

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.08.2002**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)

(21) Číslo dokumentu:

2002-2860

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 61 K 47/14
A 61 K 47/34

- (71) Přihlašovatel:
PLIVA-LACHEMA A. S., Brno, CZ
- (72) Původce:
Dittrich Milan RNDr. CSc., Hradec Králové, CZ
Sova Petr Mgr., Hradec Králové, CZ
- (74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000

- (54) Název přihlášky vynálezu:
**Biodegradabilní kompozice s prolongovaným
uvolňováním biologicky aktivní látky a způsob
její výroby**

- (57) Anotace:
Řešení se týká biodegradabilní kompozice s prolongovaným uvolňováním biologicky aktivní látky, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jednu biologicky účinnou látku a nosič, tvořený biodegradabilním oligoesterem, majícím číselně střední relativní molekulovou hmotnost M_n 650 až 7 500, hmotnostně střední relativní molekulovou hmotnost M_w 800 až 10 000 a teplotu skelného přechodu T_g -35 až 45 °C a získaným polykondenzační reakcí polyhydričkého alkoholu obsahujícího alespoň 3 hydroxyskupiny s alespoň jednou alifatickou alfa-hydroxykyselinou v molárním poměru polyhydričkého alkoholu k alifatickým alfa-hydroxykyselinám rovném 0,5:99,5 až 12:88, přičemž centrální molekulou biodegradabilního oligoesteru je polyhydričský alkohol, na jehož hydroxyskupiny jsou esterovou vazbou navázány řetězce vytvořené z několika molekul alespoň jedné alifatické alfa-hydroxykyseliny.

CZ 2002 - 2860 A3

180161/KB

Biodegradabilní kompozice s prolongovaným uvolňováním biologicky aktivní látky a způsob její výroby

Oblast techniky

Vynález se týká biodegradabilní kompozice s prolongovaným uvolňováním biologicky aktivní látky a způsobu její výroby.

Dosavadní stav techniky

Vysokomolekulární sloučeniny na bázi polymerů a kopolymerů kyseliny glykolové a kyseliny mléčné, které mají lineární konstituci řetězce, jsou od šedesátých let minulého století využívány pro výrobu chirurgických šicích materiálů a ortopedických spojovacích pomůcek [Middleton, J.C., Tipton, A.J., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, Biomaterials 21 (2000) 2335-2346]. Kopolymery kyseliny DL-mléčné s kyselinou glykolovou s vyšším podílem kyseliny mléčné nebo v ekvimolárním poměru obou kyselin, jsou hojně studovány a komerčně využívány při formulaci biodegradabilních implantabilních léků částicového typu [Arshady, R.(ed): Microspheres, Microcapsules & Liposomes (1.ed.) 2 vol.1291 pp. Citus, London 1999] nebo kusového typu [Rothen-Weinhold, A. et al., Injection-molding versus extrusion as manufacturing technique for the preparation of biodegradable implants, Eur.J.Pharm.Biopharm.48 (1999) 113-121]. Ve většině případů se jedná o implantáty nebo mikročástice obsahující peptidy s gonadotropním působením. Jsou publikovány informace o výhodných profilech uvolňování bromokriptinu mesilátu z mikročásticových systémů typu mikrosfér připravených z vysokomolekulárních kopolymerů glukózy s kyselinou mléčnou syntetizovaných polymerací za otevření kruhu [Kissel, T. et

al., Parenteral depot-systems on the basis of biodegradable polyesters, J.Contr.Rel. 16(1991) 27-42] .

V řadě patentů firmy Atrix se využívá principu aplikace roztoku biokompatibilního polymeru jako minoritní složky směsi v biokompatibilním rozpouštědle mísitelném s vodou jako výrazně majoritní složky. Po aplikaci roztoku injekční jehlou dochází k rychlému rozdělování rozpouštědla do okolní svalové nebo jiné měkké tkáně a ke vzniku implantátu in situ [Dunn, R.L. et al., Biodegradable in-situ forming implants and methods of producing the same, US-Patent 4,938,763; Shively, M.L. et al., Physico-chemical characterization of a 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 a guided tissue regeneration barrier membrane formed from a liquid polymer material, J.Biomed.Mater.Res.42(1998) 303-311] . Tento aplikační způsob našel praktické uplatnění ve farmakoterapii (Yewey, G. et al., Liquid delivery compositions, PCTWO95/27481). Obdobný princip tvorby implantátů in situ byl využit za použití glykofurolu jako ve vodném prostředí mísitelného rozpouštědla kopolymerů kyseliny mléčné a kyseliny glykolové [Eliaz, R.E., Kost, J., Characterization of a polymeric PLGA-injectable implant delivery system for the controlled release of proteins, J.Biomed.Mater.Res.50 (2000)388-396] . Je popsána podkožní aplikace gelu injekční jehlou s následnou fotopolymerací aplikovaných reaktantů a síťováním polymerních řetězců [Elisseeff, J. et al., Transdermal photopolymerization for minimally invasive implantation, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 96(1999)3104-3107] . Jsou patentovány proteinové kompozice aplikovatelné injekcí založené na fázových změnách kolagenu ve vodném roztoku při teplotách pod 45 °C (Jones, R.E., Li, M.T., Novel collagen formulations, PCTWO96/33696).

Polyestery s větvenými řetězci mají ve srovnání s polymery s lineární konstitucí vyšší hustotu náhodného klubka. S tím souvisí jeho menší objem a nižší viskozita tavenin a roztoků [Colby, R.H. et al., 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]. Uvedené vlastnosti jsou výhodné pro zpracování nosičů. Je možno je s výhodou syntetizovat za otevření kruhu [Kim, S.H. et al., Preparation of star-shaped polylactide with pentaerythritol and stannous octoate, *Macromol.Chem.*194(1993)3229-3236]. Polykondenzací polykarboxylových kyselin nebo polykarboxylových hydroxykyselin s kyselinou glykolovou byly připraveny mírně síťované oligoestery nerozpustné ve vodě a rozpustné v dimethylformamidu [Wada, R., Hyon, S.H., Ikada, Y., New biodegradable oligoesters for pharmaceutical application, *J.Biomater.Sci.Polymer Edn.*7(1996)715-725]. Větvením struktur je možno docílit vhodnější průběh degradace, bobtnání a eroze, což se může příznivě projevit na kontinuitě kinetiky uvolňování aktivních látek nízkomolekulárního i vysokomolekulárního typu [Breitenbach, A., Li, Y.X., Kissel, T., Branched biodegradable polyesters for parenteral drug delivery systems, *J.Contr.Rel.*64(2000)168-178]. Je patentována syntéza hvězdicovitého blokového kopolymeru polyolů kaprolaktonu s polylaktidem. Nekrystalický produkt z nízkou teplotou skelného přechodu je určen pro výrobu obalů a pro jiné aplikace (Ford, T.M., Easily degradable star-block copolymers, US Patent 5,399,666). Kompozice matic založených na polyesterových větvených nosičích připravených velmi pomalou polykondenzací kyseliny citronové s propylenglykolem se vyznačují kontinuálním uvolňováním biologicky aktivních látek (Lindahl, A., Hagslatt, H., Bryland, R., Biologically active

composition, PCTWO99/58108). Syntéza kopolymerací za otevření kruhu laktidů a multifunkčních alkoholů nebo cukrů vedla ke vzniku vysokomolekulárních hvězdicových kopolymerů vhodných pro přípravu biokompatibilních pěn (Spinu, M., Ford, T.M., Degradable foam materials, US Patent 5,210,108).

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je biodegradabilní kompozice s prolongovaným uvolňováním biologicky aktivní látky, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jednu biologicky účinnou látku a nosič, tvořený biodegradabilním oligoesterem, majícím číselně střední relativní molekulovou hmotnost M_n 650 až 7 500, hmotnostně střední relativní molekulovou hmotnost M_w 800 až 10 000 a teplotu skelného přechodu T_g -35 až 45 °C a získaným polykondenzační reakcí polyhydričkého alkoholu obsahujícího alespoň 3 hydroxyskupiny s alespoň jednou alifatickou alfa-hydroxykyselinou v molárním poměru polyhydričkého alkoholu k alifatickým alfa-hydroxykyselinám rovném 0,5:99,5 až 12,0:88,0, přičemž centrální molekulou biodegradabilního oligoesteru je polyhydričský alkohol, na jehož hydroxyskupiny jsou esterovou vazbou navázány řetězce vytvořené z několika molekul alespoň jedné alifatické alfa-hydroxykyseliny.

Kompozice podle vynálezu jako biologicky aktivní látku výhodně obsahuje protinádorově účinnou látku, antimikrobiálně účinnou látku, hormonálně účinnou látku, imunostimulační látku, imunosupresivní látku, diagnosticky využitelnou látku, potravinový doplněk nebo/a kosmeticky využitelnou látku, přičemž hmotnostní poměr biologicky aktivní látky k nosiči je roven 1:1 až 1:100000. Kompozice podle vynálezu má výhodně formu homogenního jednofázového roztoku, micelární koloidní soustavy, jednofázového nebo

dvoufázového gelu, suspenze, pasty nebo emulze. Kompozice podle vynálezu výhodně dále obsahuje alespoň jeden kapalným biokompatibilní plastifikátor, výhodněji rozpustný v nosiči a omezeně rozpustný ve vodě nebo nerozpustný ve vodě, přičemž hmotnostní poměr alespoň jednoho biokompatibilního plastifikátoru k biodegradabilnímu oligoesteru je roven 1:20 až 9:10. Kompozice podle vynálezu výhodně dále obsahuje alespoň jednu látku modifikující kinetiku uvolňování biologicky aktivní látky. Kompozice podle vynálezu výhodně dále obsahuje alespoň jeden stabilizátor biologicky aktivní látky nebo nosiče. Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby výše definované kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se biologicky aktivní látka, nosič a případně kapalným biokompatibilní plastifikátor, látka modifikující kinetiku uvolňování biologicky aktivní látky a stabilizátor biologicky aktivní látky nebo nosiče zahřejí na teplotu 35 až 75 °C a smísí.

Vynález se vztahuje ke složení kompozic upravených do lékové formy implantátu. Kompozice se skládají ze dvou složek, z nosiče a z látky s biologickou aktivitou. Nosič je oligoesterového typu vyznačujícího se větvenou strukturou molekuly tvořenou centrální molekulou polyhydričkého alkoholu se třemi a více hydroxylovými skupinami a na těchto hydroxylových skupinách jsou navázány oligoesterové větve tvořené řetězci alifatických alfa-hydroxykyselin jako je například kyselina mléčná, kyselina glykolová, kyselina hydroxymásečná, kyselina hydroxyvalerová, kyselina hydroxykapronová a případně další homology alfa-hydroxykyselin. Systémy mají plastické viskozitní chování, v polydisperzní směsi oligoesterového nosiče mají jeho frakce s nejnižší molekulovou hmotností funkci plastifikátoru zlepšujícího zpracovatelnost a umožňujícího aplikaci. Plastické chování oligoesterových biodegradabilních nosičů může být s výhodou zvýrazněno dalšími aditivami, jako jsou kapalným biokompatibilní plastifikátory. Jako fakultativní aditiva mohou být přidány

také modifikátory uvolňování biologicky aktivních látek nebo stabilizátory. Soustavy se s výhodou aplikují přímo do cílové tkáně injekční stříkačkou s jehlou nebo jiným vhodným zařízením. Před aplikací je výhodné teplotu plastických systémů zvýšit zahřátím. Malý stupeň zbobtnání oligoesterového nosiče a jeho povrchová eroze jsou předpokladem pro překvapivě kontinuální a prolongované uvolňování biologicky aktivních látek s možným důsledkem ve zvýšení biologické aktivity.

Vynález zahrnuje složení farmaceutického biodegradabilního přípravku z oligoesterového nosiče ve směsi s biologicky aktivní látkou se specifickými vlastnostmi z hlediska prolongace uvolňování biologicky aktivní látky. Přípravek ve složení podle vynálezu je určený k parenterální aplikaci a vede ke zvýšení účinku biologicky aktivních látek. Směs látek tvořících lékovou formu implantovatelnou přímo do cílové tkáně se skládá z biodegradabilního nosiče, biologicky aktivní látky nebo několika těchto látek a případně s výhodou kapalného biokompatibilního plastifikátoru, případně také ještě dalších látek, jako například modifikátorů kinetiky uvolňování biologicky aktivních látek nebo fyzikálních stabilizátorů celkové struktury a textury soustavy, případně chemických stabilizátorů jednotlivých složek přípravku podle vynálezu.

Biodegradabilní nosič je nízkomolekulárním oligoesterem s vysoce větveným řetězcem syntetizovaným polykondenzační reakcí. Multifunkční větvicí složkou je polyhydričský alkohol nebo cukr se třemi a více hydroxyly, jako je glycerol, pentaerytritol, inositol, xylitol, mannitol, sorbitol, erytróza, threóza, arabinóza, ribóza, gulóza, idóza, altróza, alóza, talóza, sorbóza, mannóza, glukóza, fruktóza, galaktóza, sacharóza, laktóza. Na molekulu polyhydričského alkoholu jsou esterovými vazbami navázány řetězce alfa-hydroxykyselin, jako je kyselina L-mléčná,

kyselina DL-mléčná, kyselina glykolová, kyselina alfa-hydroxymáselná, kyselina alfa-hydroxyvalerová, kyselina alfa-hydroxykapronová. Oligoester má tedy hvězdicovou strukturu s centrální molekulou polyhydričkého alkoholu, který má při polykondenzační reakci funkci větvící složky. Z této molekuly vychází různě dlouhé řetězce, jejichž maximální počet je dán celkovým počtem hydroxylových skupin polyhydričkého alkoholu nebo cukru.

Nosič se syntetizuje polykondenzační reakcí polyhydričkého alkoholu nebo cukru a alfa-hydroxykyseliny nebo směsi několika alfa-hydroxykyselin v molárním poměru alkoholu a alfa-hydroxykyseliny 0,5:99,5 až 12:88. Zvyšování podílu polyhydričkého alkoholu v reakční směsi vede k vyššímu stupni větvení a k limitovanému růstu řetězce. Reakce probíhá při teplotě 120 až 220 °C. Její rychlost a maximálně dosažitelný stupeň konverze vyjádřený parametrem číselně střední molekulová hmotnost M_n se zvyšuje se snižováním tlaku. Přítomnost katalyzátoru, jako je například kyselý katex, kyselina fosforečná nebo kyselina toluensulfonová, zvýší rychlost reakce a také maximálně dosažitelný stupeň konverze. Hodnota M_n těchto velikostně polydisperzních materiálů je rovna 650 až 7500 a jejich hodnota M_w je rovna 800 až 10000, měřeno metodou GPC s kalibrací na lineární molekuly polystyrenu jako standardy. Stupeň polydisperzity M_w/M_n se pohybuje od 1,2 do 12,0, obvykle se pohybuje kolem hodnoty 2,0. Nízemolekulární frakce oligoesterového nosiče má v kompozicích podle vynálezu funkci plastifikátoru snižujícího teplotu skelného přechodu a také jeho viskozitu a tedy zpracovatelnost a možnost aplikace. Produkty polykondenzační reakce je možno použít bez přečistění nebo je možno přečistit je srážením z roztoků v rozpouštědlech s relativní permitivitou ϵ_r od 4,0 do 32,0 po přidání určitého množství vody a následným sušením koacervátu nebo precipitátu. Výhodné je produkty reakce nepřečistovat a tak zachovat jejich plastifikovaný charakter.

Oligoesterové nosiče získané polykondenzační reakcí jsou bezbarvé, žluté nebo hnědé semikrystalické nebo amorfni materiály s hodnotami teploty skelného přechodu T_g od $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Při různé reaktivitě a stérické přístupnosti hydroxyskupin pro esterifikační reakci s karboxylem se mohou na těchto hydroxyskupinách vytvořit různě dlouhé konformačně flexibilní oligoesterové řetězce. Potom se tato struktura vyznačuje také překvapivě silnou povrchovou aktivitou. Statistické klubko takto větvených molekul má vyšší densitu a menší rozměr. Důsledkem je ve srovnání s lineárními oligoestery nižší viskozita jejich tavenin a stejně jejich koncentrovaných roztoků. Taveniny větvených oligoesterových a polyesterových nosičů s výše popsanou strukturou se jako biomateriály ve funkci nosičů léčiv lépe zpracovávají než oligoestery s konstitucí lineárních řetězců. Jejich další výhodou v tomto aspektu je snadnější aplikovatelnost v kompozicích lékových soustav. Při dosažení dostatečně nízké viskozity je možno plastické soustavy tvořené nosiči tohoto typu aplikovat přímo do měkkých tkání injekční jehlou nebo analogickým vhodným zařízením. Takto se v těle vytvoří ohraničený tvarově nepravidelný bolus, který vyhovuje obecně známým a uznávaným definicím medikovaného implantátu.

Další prokázanou výhodou oligoesterů tohoto větveného typu je jejich malé bobtnání. Bylo zjištěno překvapivě nízké bobtnání u nosičů s vysokým stupněm větvení a velmi malou molekulovou hmotností. Hydrolytická degradace nosičů s větvenými řetězci má specifický průběh s výraznými aspekty heterogenního typu. Probíhá mechanismem postupného zmenšování tělesa. Na rozdíl od typické heterogenní eroze z povrchu hydrofobního materiálu probíhá eroze oligoesterových tělísek mechanismem difuze a eluce nízkomolekulárních ve vodě rozpustných degradačních produktů do okolního biologického hydrofilního prostředí. Těleso z nosičů tohoto typu se ve vodném prostředí nebo prostředí organismu postupně zmenšuje až úplně a beze

zbytku zmizí. Oligoestery s lineárními řetězci, jako je běžně komerčně dostupný kopolymer kyseliny mléčné s kyselinou glykolovou, degradují v celém objemu tělesa, tj. homogenně. Tento zcela odlišný mechanismus je dán silným bobtnáním tělesa s kontinuální degradací v celém jeho objemu, následným rozpadem tělesa na fragmenty a postupným rozpuštěním a zánikem těchto fragmentů. K hydrolýze esterových vazeb dochází u polyesterů s lineárními řetězci náhodným způsobem, nebylo prokázáno místo v lineárním řetězci s přednostním štěpením řetězce. Větvené struktury využití v tomto vynálezu nebyly z tohoto aspektu studovány.

Malý stupeň bobtnání a výše popsaný heterogenní charakter degradace větvených nosičů vytvářejí podmínky pro kontinuální dlouhodobé uvolňování biologicky aktivních látek do okolní cílové tkáně. Biodegradabilní materiály typu větvených hvězdicovitých oligoesterů jsou prokazatelně jako nosiče biologicky aktivních látek biokompatibilní. Rozkládají se hydrolyticky vodou přítomnou v okolním biologickém prostředí na netoxické sloučeniny snadno rozpustné ve vodě, které se eliminují nebo metabolizují.

Mezi látky s protinádorovou aktivitou vhodné pro využití v tomto vynálezu patří léčiva ze skupiny analogů kyseliny listové, jako je metotrexát atd., pyrimidinových analogů, jako je 5-fluoruracil atd., ze skupiny alkylačních látek, jako je cisplatina a její deriváty, komplexy platiny v oxidačním stupni IV, ze skupiny derivátů močoviny, jako je karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) atd., ze skupiny antibiotik s interkalačním mechanismem účinku, jako jsou antibiotika ze skupiny antracyklinových antibiotik, jako je doxorubicin, idarubicin atd., deriváty antracenu a antrapyrazoly jako mitoxantron, oracin atd., ze skupiny inhibitorů mitózy jako vinca alkaloidy, a také taxany jako paclitaxel, docetaxel, ze skupiny inhibitorů topoizomeráz jako topotekan, kaptotecin atd., etopozid, tenipozid atd., přičemž dobře uplatnitelné jsou také látky ze skupiny

hormonů jako analoga gonadoliberinu, goserelin, leuprolin atd., ze skupiny inhibitorů CDK (cyklin dependentních kináz), zejména trisubstituovaných a tetrasubstituovaných.

Součástí kompozic mohou být také látky ovlivňující imunitu, jako je například cyklosporin, muramyl-dipeptid, muramyl-tripeptid, tetanus toxoid, diphtheria toxoid, interferony, interleukiny, cytokiny, enterotoxiny, virové a bakteriální antigeny, vakcíny, imunogenní adjuvans pro vakcinaci.

Z látek, které patří mezi antimikrobiální, jsou zvláště vhodná pro kompozice podle vynálezu antibiotika tetracyklinová, jako je tetracyklin a doxycyklin, antibiotika aminoglykosidová, jako je streptomycin, neomycin, kanamycin a gentamycin, antibiotika makrolidová, jako je například erytromycin, oleandomycin, spiramycin, antibiotika odvozená od penicilinu, jako je oxacilin, amoxycilin a ampicilin, antibiotika cefalosporinová, jako je cefalotin, cefazilin, cefoxitin, antibiotika ansamycinová, jako je rifampicin, dále linkomycin, klindamycin, spektinomycin, vankomycin a další antibiotika, jako jsou například antibiotika polypeptidového typu, skupina cykloserinu, skupina chloramfenikolu. Z chemoterapeutik je pro formulaci kompozic podle vynálezu vhodná skupina sulfonamidů, nitrofuránů, chemoterapeutik typu kyseliny nalidixové, ornidazol, z antimalarik např. chlorochin, mepakrin, trimethoprim, z antituberkulotik např. isoniazid nebo rifampicin. Z dalších chemoterapeutik jsou pro formulace podle vynálezu zvláště vhodné fluorochinolony, jako je ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, fleroxacin a další. Z látek, které mají antimikrobiální účinky, je možné také s výhodou využít biguanidové sloučeniny, jako je chlorhexidin a jeho soli, jako diglukonát, diacetát, dichlorid, polyhexamethylenbiguanid a další. Vhodné jsou kvartérní amonné soli ("quats"), jako cetrimid, benzyldodecinium

chlorid, benzalkonium chlorid, alkyipyridinium chlorid a alkyimidazolium chlorid. Z fenolických látek je možno podle vynálezu využít např. kyselinu salicylovou a její estery, triclosan, thymol, eugenol. Ze sloučenin těžkých kovů s oligodynamickým účinkem jsou to sloučeniny stříbra, rtuti, cínu, mědi a zinku.

Do kompozice podle vynálezu je možno také s výhodou začlenit enzymy, jako je galaktosidáza, lysozym a inhibitory enzymů, jako vaproinin nebo orlistat.

Z látek působících jako hormony je možno využít jako složky kompozic podle vynálezu látky se steroidním skeletem. Z estrogenů je to např. estradiol a jeho estery, ethinylestradiol, diethylstibestrol, z androgenů substitučních např. testosteron a jeho estery, methyltestosteron, z androgenů methandienon, methandiol, fluoxymestron, nortestosteronfenylpropionát, z antiandrogenů je to například cyproteron-acetát, z gestagenů to je např. northisteron a jeho estery, ethinodiolacetát, norgestrel, hydroxyprogesteronkapronát, medroxyprogesteronacetát. Do kompozic podle vynálezu je možno využít také látky typu peptidů, bílkovin a glykoproteinů s hormonálními účinky. Je možné také využít jejich analoga působící jako agonisté nebo antagonisté přirozených hormonů. Mezi látky takto působící patří mj. leuprolid-acetát, orntid-acetát, desorelin, triptorelin, goserelin, FSH, kalcitonin, somatotropiny, somatostatin, vapreotid, růstové hormony včetně rekombinantních (BMP, EGF).

Mezi látky protizánětlivé nesteroidní vhodné pro kompozice daného typu patří např. deriváty indolu, jako indomethacin, deriváty kyselin arylalkanových, jako ibuprofen, deriváty kyseliny fenyloctové, jako diklofenak. Je možno také s výhodou využít látky protizánětlivé steroidní.

Další fakultativní složkou soustav podle vynálezu, s výhodou využitelnou pro snadnější aplikaci implantabilních směsí, je kapalný plastifikátor. Pro směsi zahrnuté v tomto vynálezu jsou zvláště vhodné kapalné plastifikátory molekulárně mísitelné s nosičem, jako jsou triestery kyseliny citronové, jako triethylcitrát, tributylcitrát, trihexylcitrát a jejich směsi, mono- a diestery kyseliny citronové a vinné, estery kyseliny mléčné, jako ethyllaktát, butyllaktát, oktyllaktát, dodecyllaktát, tetradecyllaktát, hexadecyllaktát a jejich směsi, estery glycerolu, jako triacetin, tributyrin, trikaprylin, dále alkylestery kyseliny benzoové, jako C_{10-13} - nebo C_{12-15} -alkylester, dále také dibutyladipát, dioktylcyklohexan, oktyldekanoát, cetylstearyloktanoát a podobně. Plastifikátory a směsi výše uvedených a dalších plastifikátorů se vyznačují molekulární mísitelností s oligoesterovými nosiči, avšak omezenou nebo velmi omezenou mísitelností s vodou, mohou být také s vodou prakticky nemísitelné. Používají se jako minoritní složky ternárních směsí nosiče, aktivních látek a případně dalších složek v rozmezí koncentrace od 5 do 45 % hmotnosti. Kapalné plastifikátory jako příměs do soustav podle vynálezu se mohou použít jednotlivě nebo jako jejich směs.

Jako další složky zlepšující vlastnosti v tomto vynálezu prezentovaných biodegradabilních a biokompatibilních směsí tvořících implantáty mohou být modifikátory uvolňování biologicky aktivních látek. Tyto adjuvantní látky mohou působit především v interakci s oligoesterovým nosičem mechanismem hydrofilizace směsi. Mohou být použity anorganické a organické soli, cukry, močovina, tenzidy. Jako látky ovlivňující degradaci nosiče změnou pH v soustavách se mohou použít různé kyseliny, aminokyseliny, aminy, soli, oxidy a hydroxidy. Biokompatibilní a biodegradabilní adjuvancia mohou ve směsích uvedených v tomto vynálezu ovlivňovat kinetiku a rozsah bobtnání i rychlost degradace nosičů. Jako

stabilizátory léčiv se mohou uplatnit různé látky používané jako kryoprotektika, dále hydrofilní koloidy, konzervační látky, látky s antimikrobiálním účinkem, antioxidační látky, sekvestranty, osmotická agens a podobně.

Biodegradabilní implantáty podle tohoto vynálezu se připravují smísením navážených složek, tj. oligoesterového biodegradabilního nosiče, biologicky aktivní látky a případně dalších složek, jako plastifikátorů, modifikátorů uvolňování léčiva nebo stabilizátorů. Směs se zahřeje na teplotu od 35 do 95 °C, výhodně na teplotu 40 až 75 °C a ještě výhodněji na teplotu 45 až 60 °C. Potom se promísí ve vhodném zařízení. Tato vysoce viskózní plastická směs se může plnit do vhodné hermeticky uzavřené nádoby nebo do válce injekční stříkačky. V dobře uzavřené nádobě nebo v injekční stříkačce vhodné konstrukce z vhodného materiálu a s vhodným uzávěrem a umístěné v obalu chránícím před vzdušnou vlhkostí a světlem je možno směsi skladovat.

Aplikaci plastických kompozic ve složení podle vynálezu, tj. biodegradabilního nosiče, biologicky aktivní látky a eventuálně plastifikátoru, modifikátoru uvolňování nebo stabilizátoru, je možno provádět injekční stříkačkou s hadičkou, trokarovou jehlou nebo injekční jehlou vhodné velikosti. U viskóznějších směsí s vyššími hodnotami teploty skelného přechodu T_g nebo vyšší koncentrací léčiva je možno směs před aplikací zahřát. Při aplikaci kompozice podle vynálezu do nádoru je možno využít faktu, citovaného v odborné literatuře z fyziologie, o teplotní hranici kontaktní snášenlivosti. U člověka je tato limitní hodnota 52 °C.

Výhodou implantátu podle vynálezu je dosažení lepší snesitelnosti aplikace pro pacienta. Pacient je méně zatěžován psychicky a fyzicky po aplikaci systémů složení podle tohoto vynálezu s několikadenním, několikátýdenním nebo několikaměsíčním uvolňováním a působením aktivní látky než často opakovanou aplikací biologicky aktivních látek v

klasické lékové formě jako je injekční roztok nebo případně suspenze pro injekce. Doba uvolňování biologicky aktivních látek ze systému složení uvedených ve vynálezu je od několika dní do několika měsíců. Je možno ji řídit typem nosiče, druhem stavebních jednotek z reagujících monomerů, molekulovou hmotností biodegradabilního nosiče a stupněm větvení jeho molekuly. Dalším faktorem prolongace uvolňování aktivních látek jsou fyzikálně chemické vlastnosti léčiva a jeho koncentrace v implantátu. Autoři zjistili, že plastifikátory uvedené v tomto vynálezu mají překvapivě malý vliv na kinetiku uvolňování mnoha biologicky aktivních látek při značném snížení viskozity implantabilních kompozic. Uvolňování je možno kontrolovat modifikátory, tj. aditivy zasahujícími do osmotických, aciditních a jiných poměrů v systémech uvedených ve vynálezu. Lokální uvolňování často velmi toxických biologicky aktivních látek zaručuje jejich vysoké koncentrace v cílové tkáni při nízkých hladinách v systémovém oběhu. Takto se značně sníží incidence nežádoucích projevů, tj. toxicita, mutagenita, teratogenita, imunogenita a podobně. Aplikací implantátů se složením podle vynálezu při kontinuálním dlouhodobém vstupu biologicky aktivní látky do příslušné oblasti je možno dosáhnout nejen kvantitativně, ale i kvalitativně nových a odlišných účinků při preventivním, paliativním, kauzálním anebo radiosenzibilizačním působení biologicky aktivní látky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V kádince se za podmínek aseptické práce smísí 2000,0 mg kopolymeru sorbitolu s kyselinou DL-mléčnou syntetizovaného polykondenzací z obou složek v molárním poměru 1:22 s hodnotami $M_n = 1350$, $M_w = 2150$, $T_g = -9^\circ\text{C}$ se 100,0 mg paclitaxelu. Směs se zahřeje na 50°C a promísí. Do lahviček s propichovací zátkou se naváží po 200,0 mg směsi. Lahvičky se uzavřou a sterilizují gama-zářením celkovou dávkou 25 kGy.

Příklad 2

V kádince se smísí 25,5 g terpolymeru pentaerytritolu s kyselinou DL-mléčnou a kyselinou glykolovou, připraveného polykondenzací v molárním poměru 1:12:12 a majícího $M_n = 2200$, $M_w = 4500$, $T_g = 7,5^\circ\text{C}$, s 10,0 g tributylcitrátu a 5,5 g cisplatiny. Směs se zahřeje na 70°C a důkladně se promísí. Do injekčních stříkaček s nominálním objemem 2,0 ml se naplní po 1,0 g suspenze. Na injekční stříkačky uzavřené zátkou místo jehly se nasadí píst. Vše se spolu s desikantem hermeticky zabalí do fólie laminované vrstvou hliníku. Zabalené injekční stříkačky se sterilizují celkovou dávkou gama-záření 25 kGy a umístí do lednice.

Příklad 3

Ze směsi podle příkladu 2 se na dně scintilačních lahviček extruzí vytvoří nepravidelná tělíska přibližného tvaru polokoule. Do dvou nádobek se takto umístí vzorky hmotnosti $m = 150$ mg, do dalších dvou nádobek vzorky hmotnosti $m = 450$ mg. Vzorky se zalijí 15,0 ml TRIS-pufu $0,05\text{ mol.l}^{-1}$ isotonisovaného chloridem sodným pH 6,0 a

umístí do termostátované třepačky s vodní lázní s teplotou 37 °C. Stejná sada vzorků se připraví s pufrem pH 7,0. V časových intervalech 1, 3, 5, 7, 10, 14, 19, 26 a 35 dní se odebírají vzorky disoluční kapaliny a analyzují metodou AAS na cisplatinu. Po každém odběru vzorku bylo disoluční médium kompletně vyměněno za čerstvé. Výsledky disolučních testů jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1

m (mg)	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

Z výsledků uvedených v tabulce 1 je možno vyvodit, že uvolňování cisplatinu mení závislé na aktuální aciditě soustavy. Se zvětšováním implantátu se rychlost uvolňování cisplatinu snižuje.

Příklad 4

Metotrexát v množství 2,50 g byl smísen s 2,50 g poloxameru 407 a 20,0 g terpolymeru kyseliny DL-mléčné, kyseliny glykolové a mannitolu. Byl takto získán vzorek 4A. Terpolymer byl syntetizovaný v molárních poměrech reaktantů 5:47,5:47,5. Měl hodnoty $M_n = 2650$, $M_w = 5800$ a $T_g = 19,1$.

Analogickým způsobem byly připraveny binární směsi obsahující 10 % metotrexátu a 90 % terpolymeru (vzorek 4B), dále ternární směs 10 % metotrexátu, 30 % tributyrinu a 60 % terpolymeru (vzorek 4C) a také kvartární směs 10 % metotrexátu, 30 % tributyrinu, 0,5 % stearátu zinečnatého a 59,5 % terpolymeru (vzorek 4D).

Směsi byly zahřáty na 70 °C a promíseny v ultrazvukovém poli sondy Ikasonic 50 U. Směsi byly naplněny po 2,00 +/- 0,10 g do injekčních stříkaček. Injekční stříkačky byly opatřeny pístem a uzávěrem a zabaleny do obalu z fólie laminované vrstvou hliníku. Zabalené injekční stříkačky byly sterilizovány gama-zářením celkovou dávkou 25 kGy. Uchovávány byly v lednici při 3 °C.

Příklad 5

Do scintilačních lahvíček bylo na jejich dno aplikováno po 150 mg implantabilních směsí z příkladu 4. Od každého vzorku 4A, 4B, 4C a 4D bylo takto připraveno po dvou lahvíčkách s naváženou směsí. Směsi byly převrstveny isotonickým fosfát-citrátovým pufrem pH 7,0 a těsně uzavřeny šroubovým uzávěrem. Potom byly umístěny do třepacího termostatu seřízeného na 37 °C. V časových intervalech 1 den, 3 dny, 7 dní, 14 dní, 21 dní a 28 dní byly odebírány vzorky, které byly měřeny spektrofotometricky při $\lambda = 283$ nm. Výsledky liberačních testů jsou uvedeny v následující tabulce 2 ilustrující uvolňování metotrexátu z matric podle příkladů 4 a 5.

Tabulka 2

Čas (dny)	4A	4B	4C	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	51,4	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

Z výsledků uvedených v tabulce 2 je zřejmé, že uvolňování metotrexátu je dlouhodobé a kontinuální. Soustava je přitom flexibilní. Požadovanou rychlost liberace je možno řídit vhodným aditivem a jeho optimalizovanou koncentrací.

Příklad 6

V tomto příkladu je demonstrován růst myšího plazmacytomu ADJ/PC6 u inbredních myší BALB/c. Byl prověřen protinádorový účinek biodegradabilní injektabilní kompozice o složení podle příkladu 2 po jeho intratumorálním podání inbredním myším BALB/c.

K pokusu byly použity inbrední myši kmene BALB/c, samice, tělesné hmotnosti 10 až 20 g, kterým byl s.c.

transplantován na pravý bok myši plazmacytom linie ADJ/PC6. Když tumory dorostly velikosti asi 1 cm^3 , bylo intratumorálně jednorázově aplikováno 0,1 ml formulace zahřáté na 45 až 50 °C, která obsahovala 0,0 mg CDDP/kg a 16,0 mg CDDP/kg resp. 35,5 mg CDDP/kg.

Zvířata byla rozdělena do čtyř skupin po šesti: 1. s nádory bez aplikace, tj. kontrolní skupina, 2. s nádory a i.t. aplikovaným samotným nosičem, tj. placebová skupina, 3. i.t. aplikace 16,0 mg CDDP/kg, 4. i.t. aplikace 35,5 mg CDDP/kg.

V průběhu pokusu byly tumory měřeny při současném vážení myši (každý 3. nebo 4.den) a objemy tumorů byly kalkulovány podle vzorce $d \times š \times \pi/6$. 35. den po transplantaci, tj. 20. den po aplikaci preparátu byly myši usmrceny, tumory zváženy a bylo stanoveno % růstové inhibice nádoru (%TGI) = $(1 - (\text{průměrný objem tumoru v léčené skupině} / \text{průměrný objem tumoru v kontrolní skupině})) \times 100$ a % hmotnostní inhibice nádoru (% TWI) = $(1 - (\text{průměrná hmotnost nádoru v léčené skupině} / \text{průměrná hmotnost nádoru v kontrolní skupině})) \times 100$. Růstová inhibice tumoru (v procentech) a inhibice hmotnosti tumoru (v procentech) 35. den po zahájení pokusu jsou uvedeny v následující tabulce 3.

Tabulka 3

Skupina	Dávka CDDP	% TGI	% TWI
1. Kontrolní	-	0	0
2. Placebová	-	5.16	4.46
3.	16,0 mg / kg	99.81	98.66
4.	35,5 mg / kg	99.84	99.84

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Biodegradabilní kompozice s prolongovaným uvolňováním biologicky aktivní látky, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje alespoň jednu biologicky účinnou látku a nosič, tvořený biodegradabilním oligoesterem, majícím číselně střední relativní molekulovou hmotnost M_n 650 až 7 500, hmotnostně střední relativní molekulovou hmotnost M_w 800 až 10 000 a teplotu skelného přechodu T_g -35 až 45 °C a získaným polykondenzační reakcí polyhydrického alkoholu obsahujícího alespoň 3 hydroxyskupiny s alespoň jednou alifatickou alfa-hydroxykyselinou v molárním poměru polyhydrického alkoholu k alifatickým alfa-hydroxykyselinám rovném 0,5:99,5 až 12:88, přičemž centrální molekulou biodegradabilního oligoesteru je polyhydrický alkohol, na jehož hydroxyskupiny jsou esterovou vazbou navázány řetězce vytvořené z několika molekul alespoň jedné alifatické alfa-hydroxykyseliny.

2. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že jako biologicky aktivní látku obsahuje protinádorově aktivní látku, přičemž hmotnostní poměr protinádorově aktivní látky k nosiči je roven 1:1 až 1:100 000.

3. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že jako biologicky aktivní látku obsahuje antimikrobiálně aktivní látku, přičemž hmotnostní poměr antimikrobiálně aktivní látky k nosiči je roven 1:1 až 1:100 000.

4. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že jako biologicky aktivní látku obsahuje hormonálně aktivní látku, přičemž hmotnostní poměr hormonálně aktivní látky k nosiči je roven 1:1 až 1:100 000.

5. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že jako biologicky aktivní látku obsahuje imunostimulační látku, imunosupresivní látku, diagnosticky využitelnou látku, potravinový doplněk nebo/a kosmeticky využitelnou látku, přičemž hmotnostní poměr biologicky aktivní látky k nosiči je roven 1:1 až 1:100 000.

6. Kompozice podle nároku 1 až 5, v y z n a č e n á t í m, že má formu homogenního jednofázového roztoku, micelární koloidní soustavy, jednofázového nebo dvoufázového gelu, suspenze, pasty nebo emulze.

7. Kompozice podle nároků 1 až 5, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje alespoň jeden kapalný biokompatibilní plastifikátor, přičemž hmotnostní poměr alespoň jednoho biokompatibilního plastifikátoru k biodegradabilnímu oligoesteru je roven 1:20 až 9:10.

8. Kompozice podle nároku 7, v y z n a č e n á t í m, že kapalný biokompatibilní plastifikátor je rozpustný v nosiči a omezeně rozpustný ve vodě nebo nerozpustný ve vodě.

9. Kompozice podle nároků 1 až 5 a 7, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje alespoň jednu látku modifikující kinetiku uvolňování biologicky aktivní látky.

10. Kompozice podle nároků 1 až 5, 7 a 9, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje alespoň jeden stabilizátor biologicky aktivní látky nebo nosiče.

11. Způsob výroby kompozice podle některého z nároků 1 až 10, v y z n a č e n ý t í m, že se biologicky aktivní látka, nosič a případně kapalný biokompatibilní plastifikátor, látka modifikující kinetiku uvolňování biologicky aktivní látky a stabilizátor biologicky aktivní látky nebo nosiče zahřejí na teplotu 35 až 95 °C a smísí.

Zastupuje: