bir miktarda d), degareliks veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir, fakat bunlarla sınırlı değildir.

25

a) ile d) bileşenlerinin içerik aralıkları dikkate alındığında, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri mükemmel sürekli salım davranışı gösterir.

30

Burada kullanıldığı üzere, "sulu sıvı" ifadesi su ve mukozal solüsyon, göz yaşı, ter, gastrointestinal sıvı, ekstrasvasküler sıvı, ekstraselüler sıvı, interstisyel sıvı ve kan plazması gibi vücut sıvısı içermesi amaçlanır. Dış ortamları sulu sıvılar ile oluşturulan vücut yüzeylerine, bölgelerine veya boşluklarına (örneğin vücudun içine) temas

35

ettiğinde, mevcut buluşun farmasötik bileşimi bir sıvı fazdan yarı katı görünümlü bir sıvı kristal fazına geçişe maruz kalır. Başka bir deyişle, mevcut buluşun farmasötik bileşimi insan vücuduna uygulanmadan önce bir sıvı durum olarak bulunur ve vücut içinde sürekli salım ile bir sıvı kristal fazına geçer.

5

Mevcut buluşun farmasötik bileşiminin oluşturduğu sıvı kristaller, iç ve dış fazlar arasında ayırım olmaksızın, yağ ve suyun talep edilen bir karışımında olduğu lamelar olmayan bir faz yapısına sahiptir. Yağ ve suyun talep edilen düzeni, sıvı ve katı arasında bir ara madde durumu olan bir mezofazın lamelar olmayan faz yapısını

10

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi, farmasötik formülasyonların tasarlanmasında yaygın bir şekilde kullanılan miseller, emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar, lipozomlar ve lipit çift katmanlar gibi lamelar yapılar olan klasik bileşimlerden farklıdır. Bu tür lamelar yapılar iç ve dış fazlar arasında bir düzenin olduğu su içinde yağ (o/w) veya yağ içinde su (w/o) tiptir.

15

Burada kullanıldığı üzere, "sıvı kristalizasyon" ifadesi, sulu sıvıya maruz kaldıktan sonra ön konsantreden lamelar olmayan faz yapısına sahip sıvı kristallerin formasyonuna refere eder.

20

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi oda sıcaklığında a) en az bir sıvı kristal oluşturuç, b) en az bir fosfolipit, c) en az bir sıvı kristal sertleştirici ve d) en az bir GnRH analogdan ve gerektiğinde bir homojenize ediciyi ısıtarak veya kullanarak hazırlanabilir. Homojenize edici bir yüksek basınçlı homojenize edici, ultrasonik homojenize edici, bilyalı homojenize edici vb. olabilir.

25

Yukarıda açıklandığı gibi, mevcut buluşun ön konsantresinin sürekli salımı, sulu sıvı bulunmadığında bir sıvı faz olarak ve sulu sıvı bulunduğunda sıvı kristaller olarak oluşur. Enjeksiyon noktası, kaplama, damlatma, dolgulama, oral uygulama ve püskürtme yöntemlerinden biri seçilerek vücuda uygulanabilen bir farmasötik bileşime döndüğünden, mevcut buluşun ön konsantresi tercihen enjeksiyonlar, merhemler, jeller, losyonlar, kapsüller, tabletler, solüsyonlar, süspansiyonlar, spreyler, inhalanlar, göz damlaları, bantlar, plaster ve basınca duyarlı bantları içeren çeşitli dozaj formlarında formüle edilebilir.

35

Özellikle, bir enjeksiyon uygulaması yapıldığında, mevcut buluşun farmasötik bileşimi farmakolojik olarak aktif maddenin özelliklerine bağlı olarak subkutan veya intramuskular enjeksiyon veya diğer enjeksiyon yöntemlerinden biri yoluyla uygulanabilir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi tercihen enjeksiyonlar, merhemler, jeller, losyonlar, kapsüller, tabletler, solüsyonlar, süspansiyonlar, spreyler, inhalanlar, göz damlaları, bantlar, plaster ve basınca duyarlı bantlardan seçilen formülasyon formunda ve daha çok tercih edildiği üzere enjeksiyonlarda olabilir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi mevcut buluşun ön konsantresine farmakolojik olarak aktif bir madde ekleyerek hazırlanabilir. Gerekli olduğu üzere, ısı veya homojenize edici mevcut buluşun farmasötik bileşiminin hazırlanmasında kullanılabilir, fakat mevcut buluşa bir sınırlayıcı faktör değildir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşiminin dozu, kullanılan farmakolojik olarak aktif maddenin iyi bilinen dozuna bağlı kalır ve hastanın durumu, yaş ve cinsiyet gibi çeşitli faktörlere göre farklılık gösterebilir. Farmakolojik olarak aktif maddenin özelliklerine göre oral veya parenteral olarak uygulanabilir.

Bunun bir diğer açısı uyarınca, mevcut buluş, farmakolojik olarak aktif bir maddenin sürekli salımı yoluyla mevcut buluşun farmasötik bileşimini insan gibi bir memeliye uygulayarak farmasötik etkililiğini korumanın bir yöntemini ve farmakolojik olarak aktif bir maddenin sürekli salımına yönelik farmasötik bileşimin kullanımını açıklar.

Buluşun Yararlı Etkileri

Şimdiye kadar açıklandığı üzere, mevcut buluşun farmasötik bileşimi bir sorbitan doymamış yağlı asit esterine göre, oldukça güvenlidir ve vücut içinde sulu sıvıya maruz kaldıktan sonra kısa sürede sıvı kristallere dönüşür. Dolayısıyla, farmasötik bileşim kolaylıkla uygulanabilir, katı partikül fazlarında klasik sürekli salım formülasyonları ile karşılaştırıldığında acı ve inflamasyon gibi yan etkiler olmadan bir GnRH analogunun mükemmel sürekli salımını gösterir.

Şekillerin Kısa Açıklaması

ŞEKİL 1 sulu sıvıya maruz kaldıktan sonra Örneklerin 2, 6, 9 ve 12'nin bileşimlerinin faz değişim davranışlarını gösterir.

- 5 ŞEKİL 2 sulu sıvıda oluşturulan Örnekler 2 ve 6'nın bileşimlerinin sıvı kristalin yapılarını gösterir.

ŞEKİL 3 Örnek 2 ve Karşılaştırmalı Örnek 1'in bileşimlerinin in vivo ilaç salım davranışlarını gösterir.

10

ŞEKİL 4 Örnek 6 ve Karşılaştırmalı Örnek 2'nin bileşimlerinin in vivo ilaç salım davranışlarını gösterir.

Buluşun Modu

15

Aşağıdaki sınırlayıcı olmayan Örnekler buluşun seçilen düzenlemelerini açıklar.

Mevcut buluşta kullanılan katkı maddeleri ve eksipiyanları Farmakopsinin gereksinimlerini karşılamıştır ve Aldrich, Lipoid, Croda ve Seppic'ten satın alınmıştır.

20

ÖRNEKLER 1 [LA 12] Farmasötik Bileşimlerin Hazırlanması

Sorbitan doymamış yağlı asit esterleri, fosfolipitler, sıvı kristal sertleştiriciler ve farmakolojik olarak aktif maddeler aşağıda Tablo 1'de verilen ağırlık oranlarında eklenmiştir.

25

Örnekler 1 ila 12'de, maddeler 20~75°C'de tutulan bir su banyosunda 0.5~3 saat boyunca 1000~3000 rpm'de bir homojenize edici (PowerGen model 125. Fisher) kullanılarak homojen bir şekilde karıştırılmıştır. Elde edilen lipit solüsyonlar 25°C'de termal dengeye ulaşmak üzere oda sıcaklığında tutulmuştur, ardından farmakolojik olarak aktif maddelerin her biri löprolit asetat, goserelin asetat ve degareliks asetat buna eklenmiştir. Sonra, maddeler farmasötik bileşimleri sıvı bir fazda hazırlamak üzere yaklaşık 5~30 dakika boyunca 1,000~3,000 rpm'de bir homojenize edici kullanılarak homojenize edilmiştir.

35

[TABLO 1]

(Ünite:mg)	Örnek											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Löprolit asetat	3.75	3.75	3.75	3.75	11.25	11.25	22.5	22.5				
Goserelin asetat									3.78	3.78		
Degareliks asetat											80	80
Sorbitan monooleat		32		35		75		150	36		51.0	25
Sorbitan seskioleat	43.4		45.8		68		120			35.0		
Fosfatidil kolin		40		45	95	101.3	156	202.6	40	50		35
Fosfatidil etanolamin	36.6		40.7				10				38.2	
Tokoferol asetat	6	9		15	45	30	65	60	15	10.0	5.8	12
Kolesterol	10	4	13.5		15	11.3	22	22.6	4			4
Ubikinon	4									5		
DMSO		5				15		5	5			
Etanol		10		5		28.1		30				10
Sulu fazdaki form	Sıvı kristal											

[KARŞILAŞTIRMALI ÖRNEKLER 1 VE 2]

- 5 Karşılaştırmalı Örnek 1'in formülasyonunda, farmakolojik olarak aktif bir madde olarak löprolit asetat içeren Leuplin DPS(CJ) 3.75 mg'lık bir miktarda kullanılmıştır.

Karşılaştırmalı Örnek 2 uyarınca, farmakolojik olarak aktif madde olarak löprolit asetat içeren 11.25 mg Leuplin DPS(CJ) kullanılmıştır.

10

[DENEYSEL ÖRNEK 1] Farmasötik Bileşimlerdeki Aktif Maddelerin Farmakolojik İçeriği

Örneklerde hazırlanan farmasötik bileşimlerin farmakolojik olarak aktif maddeleri terapötik olarak etkili bir konsantrasyonda içerip içermediğini incelemek üzere, löprolit asetatin içeriğinin miktarı HPLC ile, aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

- 5 Farmasötik bileşimlerin her biri bir mobil fazda 2.5 mg löprolit asetata karşılık gelen bir miktarda çözündürülmüştür (triethylamin tampon : asetonitril : n-propil alkol = 85 : 9 : 6), ve 10 dakika boyunca 1500 rpm'de santrifüjlenmiştir, ardından test numunesinin süpernatantları 0.2 µm'lik bir filtre ile filtrelenmiştir. Karşılaştırma amacıyla, test numunelerinin ile aynı konsantrasyona sahip standart bir numune bir löprolit asetat standardından hazırlanmıştır. Standart numune ve test numuneleri 20 µL'lik bir enjeksiyon hacminde 1.0~1.5 mL/dakika ila 4.6 × 100 mm, 3 µm paket L1 sütunu veya benzeri bir akış oranında yüklenmiştir ve bir UV spektrometresi kullanılarak 220 nm'de kantitatif bakımdan analiz edilmiştir. Farmasötik bileşimlerdeki löprolit asetatin ortalama içeriği üç ölçümden elde edilmiştir (bakınız Tablo 2).

15

[TABLO 2]

(Ünite: %)	Örnek							
	1	2	3	4	5	6	7	8
İçerik	100.3	101.2	99.8	98.9	102.9	99.4	100.5	99.1

- Tablo 2'de görülebildiği gibi, Örnekler 1 ile 8'de hazırlanan farmasötik bileşimlerin tümü, ideal olarak bir standart içerik içinde (%100) ± %3 miktarlarda löprolit asetat içermiştir.

20

[DENEYSEL ÖRNEK 2] Sulu Sıvıda Sıvı Kristallerin Formasyonu

- Örneklerde hazırlanan farmasötik bileşimlerin sulu sıvıda ideal sıvı kristalleri oluşturup oluşturmadığını doğrulamak üzere bir inceleme yapılmıştır. Bu bakımdan, sıvı fazda olan Örnekler 2, 6, 9 ve 12'nin bileşimleri şırıngalara yüklenmiş ve sonra 2 g PBS (pH 7.4) enjekte edilmiştir. Sonuçlar ŞEKİL 1'de gösterilmiştir.

25

- Örnekler 1 ile 12'de hazırlanan farmasötik bileşimler sulu sıvı olmadığında sıvı fazda bulunur. Sulu sıvıya (PBS) enjekte edildiğinde, sıvı fazdaki farmasötik bileşimler

30

küresel sıvı kristallere dönüşür, farmakolojik olarak aktif madde GnRH analogunun farmasötik bileşimlerin sıvı kristaller formasyonuna hiçbir etkisi yoktur.

[DENEYSEL ÖRNEK 3] Sulu Sıvıda Sıvı Kristallerin Yapısal Determinasyonu

5

Sulu sıvıda oluşan Örnekler 2 ve 6'daki farmasötik bileşimlerin sıvı kristalleri, yapı bakımından bir polarizasyon mikroskobu altında incelenmiştir (Motic, BA 300 Pol) (ŞEKİL 2).

- 10 Örnekler 2 ve 6'daki farmasötik bileşimlerin her biri ile bir kayar cam çok ince bir şekilde kapatılmıştır ve sıvı kristaller oluşturmak üzere bir kase içinde deiyonize suda 4 saat boyunca bırakılmıştır. Hava girmesini önlemek üzere bir kapak camı ile kapatıldıktan sonra, kayar kapaktaki test numunesi bir polarizasyon mikroskobu kullanılarak 200x büyütmede incelenmiştir (Motic, BA 300 Pol). ŞEKİL 2'de görülebildiği gibi, Örnekler 2 ve 6'nın farmasötik bileşimleri mükemmel sürekli salım amacıyla tipik
- 15 hekzagonal kristal yapılara sahip sıvı kristallere dönüştürülmüştür.

- DeneySEL Örnekler 1 ila 3'ün sonuçlarından bir hesap alındığında, büyük moleküler ağırlıklara ve nispeten yüksek hidrofobisiteye sahip farmakolojik olarak aktif maddeler
- 20 içerdğinde bile sulu sıvı bulunduğunda mevcut buluşun farmasötik bileşimleri fizyokimyasal olarak stabil, ideal sıvı kristalleri oluşturabilir.

[DENEYSEL ÖRNEK 4] Farmasötik Bileşimlerin In Vivo PK Profili

- 25 Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinden ilaç salım davranışları in vivo olarak aşağıdaki testte incelenmiştir.

- Tek kullanımlık bir şırınga kullanarak, Örnekler 2 ve 6'daki farmasötik bileşimlerin her biri bir 12.5 mg/kg'lık bir löprolit asetat dozunda (insanlarda 28 günlük bir doz eşit) 9
- 30 haftalık, ortalama 300 g vücut ağırlığına sahip 6 SD sıçanının (erkek) sırtına subkutan olarak enjekte edilmiştir. PLGA mikropartikül formülasyonlarının PK profilleri ile karşılaştırma amacıyla, Karşılaştırmalı Örnekler 1 ve 2'deki farmasötik bileşimler 12.5 mg/kg'lık bir löprolit asetat dozunda (insanlarda 28 günlük bir doz eşit) 9 haftalık, ortalama 300 g vücut ağırlığına sahip 6 SD sıçanının (erkek) sırtına subkutan olarak
- 35 enjekte edilmiştir.

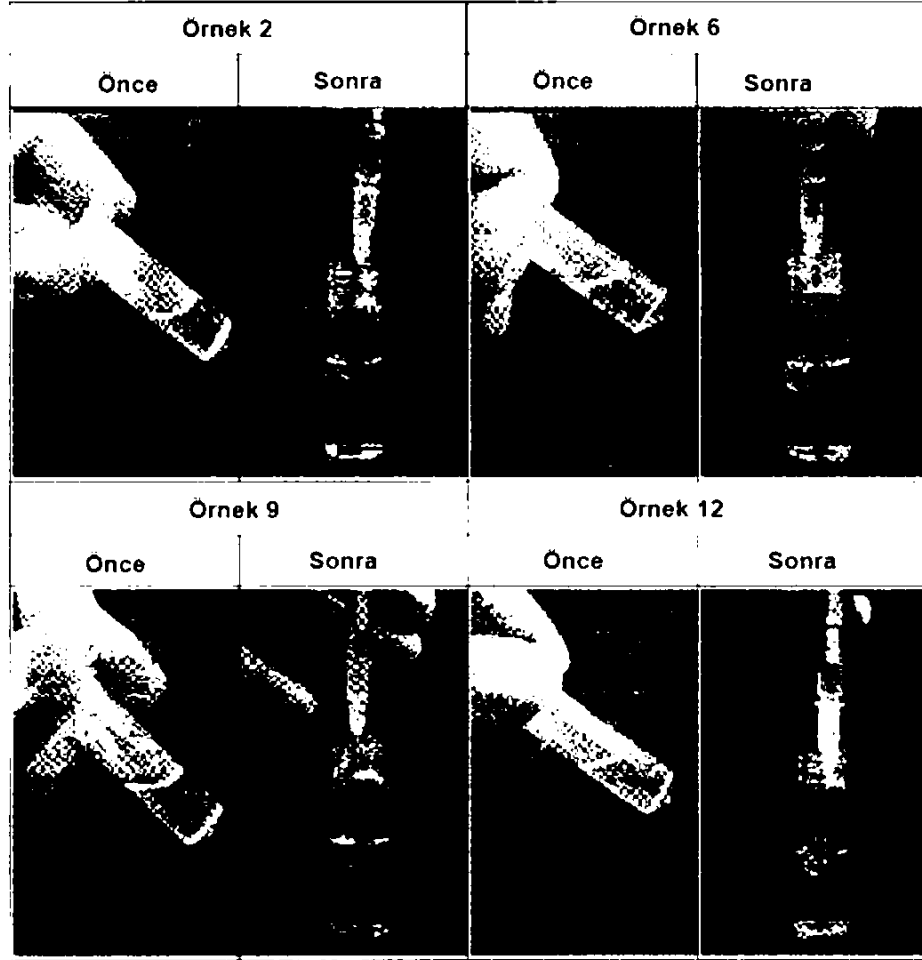
SD sıçanlarından alınan plazma numunelerindeki löprolid asetat konsantrasyonları PK profillerini (farmakokinetik profilleri) çizmek üzere LC-MS/MS (sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi) kullanılarak 28 gün boyunca izlenmiştir. 6 SD sıçanından alınan löprolit asetat konsantrasyonunun ortalaması her biri ŞEKİL 3 ve 4'teki grafikte belirtilmiştir ve son fazda sıçan plazmasının ilaç konsantrasyonundaki bir farkı incelemek amacıyla ŞEKİL 3 ve 4'ün her biri alt grafikteki hesaplanan logaritma değerleri olarak ifade edilir.

Karşılaştırmalı Örnek 1 ve Örnek 2'deki farmasötik bileşimlerin SD sıçanlarındaki PK profilleri ŞEKİL 3'te gösterilir. Örnek 2'ye ilişkin bir kontrol (referans ilacı) olarak, Karşılaştırmalı Örnek 1'de, löprolit asetatın 1 aylık formülasyonu olarak yaygın bir şekilde kullanılan 3.75 mg'lık Leuplin DPS(CJ) kullanılmıştır. Karşılaştırmalı Örnek 1'deki kontrol (referans ilacı) ile karşılaştırıldığında, Örnek 2'nin farmasötik bileşimi ideal pK davranışı ve mükemmel sürekli salım göstermiştir. Örnek 2'deki farmasötik bileşimde, 155 ng/mL'lik Karşılaştırmalı Örnek 1 ile karşılaştırıldığında yaklaşık yarı yarıya azalmış değer olan 81 ng/mL ilk patlama konsantrasyonu bulunuyordu, böylece PLGA mikropartikül formülasyonlarında tipik bir sorun olan, bir ilk patlama konsantrasyonunda mükemmel bir ilerleme elde edilmiştir. Uygulamadan 5 gün sonra PK davranışında düzensiz hale gelen Karşılaştırmalı Örnek 1'in bileşiminin aksine, Örnek 2'nin farmasötik bileşimi çok stabil etkili löprolit asetat plazma konsantrasyonunu korumuştur.

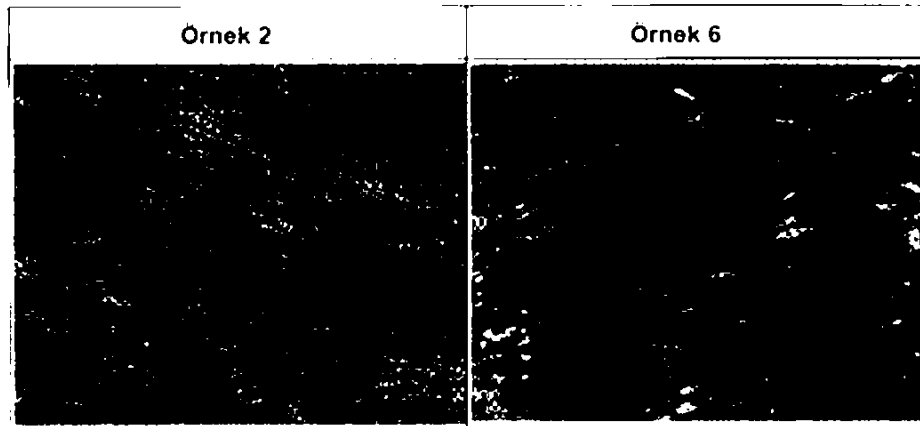
ŞEKİL 4 Karşılaştırmalı Örnek 2 ve Örnek 6'nın farmasötik bileşimlerinin SD sıçanlarındaki PK profillerini gösterir. Örnek 6'ya ilişkin bir kontrol (referans ilacı) olarak, Karşılaştırmalı Örnek 2'de, löprolit asetatın 3 aylık formülasyonu olarak yaygın bir şekilde kullanılan 11.25 mg'lık Leuplin DPS(CJ) kullanılmıştır. Karşılaştırmalı Örnek 2'deki kontrol (referans ilacı) ile karşılaştırıldığında, Örnek 6'nın farmasötik bileşimi sürekli salım formülasyonları açısından gerekli ideal pK davranışı ve özellikle uzun vadede mükemmel sürekli salım göstermiştir. Karşılaştırmalı Örnek 2'deki bileşim Karşılaştırmalı Örnek 1'inkine göre yaklaşık üç katı kadar yüksek bir ilk patlama göstermiştir, bunun aralarındaki ilaç içeriği farkından kaynaklandığına inanılır. Örnek 6'daki farmasötik bileşimin Örnek 2'deki ilaç içeriğinden 3 katı daha yüksek olmasına rağmen, Karşılaştırmalı Örnek 2'deki bileşimin aksine, ilk patlama konsantrasyonunda hiçbir hızlı artış gözlenmemiştir. İlk patlama konsantrasyonu, Karşılaştırmalı Örnek 2'nin bileşimindeki ilk fazda ölçülen 484 ng/ml'den yaklaşık 4 kez daha az olan 114

ng/ml olarak ölçülmüştür. Bunun yanı sıra, Karşılaştırmalı Örnek 2'deki bileşim uygulamadan 10 gün sonra kan löprolit asetat düzeyleri içermiştir, bu düzensiz bir PK profili çizen, Karşılaştırmalı Örnek 1'in bileşiminin orta ila geç fazı ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük düzeydi. Diğer taraftan, Örnek 6'nın farmasötik bileşimi Örnek 5 2'nin orta ila geç fazındakine benzer bir kan löprolit asetat düzeyi eğrisi sağlamıştır, mevcut buluşun farmasötik bileşimi, ilaç içeriğinde 3 katı artışa rağmen, mükemmel uzun vadeli sürekli salımı korumuştur.

[Şekil 1]



[Şekil 2]



[Şekil 3]

