РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97166A
(51) A61K 9/16
A61K 9/50
A61K 9/52

(21) Заявителски № 97166
(22) Заявено на 14.12.1992
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9007416 (32) 14.06.1990 (33) FR

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 101 | 24.12.1993
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
APLICACIONES FARMACEUTICAS,S.A. DE C.V. , . , MEXICO , MEXICO (MX) ;
(72) Изобретател(и):
LAISECA SOTO , LAURA P . , MEXICO (MX) ; JOSUE , GARZA F . , MEXICO (MX) ; GUILLEN PICHARDO , JOSE . , MEXICO (MX) ; ANGELES URIBE , JUAN . , MEXICO (MX) ;
(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова , 1000 София , п.к.728

(86) № на PCT заявка:
PCT/ EP91/0 / 1096 , 12.06.1991
(87) № и дата на PCT публикация:
91/194 / 84 , 26.12.1991

(54) ЛЕКАРСТВЕНА ПАРЕНТЕРАЛНА ФОРМА С ДЕПО ДЕЙСТВИЕ

(57) 1. Плътна, непорьозна микросфера, характеризираща се с това, че е с диаметър от 1 м до 300 м и съдържа най-малко една инжекционно приложима фармацевтично активна субстанция, без ексципиент, с точка на топене, по-ниска от 600с.

22 претенции, 22 фигури

BG 97166A

Рег. № 47166

Лекарствена парентерална форма с депо действие

Настоящето изобретение се отнася за начин за подобрение на контрола върху фармакокинетичните и фармаколотични свойства на фармацефтични активни субстанции. То се отнася също за частички активна субстация и тяхното използване в парентерални форми със забавено освобождаване.

Биологично активните субстанции, слабо разтворими във физиологична среда, са вече използвани под формата на суспенсия от частички и използвани интрамускулно за подържане на една бавна разтворимост и следователно пролонгиран ефект в човешкия или животински организъм. Например, смесването на норетистерон и местранол под формата на кристалинен прах във водна суспенсия се използва за получаването на интрамускулен контрацептив /J. Garza Rogers стр., Контрацепция, май 1988, том 38, №5, 471-481/.

Вероятно поради разнообразието във големината и формата на частичките, преди споменатите композиции довеждат до много грешки:

- Кривата на освобождаване на активните субстанции представлява един остър връх точно след инжектирането, последван от стръмно спадане, което изисква увеличаване на общата доза необходима за подържане на достатъчно продължителен ефект.
- Образуване на тромби или флокули в суспенсията.
- Необходимост от използване на подкожни игли с голям диаметър за избягване риска от блокаж на изхода на спринцовката.
- Патентът ГР 2 070 153 /Dupont de Nemours/ описва суспенсии отчастички с активен принцип обвити с матрикс от полилактидни

полимери. Тази техника намалява ефекта от инициален медикаментозен шок и забавя освобождаването на активната субстанция. Все пак, неправилността на формата създава също риск от инцидент в момента на инжектирането, разнообразието във формата, размера и вътрешната композиция на тези частички довежда до нежелателна вариабилност на скоростта на разтваряне в организъма реципиент, т.е. едно разпиляване на резултатите не позволява едно прецизно предвиждане на фармакокинетиката.

Патентът ЕР № 257 368 /American Cyanamid Co/ описва композиция за парентерална употреба, съставена от масти и/или восък, от естествен или синтетичен произход с ниска точка на топене /40-60°С/, натоварени с полипептидни частички, например с хормон на растежа. Когато тези композиции се инжектират на говеда разтварянето на растежния хормон се забавя от восъчните и мастни обвивки, което довежда до едно по-дълго присъствие в животинския организъм, последвано от увеличаване на растежа или лактацията. Тези микросфери имат тенденцията да се деформират аглутинират или слепват, когато околната температура е висока, особено в тропичните страни /40-60°С/, което предизвиква проблеми в управлението на процеса или неговото спиране. Тъй като съотношението на активния полипептид в частичката е ограничен на практика до 30-40%, инжектирането на тези частички също представлява неудобство от въвеждането в организма на носеща субстанция, чужда и безполезна за този организъм, поне в рамките на 1,5 - 3 пъти от това на активната субстанция.

Други техники на обвиване или на микроинкапсулиране са използвани преди, като някои от тях са описани, например "Енциклопедия на химическата технология, 3-то издание, том 15, стр. 470 - 493 /1981/, John Wiley and Sons. Така формираните микрокапсули

съдържат често "централни" частички с най-различен размер. Микросферите или микрокапсулите от предишните патенти, позволяват забавено разтваряне, т.е. едно едно пълно забавено освобождаване на активните принципи. Така че, държийки сметка за хетерогенността на формата и масата на централните частички или на ултра финно диспергираните частички можещи да бъдат обвити в капсули с подобен външен размер, скоростта на освобождаване на активния принцип не е хомогенна и един прецизен контрол на освобождаване едно фино програмирано освобождаване във времето не е възможно.

От друга страна, от фармакологична гледна точка, възпроизводителността на получените резултати с тези препарати от предишните патенти не е задоволителна за някои приложения, като например при контрацепцията, което предсавлява пречка за тяхното приложение в практиката.

Едно такова програмирано освобождаване е желателно, особено когато действието на биологично активната субстанция съвпадне трябва да съвпадне с биолочния естествен цикъл на човешкия или и животински организъм /например менструалния цикъл/ или когато е важно /например в случай на упойка, на употреба на алкалоид, на кардиотоник и т.н./ нивото на освобождаване да бъде добре контролирано, за да се избегнат периоди на свръходиране или обратно – на недостатъчна дозировка при една следваща аплйкация.

Съдържание на изобретението:

Целта на настоящето изобретение е да досави формули /съединения/ със забавено освобождаване за парентерално приложение, предназначени например за цитираните по-горе приложения, които позволяват фин контрол върху това освобождаване, без неудобствата на суспенсиите от частички или микрокапсулите от предишните па-

тенти.

Тази цел е постигната благодарение на използването на плътни микросфери, непорьозни и калибрирани, съставени от фармацефтично активни субстанции.

Скоростта на разтваряне на микросферата в дадена среда разтворител /предпочитана среда : вътрешната физиологична среда/ е изключително функция на радиуса на сферата, като се държи сметка за съотношението между обема, повърхността и радиуса на сферата.

Според настоящото изобретение, използването на плътни сфери, непорьозни, позволява точно познаване на отношението маса-повърхност на частичките и благодарение на един подбор на калибъра на сферите, т.е. на радиуса или на разпределението на радиусите, се осъществява прецизен контрол върху степента /%/ на освобождаване на приложените активни принципи. Този прецизен контрол , избягвайки свръхдозирането или необходимостта от компенсиране на ниските дозировки, позволява да се намали общото приложение на биологично активната /активните/ субстанция /-ции/ до минималното количество, достатъчно за подържане на желания терапевтичен ефект и така да се намали риска от получаване на нежелателни вторични ефекти при болния.

Използвани под формата на чисти активни принципи, микросферите според настоящото изобретение, имат предимство в сравнение с обвитите частички или микрокапсулите от предишните патенти, да намаляват обема на плътната материя преди да бъде инжектирана в живия организъм. Те също имат предимството да не се въвежда плътния ексципиент безполезен повече или по-малко разграждащ се в организма.

Те имат предимството да не използват ексципиент с висока точ

ка на топене /по-ниска от 60°С/ годна да предизвика аглутинация на сферите помежду им и от там инцидент в момента на инжектирането.

Някои субстанции могат да бъдат отнесени към спомагателни лекарства, които не са директно активни върху организъма: това са различни добавни средства фармацевтично приемливи за подобряване стабилността или химическата цялост на биологически активните субстанции, като не се отнася за експипиента носител. В частност, може да се докаже, че е полезно, да се понижи точката на топене или да се подтисне реакция на разграждане по време на процеса на производство /например процеса на топене-замръзване/ на микросферите/.

По отношение на суспенсиите от чисти активни принципи под формата на частички с неправилна форма, известни от предишни изобретения, микросферите според настоящото изобретение имат предимството да имат по-малка тенденция да се аглутинират и да преминават в по-течно състояние през подкожната игла. От друга страна, микросферите могат да бъдат отделени и разделени по много по-фин начин според техния размер отколкото частичките с неправилни форми.

Формулата,според настоящото изобретение, може да се представи под формата на прах от микросфери във флакони- ампули, готови да бъдат превърнати в суспенсия, или пък под формата на вече приготвени суспенсии в ампули /инжектабилни/, готови за да бъдат приложени в хумантата или ветеринарна медицина. Средата на суспенсията може да бъде вода, солен разтвор, маслен, съдържаща тампони, консерванти, обикновено използвани в инжектабилните суспенсии от фармацефтитите, или всички други други субстанции или комбинации, които не заплашват физичната и химическа цялост на субстанцията в суспенсията и която е

подходяща за организма приемник. Ако се иска да се избегне едно начално бързо повишаване на нивото на активния принцип във вътрешната среда на организма приемник, са предпочита, в случай на готови за приложение суспенсии, използването на течни носители, в които споменатите активни принципе са практически неразтворими. В случай на активни субстанции частично разтворими в хладък течен носител, но неразтворими в студен, се предпочита, от фармакологична гледна точка, да се избягва образуването на преципитати чрез създаване формули представляващи поотделно праха от микросфери и течен носител, които се смесват в момента на инжектирането.

Във ветринарната практика, където продължителността на желания ефект може да бъде много дълъг /например периода на лактация на женското възрастно животно/, може да бъдат използвани диаметри с размери няколко стотни от микромет /микрони/. Ако се желае да се ограничи диаметъра на иглата на спринцовката за инжектиране за удобство на пациента, добре е да се ограничи диаметъра на микросферите да 300 μm и още по-добре на 100 μm. Обратно, при твърде къс желан период /например /, диаметърът на микросферата трябва да се понижи до 1 μm.

За повечето приложения в хуманната медицина /продължителността на действие на активния принцип включен между един и един месечен цикъл/, е за предпочитане да се използват микросфери, чийто диаметър е между 5 и 100 μm.

Активната субстанция може да бъде избрана измежду стероидите.

Едно съществено условие за осъществяване на галеничната форма според настоящото изобретение е да се разполага с част от калибрирани микросфери, т.е. хомогенни по диаметър. Ако е особ-

ходимо, подбор на микросферите според техния диаметър може да бъде осъществен по време на производството с помощта на познати процеси: например чрез циклонни сепаратори, чрез пресяване със засмукващ въздух или чрез пресяване в течна среда. В практиката е достатъчно над 70% от микросферите да имат диаметър включен между 70% и 130% от един специфициран диаметър. Ако е необходимо, кривата на идеалната разтворимост, определена чрез предвидената апликация, може да бъде достигната чрез съществяване на смес от части имащи различно природа и диаметри.

Процесите за превръщане на един плътен продукт под формата на микросфери, чрез механическа обработка, са известни в техниката. Други процеси използват, например, разтваряне на продукта, който е в разтопено състояние, под формата на микрокапки, в течна среда, с която споменатия продукт не се смесва, последвано от втвърдяване на продукта. Патентът ЕР 00/13285 описва процес на производство на порьозни микросфери получени чрез пулверизация, замръзване и лиофилизация в студен газ, субстанциите са предварително разтворени в адекватен разтвор. За да се получат плътни и непорьозни микросфери, според настоящото изобретение, се предпочита разтвореното , за субстанциите, които могат да бъдат подържани в химически стабилно състояние над точката на топене, един процес, който се състои в пулверизиране под налягане и /или с с помощта на топъл газ субстанцията /евентуално с добавките/ в разтопено състояние, после бързо замръзване на така формираната капка в студен газ.

Още повече, частичките не съобразени със спецификациите могат да бъдат рециклирани.

Държейки сметка за условията за употреба, определящи фармакологичния план, формулите според настоящото изобретение са особено

адаптирани към субстанциите, чиято температура на топене е по-висока от 60°C и които са термостабилни над тяхната точка на топене /или които могат да станат термостабилни с помощта на примеси/ за да може да се осъществи процеса на производство. Един примес може също да бъде използван за премахване прехода от фаза, от една плътна в друга плътна фаза, довеждащо до нестрайност /трошливост/ на структурата на сферата. Процесът е също адаптиран към смесите от активни субстанции в плътен разтвор, един към друг.

Настоящото изобретение ще бъде по-добре разбрано с помощта на фигурите и примерите по-долу. То обаче не е ограничено от тези форми на изпълнение, а само от съдържанието на претенциите.

Кратко описание на фигурите

Фигура 1 показва схема на производство на микросфери според настоящото изобретение.

Фигура 2 показва микросфери на прогестерон / Ø среден = 50μm-100μm/.

Фигура 3 показва микросфери на 17-β - естрадиол / Ø среден = 100μm/.

Фигура 4 показва гранулометричното разпределяне на една фракция /Ø среден = 25μm/ на сферите на холестерола.

Фигура 5 показва експериментален монтаж за определяне скоростта на разтваряне на микросферите.

Фигура 6 показва профилите на разтваряне сравнени на микросфери и кристали на прогестерон /50-125μm/.

Фигура 7 показва сравнените скорости на разтваряне на микросфери и кристали на прогестерон под форма на деривати на оптична абсорбция като функция на времето.

Фигурите 8 и 9 показват профилите на разтваряне сравнени на микросфери и кристали на 17-β - естрадиол /50 до 100 μm/.

Фигурите 10 и 11 показват сравнените профили на разтваряне на микросфери и кристали на прогестерон /50 до 100 μm/.

Фигурите 12 и 13 показват сравнените профили на разтваряне на микросфери и кристали на напроксен.

Фигурите 14, 15, 16 показват получените плазматични нива /при заек/ с прогестерон след инжектиране, респективно на един маслен разтвор, на кристали със среден размер 44 μm, и на микросфери със среден размер 44 μm.

Фигурите 17, 18, 19 показват получените плазматични нива /при заек/ с 17-β - естрадиол чрез инжектиране, респективно на маслен разтвор, на крисали и микросфери.

Фигура 20 показва полученото плазматично ниво /при заек/ с напроксен, респективно на разтвор /крива 0/, на кристали/крива1/ и на микросфери /крива 2/.

Фигурите 21 и 22 показват сравнените профили на разтваряне на микросфери и кристали на индометазин /50 до 100 μm/.

Във фигурите от 6 до 13 и от 20 до 22 на абсцисите са отбелязани часовете, във фигурите от 14 до 19 на абсцисите са отбелязани дните след инжекциите.

Пример 1 : получаване на микросфери от прогестерон

Позоваваме се на фигура 1. Нагрятия под налягане азот се изпраща чрез тръбата на входа A_1 в пулверизатора и изгаря зона за нагряване B, която е термо регулирана, където той е доведен до температура включена между 125 и 130°, преди да бъде допуснат в пулверизатора D . Пулверизаторът D е свързан чрез отвор с камера C, нагрята, в която прогестеронът е подтържан в разтопено състояние / T= 130°C/ и под налягане на азот /вход

A_2/. Той е увлечен от азотния ток и размесен с него, за да бъде пулверизиран като мъгла през канала на изхода на пулверизатора D и нахлува в камерата за пулверизация-замръзване F. Резервоарът E съдържа течния азот, който се изпарява и прониква пре повече канали под форма на свръх студен газ, с голяма скорост, в камерата за пулверизация-замръзване F, където среща мъглата от прогестерон. Капчиците, веднага след тяхното образуване се обвиват от потока леден газ, който ги довежда до изкристализиране в микросфери и им пречи да докоснат стената преди пълното им втвърдяване. Температурата на изхода на камерата пулверизатор-замръзител, е между -15°C и -50°C. Всички микросфери получени с помощта на тази камера F имат отлична сферична форма. На изхода на камерата F се намират два циклонни сепаратора C_1, C_2 /от конструкциите известни отпреди/, монтирани серийно. За по-фино фракциониране, броя на циклоните може да бъде увеличен. Микросферите се връщат в колекторите реципиенти H_1 и H_2; Газовете, на излизане от циклоните, преминават през пречистващ филтър I, в който едно леко налягане по отношение на налягането в първия циклон се поддържа с помощта на помпа. Фигура 2 показва микрофотография на фракция /$\emptyset$ = 50 μm до 100μm/ на микросфера на прогестерон /на електронен микроскоп /.

Пример 2:

Същите оперативни условия /освен T на топене = 185°C/ са приложени при производството на микросфери на 17-β-естрадиол със същите резултати.

Фигура 3 показва микрофотография на фракция на тези микросфери, със среден диаметър 100μm.

Пример 3: Гранулометрично разпределяне

Микросферите на холестерола са произведени по същия оперативен метод, както е в пример 1. След разделянето, фракцията със сред ден диаметър 25 предсавлява гранулометричното разпределяне показано на фигура 4.

Пример 4: производство на микросфери на напроксен.

Използва се процеса от пример 1. Производствени условия:

Топене: 160°C в азотна атмосфера.

Разпръскване: чрез клапа, с въздушно налягане от 0,137 x10^5 Pa /140 г/см^2/.

Замръзване : чрез въздух на -20°C, под налягане 3,9 x 10^5Pa 4 кг/см^2/.

Възстановяване: чрез циклони

Селекция: във водна среда и чрез пресяване според гранулометрия.

Пример 5: микросфери на прогестерон

Използва се процеса от пример 1. Производствени условия:

Топене: 130°C в азотна атмосфера.

Разпръскване: чрез клапа, с налягане на въздуха от 6900 Pa /70 г/м^2/

Замръзване : чрез въздух с температура -20°C, под налягане от 3,9 x 10^5 Pa /4кг/см^2/.

Възстановяване: чрез циклони

Селекция: във водна среда и чрез пресяване според гранулометрия

Пример 6: 17-β -естрадиол

Използва се процеса от пример 1. Производствени условия:

Топене: 185°C в азотна атмосфера.

Разпръскване: чрез клапа, под възушно налягане от 0,137 x 10^5 Pa /140 г/см^2/

Замръзване : чрез въздух с T -10°C, под налягане от 2,9 x 10^5

Ра / 2кг/см^2/

Възстановяване : чрез циклони

Селекция: във водна среда и чрез пресяване според гранулометрията.

Пример 7: микросфери на индометазин

Използва се процеса от пример 1. Производствени условия:

Топене : 165^{0}С в азотна атмосфера.

Разпръскване: чрез клапа, с въздушно налягане от 0,108 х 10^5 Ра /110 г/см^2/

Замръзване : чрез въздух на -20^{0}С, под налягане от 3,9 х 10^5 Ра /4кг/см^2/

Възстановяване: чрез циклони

Селекция: във водна среда и чрез пресяване според гранулометрията.

Сравнителен спектрофотометричен УВ и ИЧ анализ преди и след образуването на микросферите.

Необходимо е да се верифицира, че никакво химично разграждане на субстанциите не се намесва в хода на процеса топене-замръзване, което може да модифицира тяхното терапевтично действие. Сравнението се прави между първичната материя /кристали/ и микросферите, получени чрез топене-замръзване, чрез спектрофотометричен УВ и ИЧ анализ. Графиките "преди и след" трябва да бъдат винаги насложени с УВ и главно ИЧ. Когато се появят различия в инфрачервените криви, необходимо е да се верифицира дали те не са причинени от феномен на полиморфизъм, имащ отношение в течната хроматография с подреждане на диодите. Уместно е също да се прибегне към термографията , не само за да се определят добре точките на топене, но и за да се опреде-

ли дали се появява вътрешна или външна топлина, което също може добре да обясни структурните модификации или един полиморфизъм, годен да има ефект върху процеса на образуване на микросфери, освен химичното разграждане чрез загряване.

Апаратът използван в спектрографията с УВ е Hewlett Packard модел 8452А с подреждане на фотодиоди, с клетка от кварц, имаща сноп от 0,1 см.

Разтворители: етанол за 17-β -естрадиол, прогестерон и холестерол; HCl- 0,1n за напроксена и 0,1n NaOH за индометазина.

Резултатите не показват следи от увреждане.

Апаратът използван за ЯМР спектрофотометрия е Beckmann Acculab 10.

Среда: калиев бромид .

Хроматография: течност с високо разлагане с разделителна способност чрез нареждане на фотодиоди: Waters 990 и M.E.C Powermate 2 workstation.

Резултатите не показват никакво увреждане след превръщането в микросфери за индометазина, прогестерона, 17-β -естрадиола и напроксена.

Термограф: SHimadzu DSC-50 Calorimeter et CR4A workstation

Повишените температури на топене върху диференциалните термограми, показват, че няма химично увреждане на субстанциите /например: темрепатурата на топене на кристалите- 130°, а на микросферите- 129°С за прогестерона/. Термограмите на прогестерона и на 17-β -естрадиола показват само морфологична модификация на плътните кристални фази.

Пример 8: криви на разтваряне на микросферите на прогестерона

Опитите могат да бъдат проведени било в чиста вода, било в среда вода/полипропилен-гликол 1:1 за ускоряване на разтворимостта. Експериментът е показан на фигура 5. Една клетка за

перфузия 1, съдържащ пробата, се захранва от резервоар със средата разтворител 2; и двете се намират на водна баня 3. Оптичната плътност на средата, 240nm, се регистрира чрез спектрофотометър 4 и средата се довежда до резервоара. Една примка с балансиче 5 и перисталтична помпа 6 допълват веригата.

Фгура 6 показва сравнителните профили на разтваряне на микросферите /крива 2/ и на кристалите /крива 1/ на гранулите включени между 50 и 125μm, премерени чрез вариацията на оптичната абсорбция като функция на времето. Опитът е извършен в среда вода /полипропилен-гликол 50:50. Установява се, че разтворимостта се забавя при преминаване под форма на микросфери.

Фигура 7 показва скоростите на разтваряне на кристалите /1/ и на микросферите /2/ на същите гранули /средно 150μm/. Гранулометричното разпределяне на кристалите е по-хетерогенно от това на микросферите и същата крива на разтворимост е по-неправилна.

Следващите примери показват сравнителната възпроизводителност на началните части на кривите на разтворимост на кристалите и микросферите от сравнителната гранулометрия, на същия продукт. Използваният апарат е този от фигура 5. Повечето /от 3 до 6/ кръга /клетките за разтвор и отвори/ съдържащи идентични проби са приведени в действие паралелно с помощта на същата перисталтична помпа и се измерват симултантно.

Пример 10: Разтваряне на кристали на прогестерон /фигура 11/ и микросфери на прогестерон /фигура 10/.

Използвана среда за разтворител : H_2O качество HPLC с 0,01% от Tween 80.

Проба: 50мг.

Гранулометрия: 50 до 100μm

Интервали на пробите: 0,2,4,18 часа

Дължина на вълните при спектрофотометрия: 282 nm

Общността на кривите показва, че репродуктивността на резултатите и правилността на профилите на разтворимост е по-добра за частите на микросферите отколкото тези на кристалите, във фазата /инициалната/ на разтваряне /която е най-критичния период/.

Пример 14: инжектабилни формули

Формула № 1

Микросфери на прогестерон	75 мг
Полиетилен гликол 600	20 мг
Натриева карбоксиметилцелулоза	1.66 мг
Полисорбат 80	2.0 мг
Пропилпарабен	0.14 мг
NaCl	1.2 мг
H_2O q.s.p	1.0 мл

Формула № 2

Микросфери на 17-β -естрадиол	2.5 г
Полиетилен гликол 600 20	20 мг
Натриева карбоксиметилцелулоза	1.66 мг
Полисорбат 80	2.0 мг
Пропилпарабен	1.2 мг
H_2O q.s.p	1 мл

Формула № 3

Микросфери на напроксен	100 мг
Натриева карбоксиметилцелулоза	5.0 мг
Полисорбат 80	4.0 мг
NaCl	9.0 мг
Бензилов алкохол	9.0 мг
H_2O q.s.p	1 мл

Пример 15: Изучаване на плазматичните нива на прогестерона при зайци /фигури 14, 15, 16/.

Изследването включва сравнителна оценка на ефекта върху плазматичните нива у зайци, получени при парентерално приложение на прогестерон под форма на маслен разтвор /0/, на водна суспенсия на кристали /1/ и на водна суспенсия на микросфери /2/ /формула №1, средни размери : 44μm/.

На 10 мъжки заека от раса Нова Зенландия със средно тегло от 3,5 кг е приложена единична интрамускулна доза от 150 мг прогестерон /2мл/.

Интервалът на пробите е на1, 2, 4 и 24 час в продължение на 20 дни, после на всеки три дни до 30 дни.

Вземанията са по 2 мл чрез венепункция, центрофугират се, след което се съхраняват на -20°С до изследването чрез радиоимуноанализ.

Пример 16: Изследване на плазматичното ниво на естрадиол у заек

Проучването включва сравнителна оценка на ефекта върху плазматичните нива у заек, получен чрез парентерално приложение на естрадиол под формата на маслен разтвор /о/, на воден разтвор на кристали /1/ и на воден разтвор на микросфери от естрадиол /2/ /формула №2, размери 50-100μm/.

На 8 мъжки заека от раса Нова Зенландия със средно тегло от 3,5 кг се прилага единична интрамускулна доза, съдържаща 5 мг естрадиол /2 мл/.

Интрвалът на пробите е на 1, 2, 4 и 24 час в продължение на 20 дни, после на всеки 3 дни до 30 дни.

Вземанията са по 2 мл чрез венепункция, центрофугират се, после се съхраняват при температура -20°С до изследването чрез радиоимуноанализ.

Пример 17: Сравнително развитие на плазматичните нива на напроксена в маслен разтвор и в разтвор на микросфери.

Обект на експеримента : зайци от раса Нова Зеландия на възраст около 5 месеца и тежащи средно около 3,7 кг.

Вземат се 5 мл кръв чрез сърдечна пункция, последвано от интрамускулно приложение на 2 мл отформулата за тест /формула 3/ в десния долен крайник.

Вземанията за анализ се правят на интервали от 30 минути в продължение на 2 часа и през интервали от 60 минути до пълни 6 часа.При повечето опити, изследвайки кинетичните характеристики на медикамента, се правят допълнителни вземания на кръв.

Вземанията на 2 мл кръв за анализ се осъществява също чрез сърдечна пункция, поставят се във Vacutainer, добавя се хепарин, центрофугират се на 3000 rpm за 10 минути, послеплазмата се отделя и замразява в криотуби до -20°C чак до изследването.

Фигура 20 показва, че вариацията на плазматичното ниво, получено след инжектирането на микросферите, е много по-регулярно от това получено след инжектирането на частички от някаква форма /50-100 μm/.

В резюме, общото в резултатите по-горе показва, че в началната фаза на разтваряне, фармацефтично активните субстанции представляват по-репродуктивни числени стойности и един профил на разтворимост по-регулярен когато те са под форма на проби от калибрирани микросфери отколкото под формата на частички с неправилни форми.Това позволява да се прецени по-точно ефикасната фармацефтична доза. Още повече, изчезването или силното намаляване на началния пик на разтворимост /по отношение на кристали или на някакви частички/ както забавянето и удължаването на феномена на разтваряне позволява да се премерят по-важни-

те единни дози предназначени да бъдат използвани на по-редки интервали от време.

От друга страна, резултатите по-горе показват, че използването на този тип структура е особено подходящо за производството на медикаменти чиято продължителност на действие е относително къса, няколко часа до няколко дни /например анестетиците/ отколкото субстанции, чиято продължителност на действие е няколко седмици. Между последните може да се ~~изб~~ спомене и особено използването на половите хормони /като прогестерон и 17-β-естрадиол/ за получаване на контрацептиви предназначени за месечна инжекция или контрацептиви предназначени особено за жени след раждане, или още за производство на медикаменти с дълга продължителност на действие, инжектабилни, предназначени за предотвратяване на остеспорозата при жените в менопауза.

Процесът на производство описан по-горе, сферичните структури получените формули и тяхното приложение, парентерално, чрез инжекция, не се ограничават , разбира се, със субстанциите дадени в горните примери, но са приложими във всички фармакологично активни субстанции, химично стабилни по време на микронизацията, при условие че фармакокинетичните модификации които позволяват микросферите /къса продължителност или дълга според диаметъра, регуларизация на плазматичните профили/, ~~представ~~ лява предимство /терапевтично/ или удобство и приложените дози не надхвърлят един разумен обем. Може да се избира начина на приложение между интракутанна инжекция, субкутанна, интрамускулна, интраставна интрарахиална, според предвиденато к приложение.

Патентни претенции:

1. Плътната, непорьозна микросфера, с диаметър между 1 μm и 300 μm съставена най-малко от една инжектабилна фармацевтично активна субстанция и без ексципиент с точка на топене по-ниска от 60°C.

2. Микросферата, съгласно претенция 1, се характеризира с това, че диаметърът на споменатата микросфера е включен между 5 и 100 μm.

3. Микросферата, съгласно претенция 2, се характеризира с това, че нейната точка на топене е над 60°C.

4. Микросферата, съгласно претенция 3, се характеризира с това, че нейния състав включва фармацевтично приемливи примеси.

5. Микросферата, според претенция 1, способна да бъде получена чрез пулверизация на споменатата субстанция в разтопено състояние и бързо замръзяване на капчиците в студен газ.

6. Микросферата, според претенция 1, се характеризира с това, че фармацевтично активната субстанция е избрана между стероиди.

7. Микросферата според претенция 5, се характеризира с това, че споменатата фармацевтично активна субстанция е прогестерон.

8. Микросферата съгласно претенция 5, се характеризира с това, че споменатата фармацевтично активна субстанция е 17-β-естрадиол.

9. Микросферата, съгласно претенция 1, се характеризира с това, че споменатата фармацевтично активна субстанция е избрана между анестетиците.

10. Микросферата, съгласно претенция 5, се характеризира с това, че споменатата фармацевтично активна субстанция е напроксен.

11. Микросферата съгласно претенция 5, се характеризира с това,

че споменатата фармацевтично активна субстанция е инкорпорирана.

12. Процесът за подобряване контрола върху фармакокинетичните и фармакологични свойства на една фармацевтично активна инжектабилна субстанция, се състои в превръщане на споменатата субстанция под форма на микросфери според някои от претенциите 1-11 и в разделяне на споменатите микросфери в калибрирани фракции според техните диаметри.

13. Процесът, съгласно претенция 12, се характеризира с това, че разделянето на фракции се осъществява на базата на това, че повече от 70% от споменатите микросфери имат диаметър, включен между 70% и 130% от един специфициран диаметър.

14. Процесът съгласно претенция 13, включва следните стапи:

а. Разтопяване на активната субстанция под инертна атмосфера.

б. Пулверизация като мъгла на капчиците под налягането на инертн на атмосфера.

с.Замръзване в студена атмосфера.

с. Разпределяне на фракциите по големина.

15. Използване на микросфери според някои от претенциите 1-11 калибрирани, за производството на формула, предназначена за парентерално приложение чрез инжекция.

16.Използването, според претенция 15, се характеризира с това, че начинът на приложение се избира между интрадермална инжекция, субкутанна, интрамускулна, интраартикуларна и интрарахеална

17. Използването, съгласно претенция 16, се характеризира с това, че споменатите микросфери са представени под формата на прах, готов да бъде разтворен в момента на употребата в един течен носител, фармацевтично приемлив, избран между водни разтвори, специално солев разтвор или маслен такив.

18. Използването, според претенция 16, се характеризира с това,

че споменатите микросфери са представени под формата на разтвор в един течен фармацевтично приемлив носител, в който споменатите микросфери са чувствително неразтворими.

19. Използването на микросфери, според претенция 1, за получаване на контрацептив предназначен за парентерално инжектиране, се характеризира с това, че споменатата формула се отнася за асоциация на калибрирани микросфери от прогестерон и такива на 17- - естрадиол.

20. Използване на микросфери на прогестерон, според претенция 5, за получаване на контрацептив след раждане, предназначен за парентерална инжекция.

21. Използване на микросфери на прогестерон, според претенция 5 за получаване на медикамент предназначен за предотвратяване на остеопороза при жени в менопауза.

22. Използване на микросфери според претенции 9, 10, 11, за получаване на анестетици с пролонгирано действие, предназначени за парентерално инжектиране.

FIG. 1

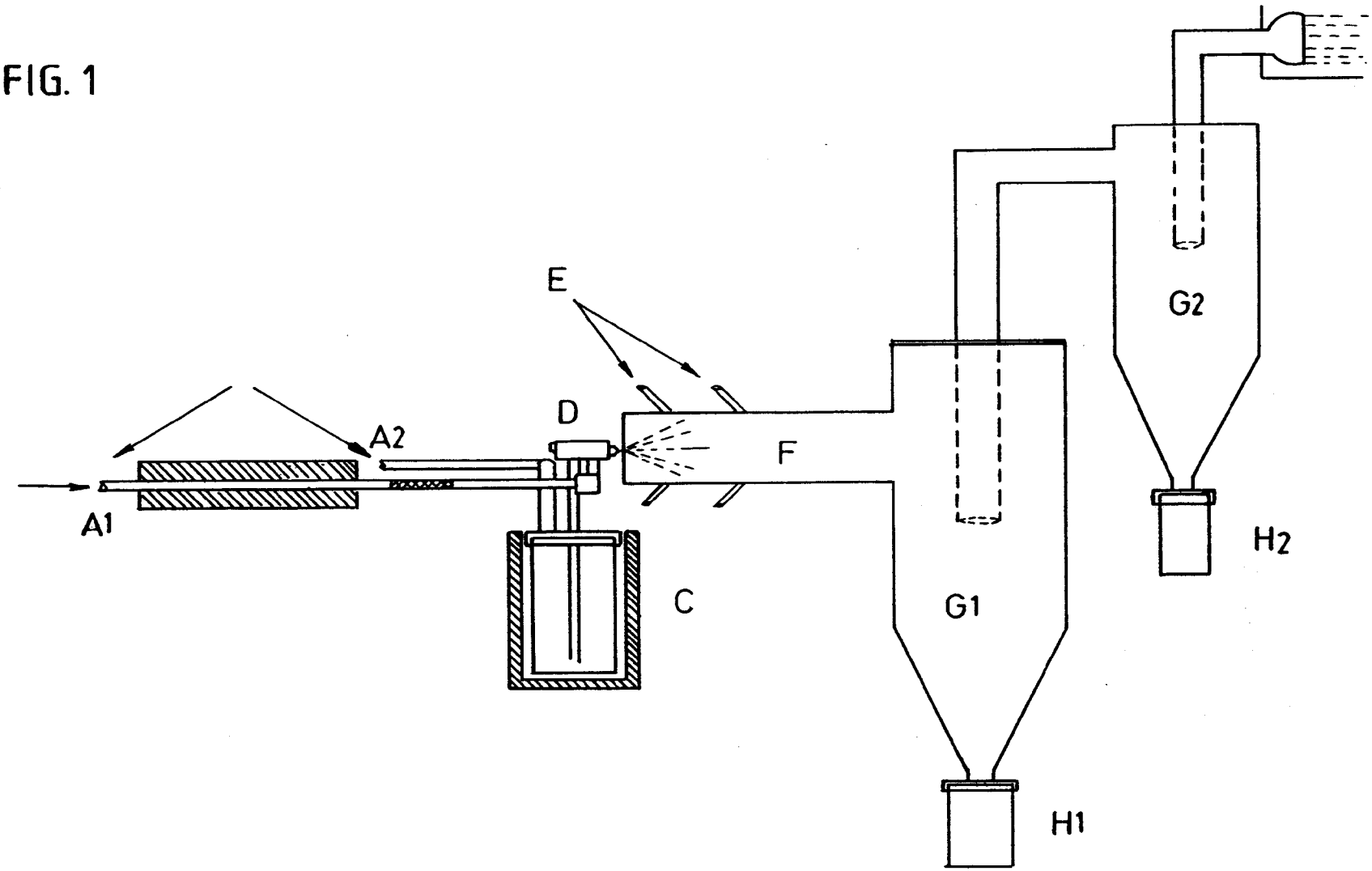
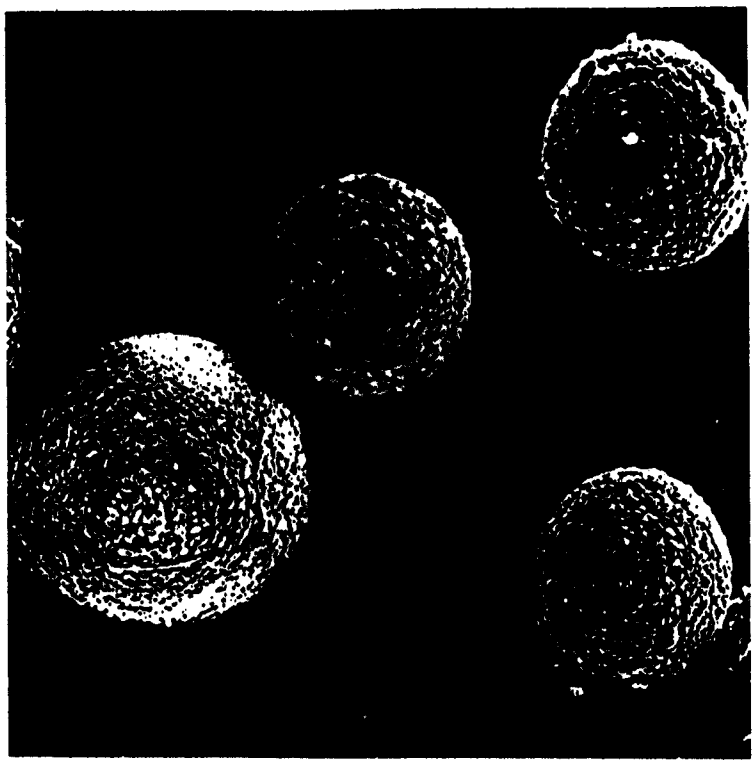


FIG. 2



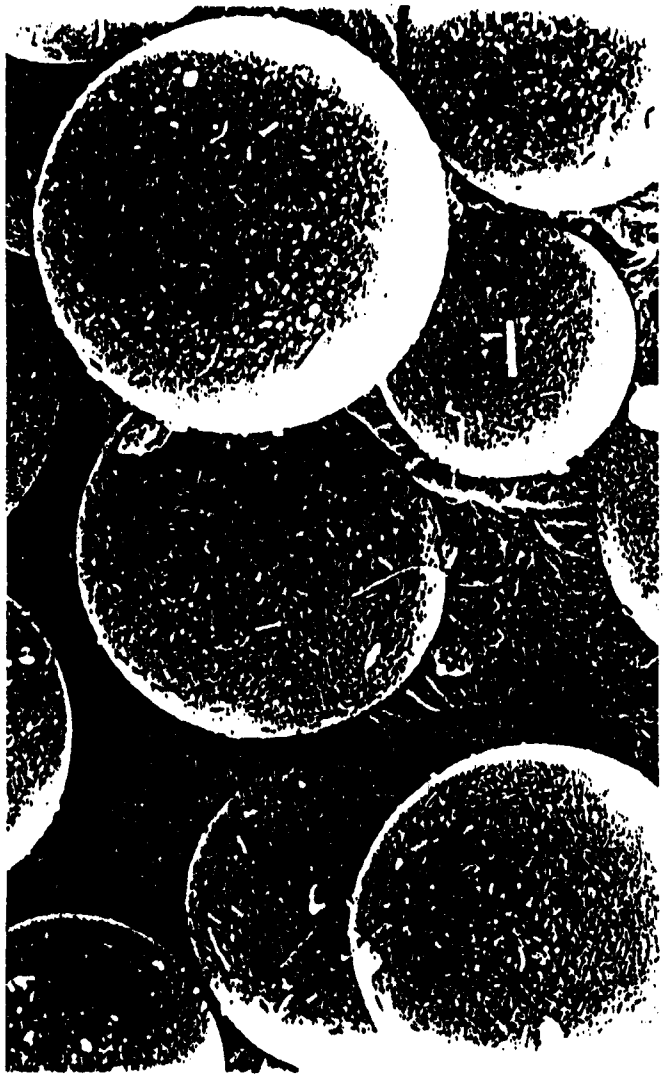


FIG. 3

FIG. 4

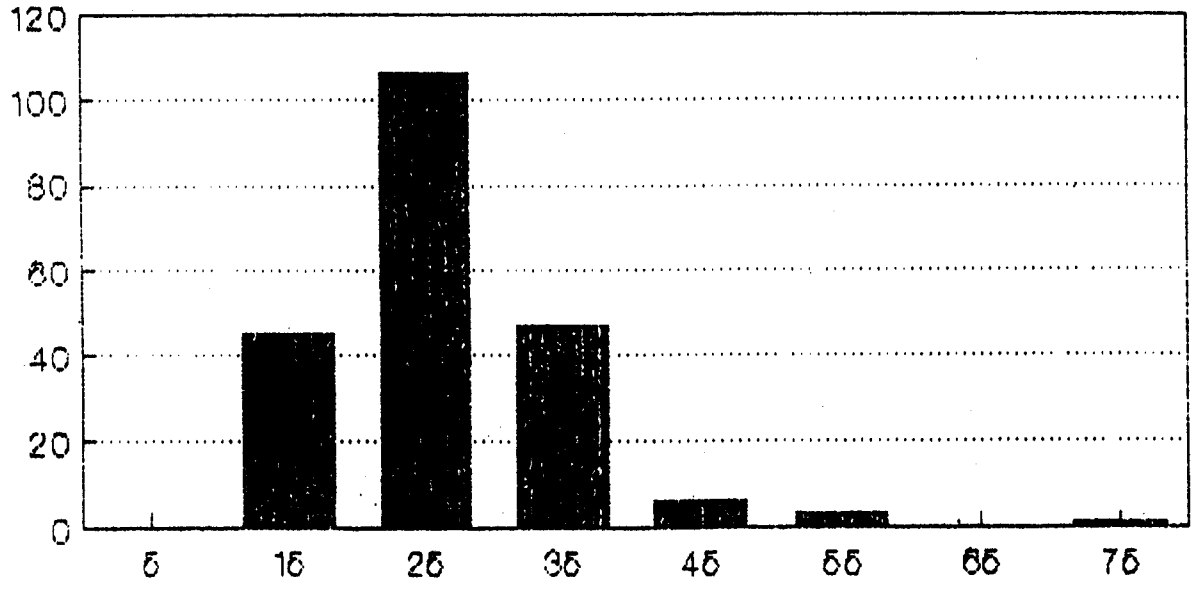
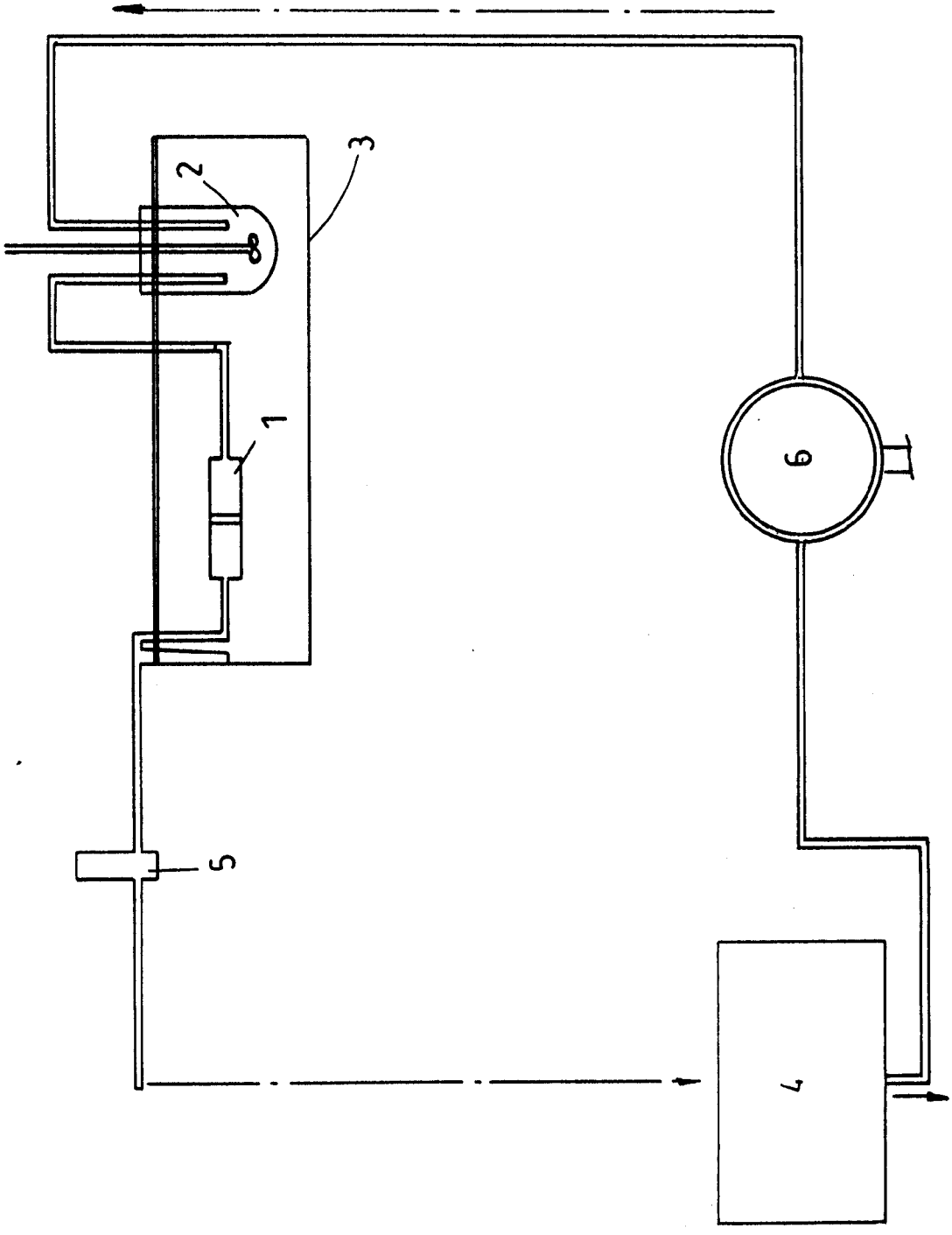


FIG.5



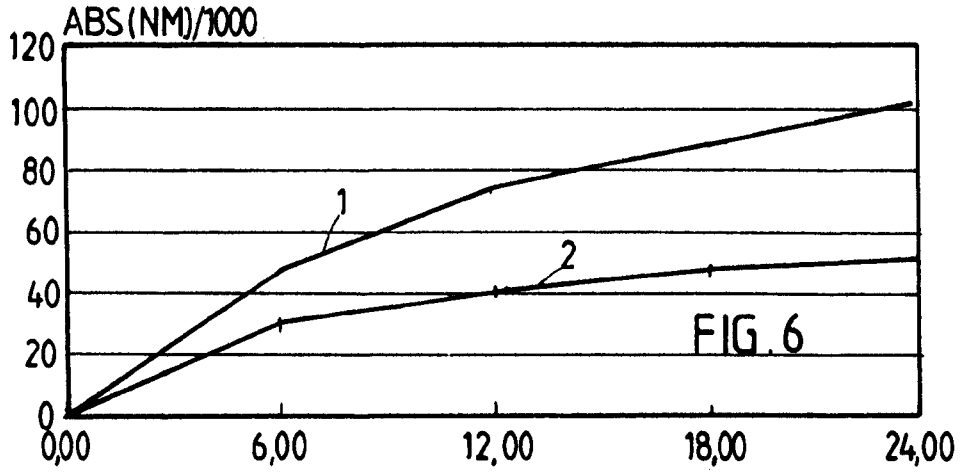

ABS(NM)/1000
120
100
80
60
40
20
0
0,00
6,00
12,00
18,00
24,00
1
2

FIG. 6

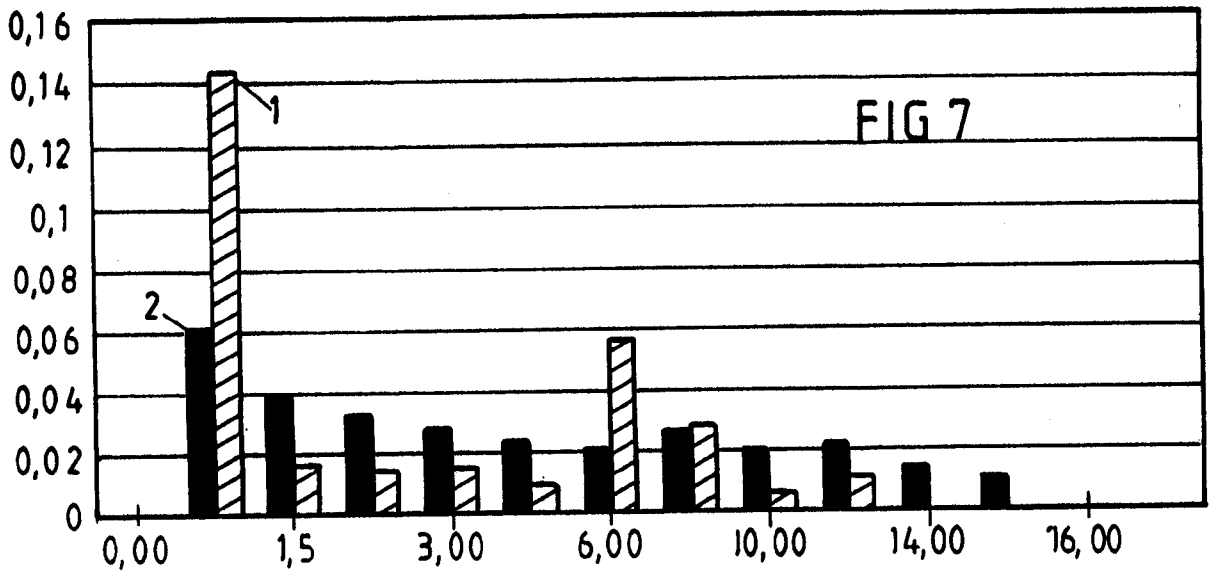

0,16
0,14
0,12
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
0,00
1,5
3,00
6,00
10,00
14,00
16,00
1
2

FIG 7

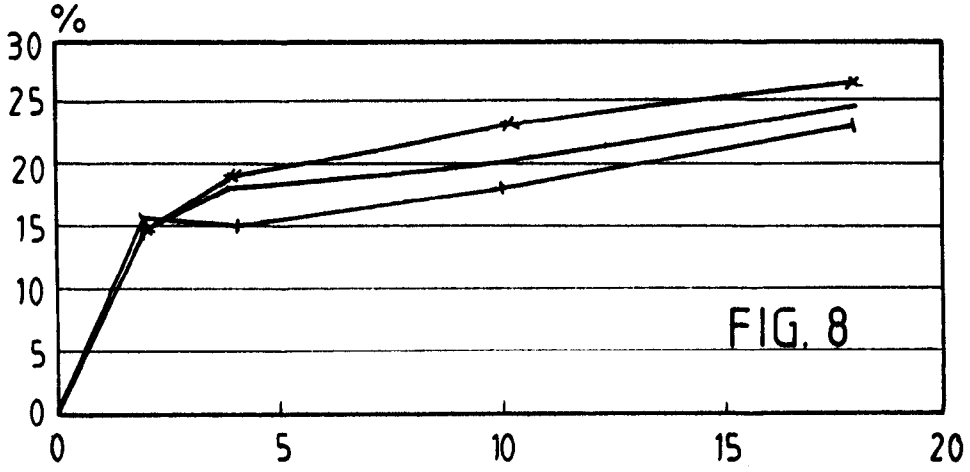


FIG. 8

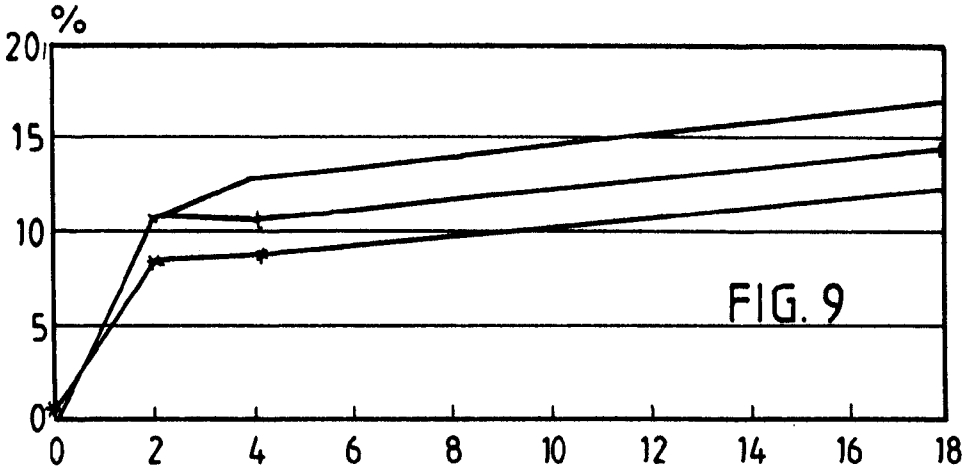


FIG. 9

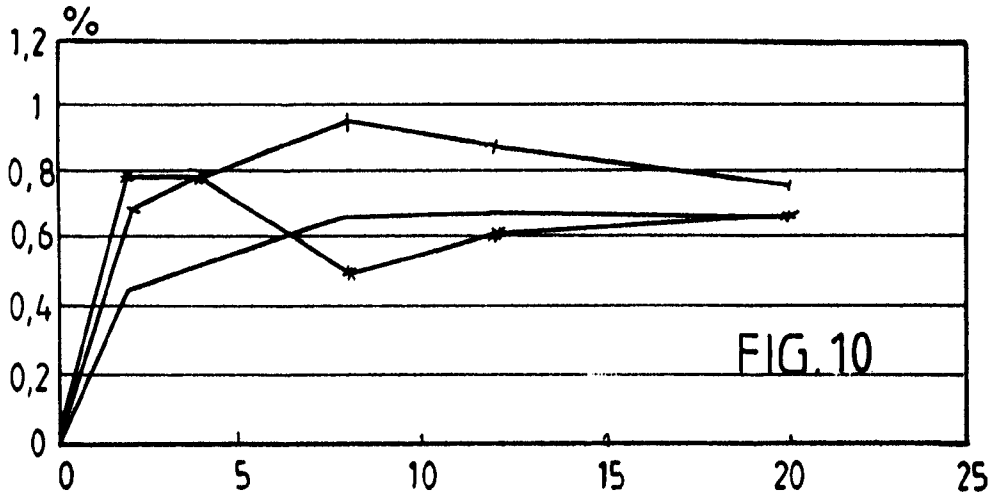


FIG. 10

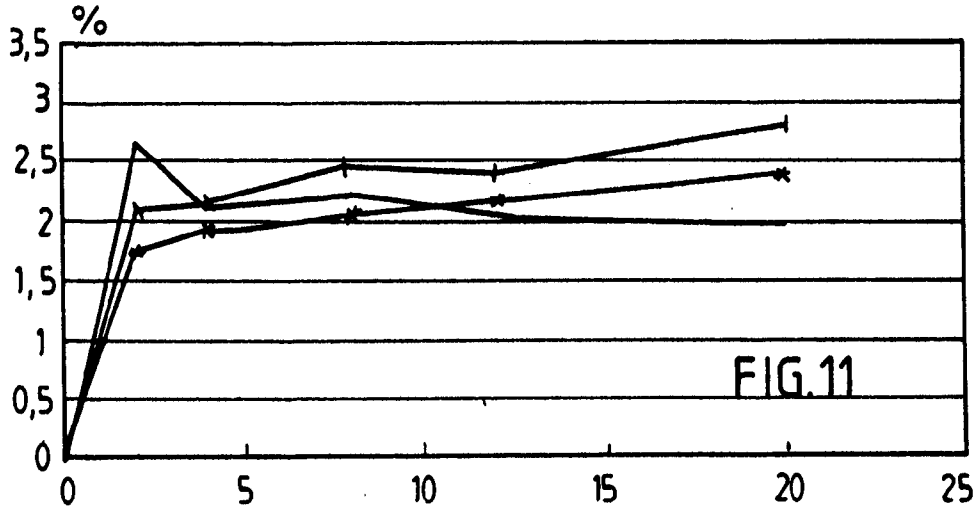


FIG. 11

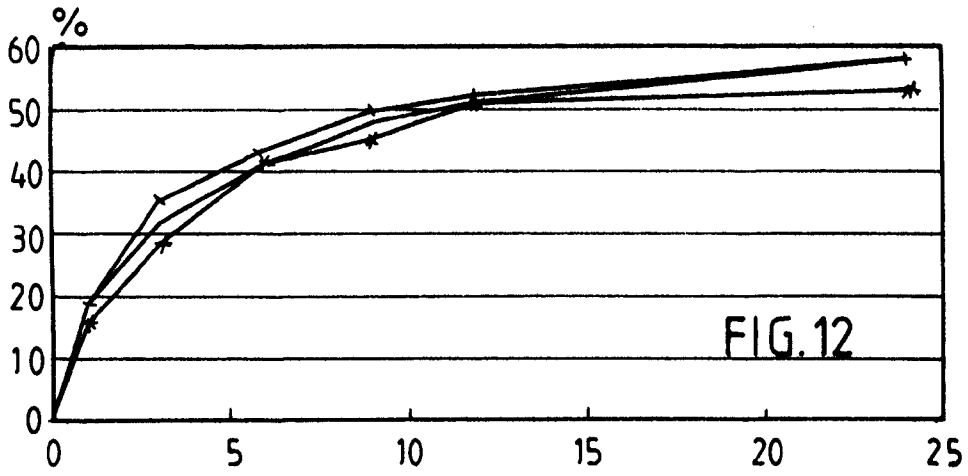


FIG. 12

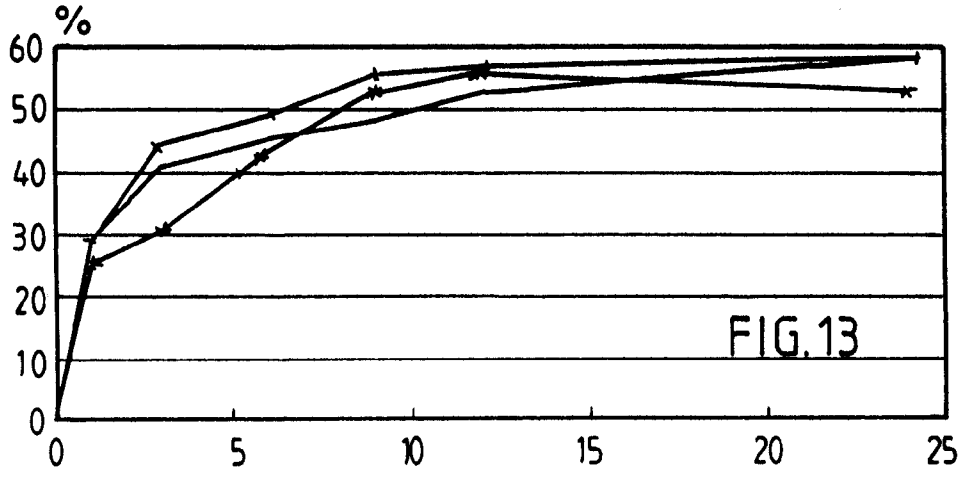


FIG. 13

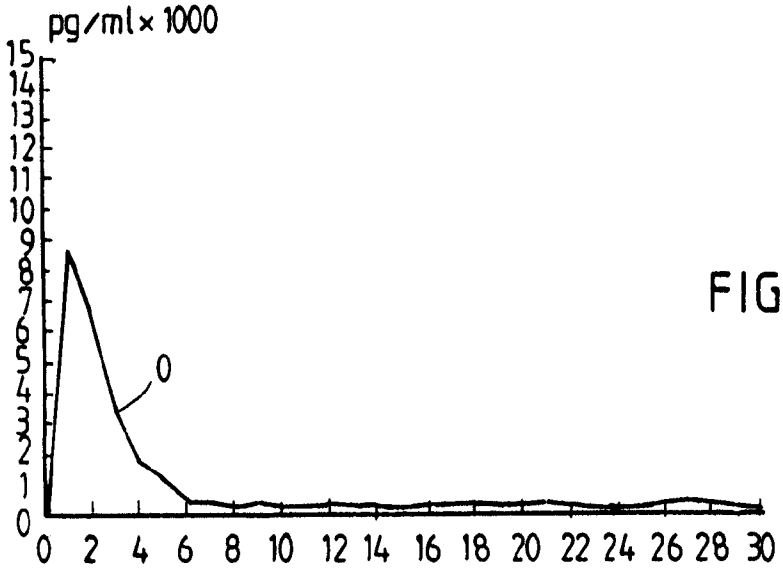

pg/ml × 1000
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

FIG. 14

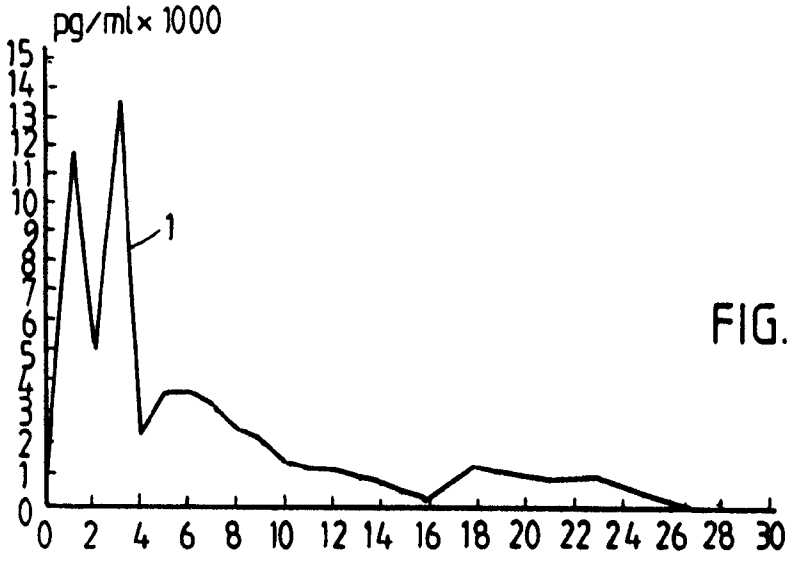

pg/ml × 1000
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
1
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

FIG. 15

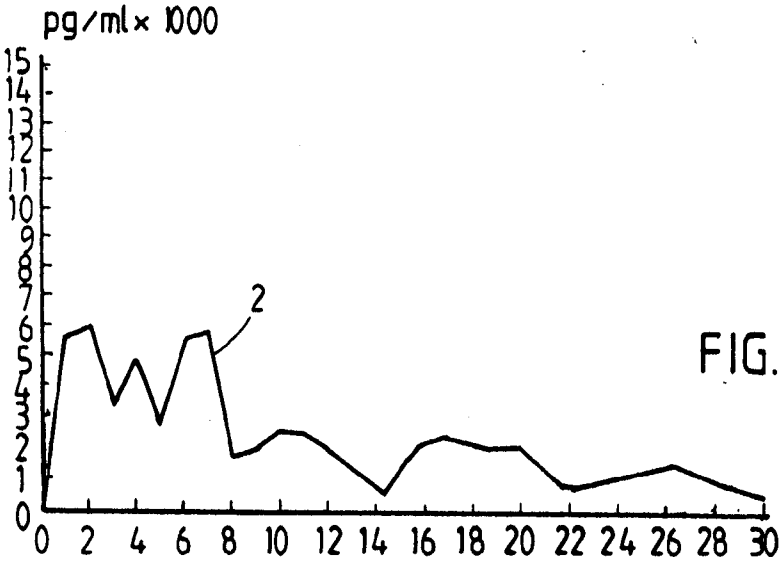

pg/ml × 1000
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
2
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

FIG.16

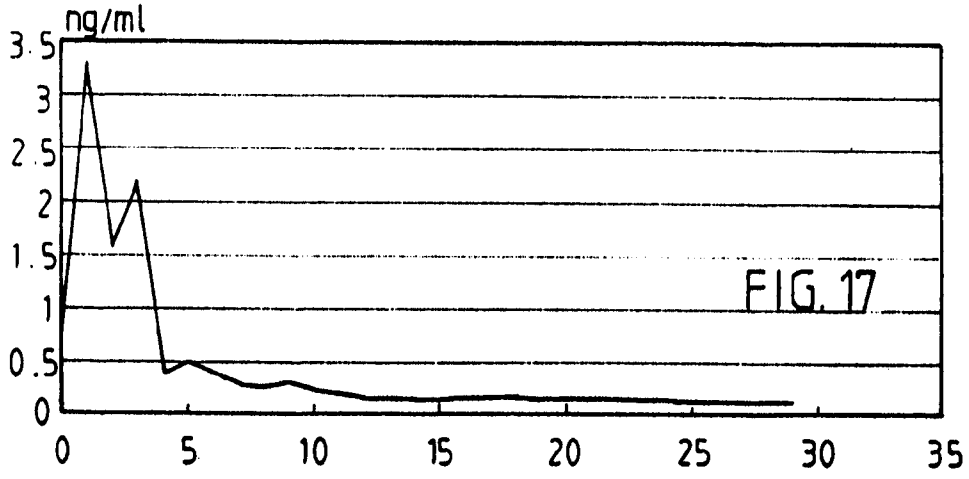

ng/ml
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0 5 10 15 20 25 30 35

FIG. 17

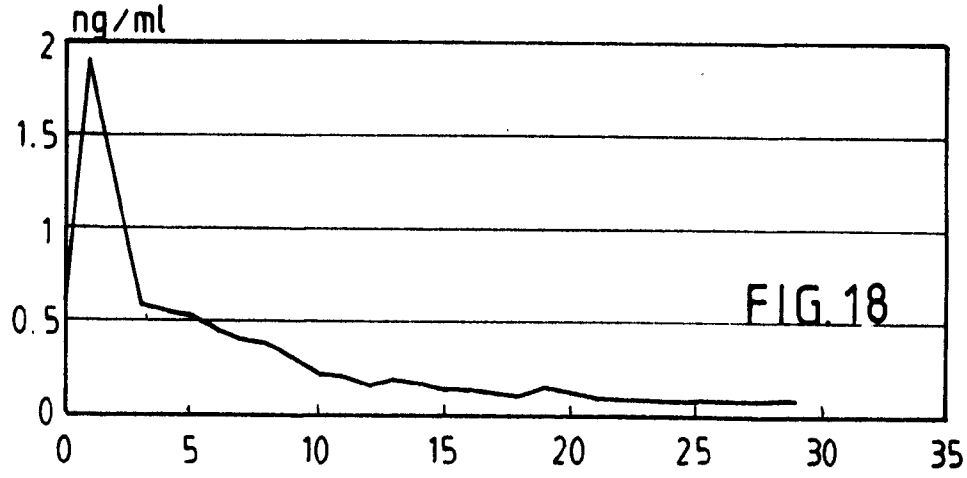

ng/ml
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
35

FIG. 18

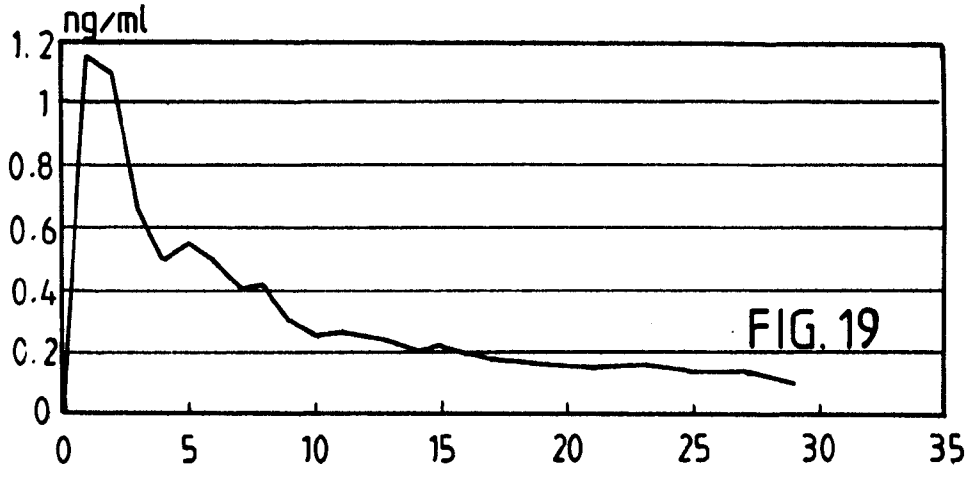

ng/ml
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
5
10
15
20
25
30
35

FIG. 19

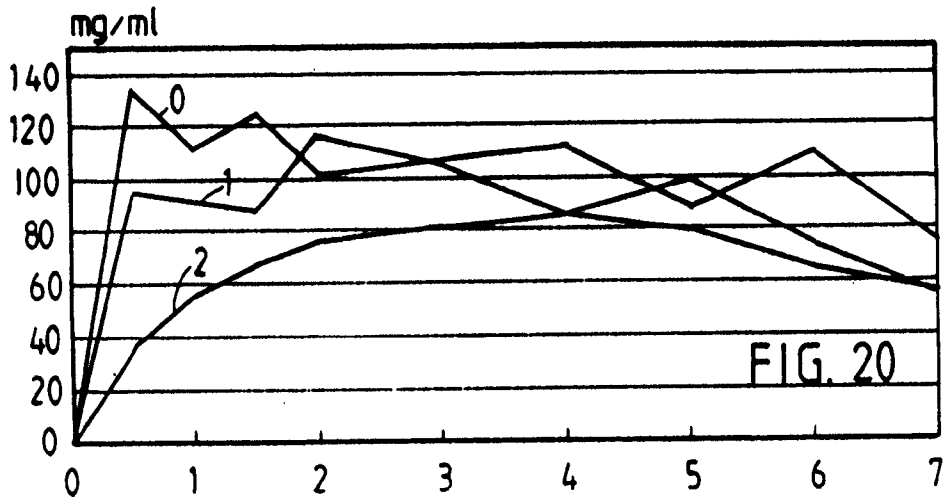


FIG. 20

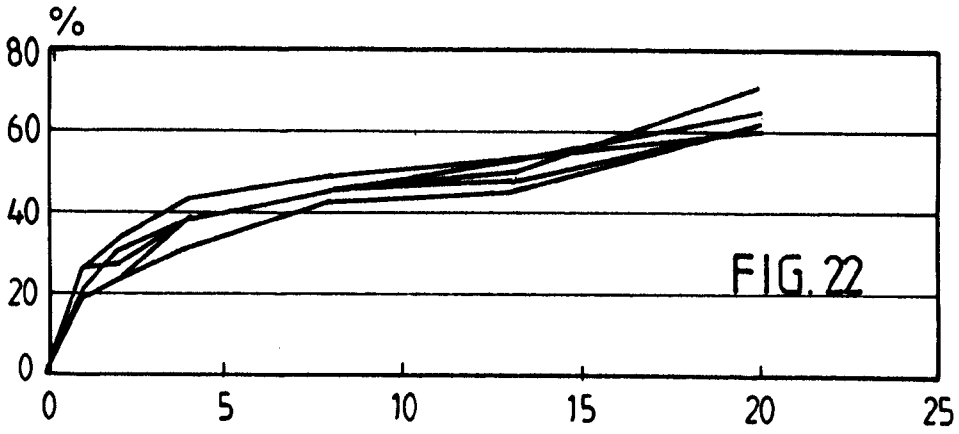


FIG. 22

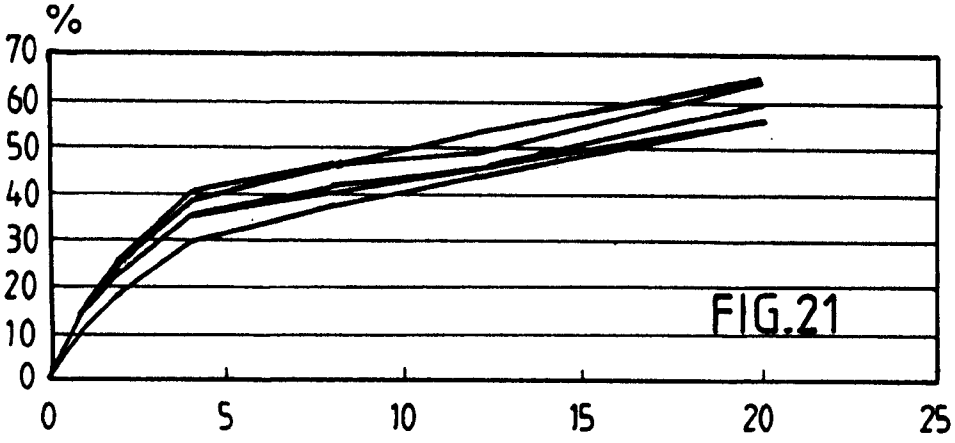


FIG. 21