

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 31.05.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 04.06.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/137815

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.03.2002
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: PCT/US00/15383

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/74650

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4338

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/06

A 61 K 9/22

(71) Přihlašovatel:

ALZA CORPORATION, Mountain View, CA, US;

(72) Původce:

Brodbeck Kevin J., Palo Alto, CA, US;

Prestrelski Steven J., Mountain View, CA, US;

Pushpala Shamim J., Sunnyvale, CA, US;

(74) Zástupce:

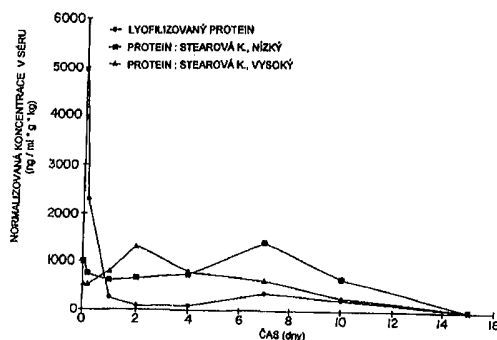
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Implantovatelné gelové kompozice a způsob výroby

(57) Anotace:

Jsou popisovány metody a kompozice pro snížení rychlého výronu blahodárně účinného činidla z implantovaných systémů. takové systémy využívají komprimované částice blahodárně účinného činidla, smísené případně s modulátorem rychlosti rozpuštění nebo činidlem majícím charakter nízké rozpustnosti ve vodě, jako je směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové, dispergované v celém bioerodovatelném a biokompaktibilním nosiči.



Implantovatelné gelové kompozice a způsob výroby

2007-4378

Oblast techniky

Předkládaný vynález se obecně týká implantovatelných kompozic, které poskytují kontrolované uvolňování blahodárně účinného agens. Předkládaný vynález se týká hlavně kompozic nosiče, například gelu a blahodárně účinného agens, u nichž interakce nebo rozpustnost blahodárně účinného agens s komponentami gelu nebo s použitým vodným prostředím může být modulována celkovými vlastnostmi gelu a mikroprostředím příslušejícím k blahodárně účinnému agens.

Dosavadní stav techniky

Pro podávání léčiv a jiných blahodárně účinných prostředků z implantovatelných polymerních matric byly popsány početné systémy. Reprezentativní patenty vztahující se k takovým systémům zahrnují například U. S. patent č. 5 085 866, popisující systém pro intraorální implantaci. U. S. patent č. 5 019 400 popisuje přípravu mikrosfér s kontrolovaným uvolňováním; U. S. patent č. 4 938 763 a jeho dílčí U. S. patent č. 5 278 201 popisuje tuhé biodegradabilní implantáty, tvořící se *in situ*; U. S. patent č. 5 599 552 popisuje termoplastické a termosetické polymerní kompozice, které využívají rozpouštědel, jež jsou mísitelná až dispegovatelná ve vodě, jako je N-methyl-2-pyrrolidon, jejichž výsledkem jsou polymerní kompozice schopné rychlého vázání vody z obklopující tkáně; U. S. patent č. 5 242 910 popisuje kompozici pro prodlužované uvolňování, obsahující léčiva pro ošetřování periodontální choroby. U. S. patent č. 5 620 700 popisuje polymerní matici pro lék k lokální aplikaci léčiva v ústní dutině, obsahující případně změkčovadla v množství až do kolem 30 hmotn. % a U. S. patent č. 5 556 905 popisuje degradabilní termoplastické kompozice, které jsou modifikovány změkčovadly tvořenými různými parciálními estery kyseliny citronové.

Bylo správně rozpoznáno, že implantovatelné systémy mají často potíže s dávkováním aktivní složky, zvláště aktivní složky, která je ve vodě výsoce rozpustná, při kontrolovaném způsobu během doby, která následuje bezprostředně po implantaci, a jejich výsledkem je efekt "rychlého výronu", který uvolňuje příliš mnoho

aktivní složky bezprostředně po implantaci. Byly popsány různé kompozice a metody zaměřené na tento problém.

U. S. patent č. 5 759 563 popisuje kapalně dávkovací systémy, které mohou být použity na vytvoření tuhých struktur, ve kterých je účinný agens inkorporován do komponenty s kontrolovaným uvolňováním, která se potom rozpustí, disperguje nebo naloží do kapalně komponenty. Jak je popsáno, složka s kontrolovaným uvolňováním může zahrnovat mikrostruktury, makrostruktury, konjugáty, komplexy nebo soli s nízkou rozpustností ve vodě. Složka s kontrolovaným uvolňováním prý poskytuje dodatečnou dobu pro uvolnění aktivního agens, což umožňuje, aby formulace ztuhla, aniž by došlo k počáteční ztrátě podstatného množství aktivního agens. Mezi různými popsány složkami s kontrolovaným uvolňováním uvádí patent, že aktivní agens může být inkorporován jako konjugát s molekulou nosiče, kovalentní vazbou aktivního agens s molekulou nosiče, který typicky bude polymerem, ale může být i malou organickou molekulou jako je stearová kyselina, která je vázána esterovou nebo amidovou vazbou. V Příkladu 2 tohoto patentu je tvořen prášek ganirelix acetátu z taveniny poly(sebakové) kyseliny při 80°C, pro získání prášku, o němž je řečeno, že snižuje rychlý výron ganirelix acetátu vzhledem k tomu, který se pozoruje, když je ganirelix acetát jednoduše rozpuštěn v roztoku kyselina poly(mléčná) / N-methyl-2-pyrrolidon.

U. S. patent č. 5 162 057 popisuje povlaková činidla pro tuhé přípravky, která sestávají nebo obsahují estery mastných kyselin s polyglycerolem. Dodatkem patent popisuje, že povlakové činidlo může obsahovat změkčovadla jako lipidy nebo vosky, mezi jiným včetně mastných kyselin jako kyseliny stearové a kyseliny palmitové nebo jejich solí. Popisuje se, že se povlékání provádí metodou potahování na pánvi nebo alternativně formu emulze tavením a mísením činidla s jinými aditivy anebo ve formě emulze zahříváním a pak mísením s vodou, aby se umožnila emulzifikace. Emulze se ve spreji nanáší na povrch tuhého přípravku a vysouší, aby se získal potahovaný přípravek.

U. S. patent č. 4 341 759 popisuje potahovanou částicí, která má klesající koncentraci aktivního agens směrem k povrchu částice. Patent pro ovládání rychlosti uvolňování popisuje neaktivní lipofilní substance jako vosky, mastné kyseliny a jejich estery a alkoholy mastných kyselin včetně kyseliny stearové, glycerolmonostearátu a cetylalkohol. Popisuje se, že potahování se děje na potahovací pánvi nebo v přístroji s fluidním ložem.

U. S. patent č. 4 351 825 popisuje výrobu tablet s kontrolovaným uvolňováním, při níž je účinné agens upraveno v granulované kompozici, potom smíseno s činidly pro kontrolu jako je ester mastných kyselin o velké molekule a stlačeno do tablet. Činidla pro kontrolu jsou popisována jako mající povahu lipidu a přítomná v prostoru mezi zrny účinného agens, aby kontrolovala penetraci vody do tablet.

Mesiha a spol. v "Hypoglycaemic effect of oral insulin preparations containing Brij 35, 52, 58 or 92 and stearic acid" popisuje taveninu stearové kyseliny s promotorem absorpce Brij a insulinem připravenou při 85°C. V článku se má za to, že micely emulzifikované kyseliny stearové mohou nést inzulin přes mukosální membránu, a že granulace stearové kyseliny s Brij, který je hydrofobní, může zvyšovat stabilitu inzulinu.

Foldvari M. a Moreland A. v "Clinical Observations With Topical Liposome-Encapsulated Interferon Alpha For the Treatment Of Genital Papillomavirus Infections", Journal of Liposome Research 7(1), 155-126 (1977) popisuje enkapsulaci α -interferonu-2b do multilamelárních liposomů složených ze sojového fosfatidylcholinu : cholesterolu : stearové kyselině v molárním poměru 2 : 1 : 1,4 metodou odpařování rozpouštědla.

V předchozí praxi jsou v aplikacích pro prodlužované uvolňování jako užitečné popisovány různé soli mastných kyselin a estery mastných kyselin. U. S. patent č. 4 851 220 například popisuje olejovitý gel, který může obsahovat gelotvorná činidla jako hlinité soli monoesterů mastných kyselin. U. S. patent č. 4 650 665 popisuje preferovanou matici z stearátu vápenatého, dextranu a ricinového oleje. U. S. patent č. 5 474 980 popisuje kompozice pro podávání polypeptidů, které obsahují biokompatibilní olej připravený z různých esterů mastných kyselin, např. triglyceridů nebo směsi triglyceridů a mastných kyselin (vhodně pouze v menších proporcích např. méně než kolem 10 % volné mastné kyseliny). U. S. patent č. 5 628 993 popisuje parenterální farmaceutický přípravek tvořený z matrice obsahující peptid nebo protein a polyglycerol-diester nasycené mastné kyseliny jako kyseliny palmitové a kyseliny stearové.

Vysoce efektivní systém pro kontrolu rychlého výronu blahodárně účinného agens z implantátu je popisován v příbuzné přihlášce pořadového čís. 08/993,208 podané 18. prosince 1997. Takové systémy jsou založeny na kompozicích polymer / solvent, které tvoří gel a ovlivňují vstup vody do celkového polymerního systému, čímž

sníží rychlý výron blahodárně účinného agens, ke kterému může jinak dojít po expozici do prostředí, v němž jsou použity. Bez ohledu na účinnost takových systémů a výhodné výsledky dosažené ovládním celkových vlastností polymerní matrice, bylo zjištěno, že dalších zlepšení kontrolovaného uvolňování účinného agens může být dosaženo kombinací takových systémů s blahodárně účinným agens, které je přítomno v kontrolovaném mikroprostředí uvnitř gelu, jak se tu popisuje.

Podstata vynálezu

Vynález obsahuje implantovatelné kompozice obsahující komprimované částice blahodárně účinného agens dispergované v nosiči. Stlačení snižuje poměr rozsahu povrchu k hmotnosti částic a snižuje rychlost rozpouštění, disperse nebo difuze léčivého agens, když je vystaven tělesným kapalinám v prostředí, kde je použit. Postup podle vynálezu snižuje rychlý výron blahodárně účinného agens tak, že minimalizuje potenciální vedlejší efekty a zvyšuje kapacitu naplnění nosiče blahodárně účinným agens tak, že uvolňování blahodárně účinného agens z jednotlivé implantace se může rozšířit na prodlouženou časovou periodu. To dovoluje méně implantací, když podávání léčivého agens musí být prováděno v dosti dlouhé časové periodě, kterou mohou být měsíce nebo i roky.

Podle jednoho hlediska obsahuje kompozice podle vynálezu nosič, např. biokompatibilní a bioerodovatelný viskozní gel a uvnitř nosiče rozptýlené částice obsahující komprimovaný léčivý prostředek. Částice mohou být utvořeny z komprimovaného blahodárně účinného agens samotného nebo s příměsí farmaceuticky přijatelných, inertních ingrediencí. Nosič může obsahovat biokompatibilní polymer a jak se zde popisuje, být smísen s vhodnými rozpouštědly, aby se vytvořil gel.

Z jiného hlediska obsahuje kompozice podle vynálezu nosič, např. viskozní gel a částice obsahující komprimovaný blahodárně účinný agens, které jsou uvnitř nosiče rozptýleny a komprimované částice, které jsou vytvořeny s příměsí činidel, které modulují rychlost rozpouštění léčivého agens, když je umístěn v prostředí, kde se používá nebo z komprimovaného léčivého činitele samotného s modulátorem rychlosti rozpouštění, rozpuštěným nebo dispergovaným uvnitř nosiče a případně s dalšími farmaceuticky přijatelnými inertními ingrediencemi. Nosič je biokompatibilní a může být bioerodovatelný.

Ještě z jiného hlediska obsahuje kompozice podle předkládaného vynálezu nosič, např. viskozní gel a částice, obsahující komprimovanou směs blahodárně účinného aktivního agens a činidla projevujícího charakteristickou nízkou rozpustnost ve vodě, které jsou uvnitř nosiče rozptýleny. Činidlo projevující charakteristickou nízkou rozpustnost ve vodě může být hydrofobní. Nosič je biokompatibilní a může být bioerodovatelný.

Z jednoho hlediska může být hydrofobní činidlo voleno z farmaceuticky přijatelného oleje, tuku, mastné kyseliny, esteru mastné kyseliny, vosku nebo jejich derivátu, který projevuje hydrofobní charakter. Hydrofobní činidlo v kompozici obsahuje nejlépe C_{16} - C_{24} mastnou kyselinu nebo její ester či farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo směsi shora uvedených. Hydrofobní činidlo v kompozici může obsahovat směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové. Obchodní kyselina stearová se obvykle dodává jako směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové, v níž kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 90 hm. % mastných kyselin hydrofobního činidla a kyselina stearová tvoří nejméně 40 hm. % mastných kyselin v hydrofobním činidle. V čistější formě tvoří kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady nejméně 96 hm. % mastných kyselin v hydrofobním činidle a kyselina stearová tvoří nejméně 90 hm. % mastných kyselin v hydrofobním činidle. Jiná komerčně dostupná norma stearové kyseliny obsahuje kolem 90 hm. % kyseliny stearové a zbytek bývá hlavně kyselina palmitová.

Z jiného hlediska vynálezu obsahují komprimované částice shora popisované kompozice prášek. Prášek může být dimenzován tak, že 90 % nebo více částic prochází sítem 50 mesh a je zadržováno na sítu 400 mesh. Často jsou částice voleny na základě průchodu sítem 70 mesh a zadržování na sítu 400 mesh. Odkazy na údaje o mesh zde a v celém popisu jsou US Standardem.

Blahodárně účinný agens může být ve vodě rozpustný nebo ve vodě nerozpustný a může mít malou molekulu nebo velkou molekulu. Avšak výhody vynálezu mohou být nejlépe uskutečňovány v případě léčivých látek ve vodě rozpustných. Obecně se v případě ve vodě nerozpustného blahodárně účinného agens výhody vynálezu uskuteční, když bude blahodárně účinný agens jiným způsobem interagovat se složkami nosiče, jako polymerem nebo rozpouštědlem, které je ve viskózním gelovitém nosiči typicky přítomno nebo s vodným prostředím, v němž dochází k použití.

Vynález nalézá aplikaci zejména u kompozic, ve kterých je účinná látka volena mezi DNA, cDNA, biologicky aktivními makromolekulami, proteiny, peptidy a polypeptidy. Příklady některých z takových účinných látek jsou lidský růstový hormon, α -, β - nebo γ -interferon, erythropoetin, glukagon, kalcitonin, heparin, interleukiny jako interleukin-1, interleukin-2, interleukin-11 a interleukin-12, Faktor VIII, Faktor IX, luteinizační hormon, relaxin, folikulárně stimulující hormon, atriální natriuretický faktor nebo filgrastim.

Z dalšího hlediska vynálezu obsahuje kompozice polymer volený ze skupiny, kterou tvoří polylaktidy, polyglykolidy, polykaprolaktony, polyanhydridy, polyaminy, polyurethany, polyesteramidy, polyorthoestery, polydioxanony, polyacetaly, polyketaly, polykarbonáty, polyorthokarbonáty, polyfosfazeny, sukcináty, poly(jablečná kyselina), poly(aminokyseliny), polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol, polyhydroxycelulosa, chitin, chitosan a jejich kopolymery, terpolymery a směsi.

Ještě z dalšího hlediska může být polymer kombinován s rozpouštědlem nebo systémem rozpouštědel, jež omezuje masivní příjem vody do implantátu. Taková rozpouštědla a rozpouštědlové systémy jsou zde identifikovány a mohou zahrnovat alkyl- nebo aralkyl-estery kyseliny benzoové. U předkládaných preferovaných systémů obsahuje kompozice polymer kyseliny poly(laktid-ko-glykolové) ("PLGA") a rozpouštědlo benzyl-benzoát nebo ethyl-benzoát, ve kterých jsou dispergovány částice komprimované směsi stearové kyseliny a blahodárně aktivního agens.

Z jiného hlediska vynálezu, doba uvolňování aktivní látky může být obvykle modifikována vhodnou volbou rozpouštědla pro polymer. Na příklad v případě PLGA a lidského růstového hormonu může benzyl-benzoát poskytovat dobu uvolňování v řádu jednoho měsíce nebo déle a ethyl-benzoát může poskytovat trvání uvolňování v řádu kolem jednoho týdne.

Ještě z jiného hlediska zahrnuje vynález kompozici obsahující bioerodovatelný nosič, který obsahuje polymer volený ze skupiny, kterou tvoří polylaktidy, polyglykolidy, polykaprolaktony, polyanhydridy, polyaminy, polyurethany, polyesteramidy, polyorthoestery, polydioxanony, polyacetaly, polyketaly, polykarbonáty, polyorthokarbonáty, polyfosfazeny, sukcináty, poly(jablečná kyselina), poly(aminokyseliny), polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol, polyhydroxycelulosa, chitin, chitosan a jejich kopolymery, terpolymery a směsi, a rozpouštědlo volené z alkyl- či aralkyl- esteru kyseliny benzoové a částic obsahujících komprimovanou směs aktivního agens a činidla vykazujícího charakteristickou nízkou rozpustnost ve

vodě, voleného ze skupiny, kterou tvoří farmaceuticky přijatelný olej, tuk, mastná kyselina, ester mastné kyseliny, vosk nebo jejich derivát, nebo směs shora uvedených, při čemž částice jsou v gelu dispergovány.

Hydrofobní činidlo v kompozici obsahuje nejlépe C_{16} - C_{24} mastnou kyselinu nebo její ester či farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo směsi shora uvedených. Hydrofobní činidlo v kompozici nejvhodněji obsahuje směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové. Obchodní kyselina stearová se obvykle dodává jako směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové, v níž kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 90 hm. % mastných kyselin hydrofobního činidla a kyselina stearová v hydrofobním činidle tvoří nejméně 40 hm. % mastných kyselin. V čistější formě tvoří kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady nejméně 96 hm. % mastných kyselin v hydrofobním činidle a kyselina stearová tvoří nejméně 90 hm. % mastných kyselin v hydrofobním činidle. Částice shora popisované kompozice mohou obsahovat prášek. Prášek může procházet sítím 50 mesh a nejméně 90 % nebo více částic obsahujících prášek prochází sítím 70 mesh a je zadržováno na sítu 400 mesh.

Z dalšího hlediska obsahuje vynález způsob přípravy kompozic podle předkládaného vynálezu zahrnující komprimování granulovaného nebo práškového blahodárně účinného agens, smíseného případně s modulátorem rychlosti rozpouštění nebo činidlem, které je charakterizováno nízkou rozpustností ve vodě, aby po granulaci vznikly komprimované částice obsahující blahodárně účinné agens a případné ingredience. Komprimování může být uskutečněno zhutněním samotného blahodárně účinného činidla nebo zhutněním směsi, což v takovém případě může být při tabletování, válcování nebo extruzi přes matrici vhodného rozměru při dostatečně vysokém tlaku, aby se materiál zhutnil a produktem byla kompaktní masa. Kompaktní masa se potom mele nebo drtí, aby z komprimovaného materiálu vznikly částice, např. granule nebo částčky s rozměrem prachu. Komprimované částice se dispergují po celém biokompatibilním nosiči a tak se vytvoří implantovatelná kompozice podle vynálezu.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález je zaměřen na zlepšené kompozice užitečné pro systémovou nebo lokální administraci blahodárně účinného agens tak, že se

subjektu implantuje implantovatelný systém obsahující kompozice podle vynálezu a na způsoby výroby pro výrobu takových kompozic.

Definice

Termín "AUC" znamená plochu pod křivkou získanou u subjektu při esejí *in vivo* vynesení koncentrace blahodárně účinného činidla v krevní plasmě proti času, který je měřen od doby implantace kompozice do doby " t " po implantaci. Čas " t " bude odpovídat době podávání blahodárně účinné látky subjektu.

Termín "blahodárně účinný agens (činidlo, prostředek,)" značí činidlo, které způsobuje požadovaný blahodárny, často farmakologický efekt po administraci člověku nebo zvířeti, ať samotný nebo v kombinaci s jinými farmaceutickými excipienty nebo inertními ingrediencemi.

Termín "index rychlého výronu" pro jednotlivou kompozici zamýšlenou pro systémové podávání blahodárně účinného činidla znamená kvocient získaný vydělením (I) AUC vypočtenou pro předem určenou časovou periodu po implantaci kompozice subjektu dělenou počtem hodin předem určené periody, (II) AUC vypočtenou pro časovou periodu pro podávání blahodárně účinného činidla dělenou počtem hodin celkového trvání doby podávání. Vzhledem k odkazu na zde udávané číselné hodnoty indexů rychlého výronu, bude předem určená perioda 24 hodin. Je však zjištěno, že při jiných aplikacích může trvání předem určené periody záviset na povaze blahodárně účinného činidla a terapeutické aplikaci tak, že předem stanovená perioda může být krátká, ale měřitelná perioda bezprostředně po implantaci nebo perioda delší. U většiny aplikací by se však neměly očekávat delší periody, které by překračovaly více než 96 hodin.

Termín "komprimovaný" s ohledem na materiál nebo směs materiálů znamená, že materiál nebo směs materiálů je stlačena nebo zhutněna tak, že jejich celková hustota po stlačení nebo zhutnění je větší než byla před stlačením nebo zhutněním. Komprimování nebo zhutnění je obvykle uskutečňováno tabletizací nebo peletizací shora zmíněné směsi pomocí konvenčních postupů, nebo zhutněním pomocí válcování, nebo extrusí shora zmíněných materiálů pomocí konvenčních postupů.

Termín "komprimované částice" s ohledem na blahodárně účinný prostředek, nebo směs blahodárně účinného prostředku a modulátoru rychlosti rozpouštění, anebo směs blahodárně účinného prostředku a činidla vykazujícího charakteristickou

nízkou rozpustnost ve vodě znamená, že částice jsou tvořeny z komprimovaných nebo zhutněných částíček blahodárně účinného prostředku nebo směsi komprimovaných nebo zhutněných částíček blahodárně účinného prostředku a modulátoru rychlosti rozpouštění, respektive nebo komprimované nebo zhutněné směsi blahodárně účinného prostředku a činidla vykazujícího charakteristickou nízkou rozpustnost ve vodě. Komprimované částice mohou být vytvořeny granulací z větší komprimované nebo zhutněné hmoty tak jako při tabletování, peletizaci, zhutňování válcem nebo extrusní operaci, drcením hmoty, aby se utvořily částice, ze kterých mohou být granule nebo prášek. Pro tyto účely mají částice obvykle maximální rozměr nebo velikost mezi kolem 0,1 mikronu do kolem 500 mikronů, častěji 5 mikronů do kolem 400 mikronů. "Granule" se obvykle vztahují na částice mající průměrnou velikost větší než částíčky prášku. Termín "částice" je včetně granulí a prášku.

Frází "dispergovaný" je míněno, aby zahrnovala všechny způsoby, kterými se v nosiči zajišťuje přítomnost komprimovaných částic blahodárně účinného činidla nebo směsi blahodárně účinného prostředku a modulátoru rychlosti rozpouštění, nebo směsi blahodárně účinného agens a činidla vykazujícího charakteristickou nízkou rozpustnost ve vodě, a zahrnuje disperzi, suspenzi a podobně.

Termín "systémový" vzhledem k poskytování nebo podávání blahodárně účinného agens subjektu znamená, že blahodárně účinný agens je v krevní plasmě detegovatelný na biologicky významné úrovni.

Termín "lokální" vzhledem k poskytování nebo podávání blahodárně účinného prostředku subjektu znamená, že blahodárně účinný agens je subjektu podáván do lokalizovaného místa, ale není v krevní plasmě subjektu detegovatelný na biologicky významné úrovni.

Termín "gel" nebo "gelový vehikul", který zde může být používán zaměnitelně, znamená kompozici tvořenou směsí polymeru a rozpouštědla za nepřítomnosti blahodárně účinného činidla a zahrnuje na příklad roztoky polymerů, hydrogely, emulze, želatiny a podobně.

Termín "prodloužená perioda" znamená časový úsek během kterého dochází k uvolňování blahodárně účinného činidla z implantátu podle vynálezu, což obvykle bude kolem jednoho týdne nebo déle a nejlépe kolem 30 dnů nebo déle, ale může být i 3 měsíce nebo déle.

Termín "počáteční rychlý výron " vzhledem k jednotlivé kompozici podle tohoto vynálezu znamená kvocient získaný vydělením (I) hmotnosti množství blahodárně účinného činidla uvolněného z kompozice v předem určené počáteční časové periodě po implantaci, typicky to je časový úsek právě po implantaci až do doby 96 hodin, (II) celkovým množstvím blahodárně účinné látky, které má být dodáno z implantované kompozice. Rozumí se, že počáteční rychlý výron se může měnit v závislosti na tvaru a ploše povrchu implantátu. Podle toho zde popisovaná procenta a indexy rychlého výronu související s počátečním rychlým výronem jsou zamýšleny k aplikování na kompozice testované ve formě, která je výsledkem dávkování kompozice standardní injekční stříkačkou.

Termín "stearová kyselina " jak je používán zde, pokud kontext nevyžaduje jinak, se týká komerčně dostupných směsí kyseliny stearové ($C_{18}H_{36}O_2$) a kyseliny palmitové ($C_{16}H_{32}O_2$), které jsou podávány jako kyselina stearová. Obsah kyseliny stearové ve směsi je nejspíše ne méně než 40 % a suma obou kyselin není méně než 90 % směsi. Kyselina se vyrábí typicky hydrogenací bavlníkového a jiných rostlinných olejů nebo hydrolýzou tuku při vysokém tlaku a vysoké teplotě, poskytující shora zmíněnou směs.

Termínem "subjekt" se vzhledem k podávání kompozice podle vynálezu rozumí živočich nebo lidská bytost.

Vzhledem k tomu, že při nejmenším na molekulární úrovni budou všechna rozpouštědla rozpustná ve vodě (tj. mísitelná s vodou) v určitém velmi omezeném rozsahu, termín "nemísitelná" jak se zde používá znamená, že 7 hm. % nebo méně rozpouštědla je rozpustných nebo mísitelných s vodou. Pro účely tohoto objevu se předpokládá, že hodnoty rozpustnosti rozpouštědla ve vodě jsou stanovovány při 20°C. Protože je obecně známo, že hodnoty rozpustnosti tak, jak jsou uváděny, nemusí být prováděny vždy za stejných podmínek, hranice rozpustnosti, zde uváděné jako hmotnostní procenta mísitelnosti nebo rozpustnosti ve vodě coby součást rozmezí nebo horní limit, nemusí být absolutní. Na příklad, jestliže je zde uváděna horní hranice rozpustnosti ve vodě jako "7 hm. %" a další ohraničení rozpouštědla se neuvádějí, je pro rozpouštědlo "triacetin", jehož rozpustnost ve vodě se uvádí 7,17 g ve 100 ml vody, uvažováno, že se zahrnuje do limitu 7%. Jak je zde užívána hranice rozpustnosti ve vodě menší než 7 hm. %, nezahrnuje rozpouštědlo triacetin nebo rozpouštědla, která mají ve vodě rozpustnosti stejné nebo větší než triacetin.

Předkládaný vynález zahrnuje bioerodovatelný a biokompatibilní nosič, např. viskozní gel a částice obsahující komprimovanou blahodárně účinný prostředek, které jsou rozptýleny uvnitř nosiče. Částice mohou být tvořeny z blahodárně účinného agens samotného, nebo s příměsí farmaceuticky přijatelných inertních ingrediencí. Před zkomprimováním může být blahodárně účinný prostředek navíc smísen s modulátorem rychlosti rozpouštění nebo činidlem s malou rozpustností ve vodě, tak jako je hydrofobní činidlo. Jak se zde popisuje, může bioerodovatelný nosič obsahovat polymer a jak je tu popisováno být kombinován s vhodnými rozpouštědly, aby se vytvořil viskozní gel, jako jsou takové gely, které omezují velkou absorpci vody.

Komprimování blahodárně účinného činidla do tablet a následující drcení poskytuje částice blahodárně účinného prostředku, u kterých je plocha povrchu v poměru k hmotě menší než v případě, kdy jsou částice blahodárně účinného prostředku tvořeny konvenčními metodami, jako je sušení sprejováním, srážení z roztoku a podobně. Protože snížení poměru plochy povrchu k hmotě nemůže výrazně snižovat rychlost absorpce vody a následné rozpouštění nebo dispersi blahodárně účinného prostředku při studiích rozpouštění *in vitro*, kombinace takto komprimovaných částic ve viskozních polymerních gelech jak se tu popisuje, poskytuje výraznou redukci absorpce vody částicemi ve srovnání s nekomprimovanými částicemi v takových gelech.

Například zatímco nekomprimované částice hGH vytvořené sprejovým sušením, se středními průměry částic v řádu 5 mikronů, se mohou při USP esejí rozpouštění rozpustit v časovém rozmezí řádu sekund, komprimované částice stejné nebo podobné velikosti se mohou rozpustit v řádu minut. Ve viskozních polymerních gelech utvořených s nemísitelnými rozpouštědly, jak jsou zde popisovány, mohou komprimované hGH částice zachovávat svoji integritu a udržovat proces rozpouštění a difuze z implantátu po dobu dní nebo týdnů. Snížená absorpce vody v mikroprostředí částic blahodárně účinného agens moduluje nebo eliminuje rychlý výron a umožňuje prodlužované uvolňování blahodárně účinného prostředku z implantátu.

Pro účely popisu bude příprava kompozic podle vynálezu ilustrována směsmi blahodárně účinného agens a jednoho nebo více činidel vykazujících nízkou rozpustnost ve vodě, tak jako jsou hydrofobní činidla. Komprimované částice blahodárně účinného prostředku samotného, který může obsahovat farmaceuticky

přijatelné excipients nebo případně být smísen s modulátorem rychlosti rozpouštění, mohou být vytvořeny stejným způsobem jako s hydrofobními činidly s výjimkou, že kroky zahrnující hydrofobní činidla jsou eliminovány v případě blahodárně účinného prostředku samotného. Pokud částice obsahují směs blahodárně účinného prostředku a modulátoru rychlosti rozpouštění, náhrada modulátoru rychlosti za hydrofobní činidlo v popsaném postupu, obvykle poskytne potřebný materiál pro další zpracování. Typicky se potom komprimované tablety blahodárně účinného prostředku buď samotné nebo s příměsemi formují běžnými tabletovacími metodami, tablety se drtí nebo melou a vznikající částice se třídí proséváním sítý pro získání částic v tom rozmezí velikostí, jak je zde jinde popsáno. Po roztržení se částice spojují s gelem a u preferovaného provedení se naplňují do injekčních stříkaček. Alternativně může být blahodárně účinná látka samotná nebo ve shora popsaných směsích zhutněna ve válcovém zhutňovači a potom nadrcena nebo umleta na částice s vhodnými velikostmi.

Shodně při jednom provedení vynálezu jsou komprimované částice, obsahující komprimovanou směs blahodárně účinného agens a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, dispergovány v implantovatelném nosiči. Komprimované částice jsou běžně tvořeny počátečním tabletováním nebo peletizací směsi blahodárně účinného prostředku a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě. I když to není absolutní požadavek, nejlépe se dokonale smísí do důkladné homogenity tak, že koncentrace různých složek je z velké části po celé směsi stejná. Aby se dosáhlo požadovaného stupně promísení, blahodárně účinný agens a činidlo jeví charakteristiku nízké rozpustnosti ve vodě mohou být rozdrčeny do práškovitého stavu, pokud v takovém stavu nebyly před jejich smísením.

Po smísení je směs částic komprimována do tablet nebo pelet nebo zhutněna válcem anebo vytlačována, aby se vytvořila komprimovaná hmota, která má větší hustotu než byla hustota agregovaných částic směsi před krokem stlačování. Směs blahodárně účinného prostředku a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě je obvykle tabletována v obyčejném tabletovacím lisu, jak jsou běžné ve farmaceutické průmyslové výrobě. Pro výrobu menšího objemu může být používán jednoduchý ručně řízený lis Carver. Pro výrobu většího objemu mohou být používány automatizované lisy. Řada komerčně dostupných tabletovacích lisů je popisována v Remington's Pharmaceutical Sciences, 11. vydání, str. 1647-1653 (1990), Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, a tam jsou obsaženy lisy jako ty, co jsou

vyráběny u Stokes-Pennwalt, Manesty i jiné. Potom se tableťovaná směs drtí nebo mele, aby vznikly komprimované částice směsi, které mohou být prosívány sítí různých rozměrů a poskytují komprimované částice ve velikosti částíček požadovaného rozsahu. Jak se popisuje na jiném místě, lisovací válce a extrudery mohou být rovněž využity na vytvoření kompaktních přípravků, které mohou být drceny nebo mlety a roztrženy podle velikosti, aby se získaly částice k rozptýlení do nosiče. Lisovací válce jsou dostupné u Alexander Werk, Remscheid, Německo a Gerteis, Jona, Švýcarsko.

V případě blahodárně účinného prostředku, který může být citlivý na teplo, tak jako jsou proteiny nebo peptidy, které mohou být náchylné k denaturaci za podmínek trvale zvýšené teploty, je třeba, aby doba komprimování byla relativně krátká. V důsledku toho je jakýkoliv vzestup teploty u komprimované kompozice během tableťování omezován na krátkou dobu trvání. I razidlo a raznice lisu poskytuje příhodný tepelný pokles při rozptylování tepla, které jinak může škodlivě ovlivnit blahodárně účinný prostředek. I když tu zvýšení teploty je, bude přechodné a nepříznivě neovlivní blahodárně účinný prostředek, např. protein nebo peptid či jinou substanci, která může být na teplo citlivá.

Komprimované částice se potom rozptylují po nosiči, jako je biokompatibilní polymer, který může být bioerodovatelný. Nosič může být tuhý nebo polotuhý a do subjektu chirurgicky implantovaný nebo může být nosič pro implantaci připraven injekcí jako kapalina, která bude tuhnout *in situ* nebo jako gel. Kvůli udržení disperse částic v nosiči v případě implantace injekcí se preferuje použití vikožního gelu.

Činidla, která mají charakter nízké rozpustnosti ve vodě, a která jsou v předkládaném vynálezu použitelná, mohou zahrnovat aniontové, kationtové a neiontové povrchově aktivní látky, které mají ve vodě rozpustnost nižší než je rozpustnost blahodárně účinného prostředku ve vodě i jiných hydrofobních materiálů, jež s blahodárně účinným prostředkem škodlivě neinteragují a jsou kompatibilní s komprimováním, když jsou k blahodárně účinnému prostředku přimísěny. Vhodná činidla mohou být volena z detergentů popisovaných v Remington's Pharmaceutical Sciences, viz nahoře, na stranách 267-268. V současné době preferovaná činidla představují mastné kyseliny s C_{16} - C_{24} dlouhým řetězcem, estery takových mastných kyselin s dlouhým řetězcem, farmaceuticky přijatelné soli a jejich směsi. Zvláště preferované jsou stearová kyselina, palmitová kyselina a myristová kyselina, estery a jejich farmaceuticky přijatelné soli a směsi.

předcházejících. Další činidla, která propůjčují hydrofobicitu komprimovaným částicím obsahujícím blahodárně účinný prostředek mohou představovat kolagen, vosky, lipidy, liposomy a polymerní materiály.

Modulátory rychlosti rozpouštění mohou být ve směsi částic nahrazeny činidly majícími charakter nízké rozpustnosti ve vodě a volba takového(vých) modulátoru(ů) závisí na fysochemických vlastnostech blahodárně účinného prostředku. Za některých okolností může být žádoucí rozptýlit modulátor rychlosti rozpouštění po bioerodovatelném nosiči, v němž jsou dispergovány komprimované částice.

Modulátory rychlosti rozpouštění byly popsány v příbuzných přihláškách a publikovaných patentech i literatuře a zahrnují na příklad kovové kationty, jak se popisuje v US patentu 5,656,297 a činidla popisovaná v US patentu 5,674,534, na něž se zde odkazuje. Vedle toho mohou modulátory rychlosti rozpouštění obsahovat materiály, které způsobují efekt uzávěry objemu a/nebo v mikroprostředí částic odsávají vodu. Pro rozsah poutání vody takovými materiály, je důležité, aby byly voleny ty, které mají čistý efekt odsávání vody, takže do mikroprostředí částic není naháněno více vody než by bylo přítomno v nepřítomnosti materiálu poutajícího vodu. Typicky to může být stanoveno hodnocením celkové absorpce vody směsí gelového vehikulu a částic blahodárně účinného prostředku za přítomnosti nebo bez materiálu poutajícího vodu. Takové modulátory mohou být voleny z mono-, di- a trikarboxylových kyselin, esterů, solí a alkoholů od nich, vodorozpustných polymerů jako je polyethylenglykol a poloxamery. Aplikovány mohou být polyethylenglykoly s molekulovou hmotností mezi 3.000 a 10.000 daltonů, avšak obvykle se preferují materiály s vyššími molekulovými hmotnostmi. Takové modulátory mohou být před krokem zhuňování kombinovány s blahodárně účinnými prostředky běžnými způsoby, např. sušením sprejováním, lyofilisací nebo potahováním na pánvi.

Blahodárně účinným prostředkem může být jakákoliv fyziologicky nebo farmakologicky účinná substance nebo substance případně v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči a dalšími ingrediencemi jako antioxidanty, stabilizačními činidly, látkami zvyšujícími permeaci atd., které v podstatě neovlivňují nepříznivě výhodné výsledky, které lze dosahovat předkládaným vynálezem. Blahodárně účinným prostředkem může být jakékoliv z činidel, jež jsou podávána do těla člověka nebo zvířete, a která jsou především rozpustná ve vodě spíše než v rozpouštědlech rozpouštějící polymery. Tato činidla zahrnují drogy, medikamenty, vitaminy, živiny a podobně. Mezi typy činidel, které odpovídají tomuto popisu, jsou

zahrnuty sloučeniny o nižší molekulové hmotnosti, biologicky aktivní makromolekuly, proteiny, peptidy, genetický materiál, živiny, vitaminy, potravinové doplňky, pohlavní sterilanty, inhibitory plodnosti a promotory plodnosti.

Drogy, které mohou být podávány podle předkládaného vynálezu zahrnují drogy, které působí na periferní nervy, adrenergické receptory, cholinergické receptory, kosterní svalstvo, kardiovaskulární systém, hladké svalstvo, krevní oběhový systém, synoptická místa, spojovací místa neuroefektoru, endokrinní a hormonální systémy, imunologický systém, reprodukční systém, kosterní systém, autakoidní systémy, vyživovací a vyměšovací systémy, histaminový systém a centrální nervový systém. Vhodná činidla mohou být volena na příklad mezi DNA, cDNA, proteiny, enzymy, hormony, polynukleotidy, nukleoproteiny, polysacharidy, glykoproteiny, lipoproteiny, polypeptidy, steroidy, analgetika, lokální anestetika, antibiotika, protizánětlivé kortikosteroidy, oční léky a syntetické analogy těchto species.

Příklady léků, které mohou být podávány v kompozicích podle vynálezu představují, ale nejsou omezeny jen na prochlorperzin edisylát, síran železnatý, aminokapronovou kyselinu, mekamlamin hydrochlorid, prokainamid hydrochlorid, amfetamin sulfát, methamfetamin hydrochlorid, benzamfetamin hydrochlorid, isoproterenol sulfát, fenmetrazin hydrochlorid, bethanechol chlorid, methacholin chlorid, pilokarpin hydrochlorid, atropin sulfát, skopolamin bromid, isopropamid jodid, tridihexethyl chlorid, fenformin hydrochlorid, methylfenidát hydrochlorid, theofylin cholinát, cefalexin hydrochlorid, difenidol, meklizin hydrochlorid, prochlorperazin maleinát, fenoxibenzamin, triethylperzin maleinát, anisindon, difenadion, erythryl tetranitrát, digoxin, isofluorát, acetazolamid, methazolamid, bendroflumethiazid, chlorpromaid, tolazamid, chlormadinon acetát, fenaglykodol, allopurinol, aluminium aspirin, methotrexát, acetylsulfisoxazol, erythromycin, hydrokortizon, hydrokortikosteron acetát, kortizon acetát, dexamethazon a jeho deriváty jako betamethazon, triamcinolon, methyltestosteron, 17-S-estradiol, ethinylestradiol, ethinylestradiol-3-methylether, prednisolon, 17- α -hydroxyprogesteron acetát, 19-norprogesteron, norgestrel, norethindron, norethisteron, norethiederon, progesteron, norgesteron, norethynodrel, aspirin, indomethacin, naproxen, fenoprofen, sulindac, indoprofen, nitroglycerin, isosorbid dinitrát, propanolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidin, klonidin, imipramin, levodopa, chlorpromazin, methylidopa, dihydroxyfenylalanin, theofyllin, kalcium glukonát, ketoprofen, ibuprofen, cefalexin,

erythromycin, haloperidol, zomepirac, laktát železnatý, vinkamin, diazepam, fenoxibenzamin, diltiazem, milrinon, mandol, quanbenz, hydrochlorthiazid, ranitidin, flurbiprofen, fenufen, fluprofen, tolmetin, alklofenak, mefenamic, flufenamic, difuinal, nimodipin, nitrendipin, nisoldipin, nikardipin, felodipin, lidoflazin, tiapamil, gallopamil, amlodipin, mioflazin, lisinolpril, enalapril, enalaprilat, kaptopril, ramipril, famotidin, nizatidin, sukralfat, etintidin, tetratolol, minoxidil, chlórdiazepoxid, diazepam, amitriptylin a imipramin.

Dalšími příklady jsou proteiny a peptidy, které však nejsou omezeny jen na morfogenetické proteiny kostí, insulin, kolchicin, glukagon, thyroidní stimulující hormony, parathyroidní a hypofyzární hormony, kalcitonin, renin, prolaktin, kortikotropin, tyrotropní hormon, folikulární stimulující hormon, chorionický gonadotropin, gonadotropin uvolňující hormon, hovězí somatotropin, vepřový somatotropin, oxytocin, vasopressin, GRF, somatostatin, lypressin, pankreozymín, lutenizační hormon, LHRH, agonisté a antagonisté LHRH, leuprolid, interferony jako interferon α -2a, interferon α -2b, konsensus interferon, interleukiny, růstové hormony jako lidský růstový hormon a jeho deriváty tak jako lidský methionin-růstový hormon a lidský des-fenylalanin růstový hormon, hovězí růstový hormon a vepřový růstový hormon, inhibitory fertility jako prostaglandiny, promotory fertility, růstové faktory jako insulinu podobný růstový faktor, koagulační faktory, faktor uvolňující lidský pankreatický hormon, analogy a deriváty těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, nebo jejich analogy či deriváty.

Předkládaný vynález má aplikaci zejména při podávání blahodárně účinných činidel volených z DNA, cDNA, biologicky aktivních makromolekul, proteinů, peptidů a polypeptidů. Příklady takových blahodárně účinných činidel jsou lidský růstový hormon, α -, β - nebo γ - interferon, erythropoetin, glukagon, kalcitonin, heparin, interleukiny jako interleukin-1, interleukin-2, interleukin-11 a interleukin-12, faktor VIII, faktor IX, luteinizační hormon, relaxin, folikulárně stimulující hormon, atriální natriuretický faktor nebo filgrastim.

Předkládaný vynález nalézá rovněž aplikaci v chemoterapeutických činidlech k lokální aplikaci, aby se odstranily nebo minimalizovaly systémové vedlejší účinky. Gely podle předkládaného vynálezu obsahující chemoterapeutická činidla mohou být pro prodlužované dlouhodobé podávání chemoterapeutického činidla injektovány přímo do tkáně tumoru. U některých případů, zvláště po resekci tumoru, může být gel implantován rovnou do vzniklé dutiny nebo může být aplikován jako obklad zbylé

tkáně. U případů, kdy je gel implantován po chirurgickém zákroku, je možné využívat gelů majících vyšší viskozity, vzhledem k tomu, že nemusí procházet jehlou s malým průměrem. Reprezentativní chemoterapeutická činidla, která mohou být podávána v souhlase s postupy podle předkládaného vynálezu zahrnují na příklad karboplatinu, cisplatinu, paclitaxel, BCNU, vincristin, kamptothecin, etoposid, cytokiny, ribozymy, interferony, oligonukleotidy a oligonukleotidové sekvence, které inhibují translaci nebo transkripci genů tumoru, funkční deriváty předcházejících látek a obecně známá chemoterapeutická činidla jako jsou ty, které se popisují v U.S. patentu 5,651,986. Předkládaná přihláška má speciálně využití v protražovaném podávání ve vodě rozpustných chemoterapeutických činidel jako je na příklad cisplatina a karboplatina a ve vodě rozpustných derivátů paclitaxelu. Ty vlastnosti vynálezu, které minimalizují efekt rychlého výronu, jsou zejména výhodné pro aplikování ve vodě rozpustných blahodárně účinných prostředků všeho druhu, avšak zejména oněch sloučenin, které jsou klinicky využitelné a účinné, ale mohou mít nepříznivé vedlejší účinky.

Do shora nezmíněného rozsahu mohou být rovněž použity blahodárně účinné prostředky popisované v předešle zmíněném U.S. patentu 5,242,910. Zvláštní výhoda předkládaného vynálezu je, že materiály jako proteiny, jak je doloženo enzymem lysozymem a cDNA a DNA, inkorporovanými do vektorů virálních i nevirálních, které se nesnadno dají mikroenkapsulovat nebo zpracovat na mikrosféry, mohou být inkorporovány do kompozic podle předkládaného vynálezu bez stupně degradace způsobené expozicí vůči vysoké teplotě a denaturujícím rozpouštědly, často existujícím při jiných technikách zpracování.

Blahodárně účinný agens může být získán jako prášek, nebo pokud je kapalný může být inkorporován do porézní tuhé částice jako bezvodého fosforečnanu vápenatého, který je prodáván pod obchodní značkou Fujicalin firmou Fuji Chemical Industries (U.S.A.) Inc., Engelwood, New Jersey, nebo práškového magnesium aluminometasilikátu, prodáváného pod obchodní značkou Neusilin firmou Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Toyam, Japonsko.

Pro zhutňování vhodné částice blahodárně účinného agens mají typicky průměrnou velikost částic od kolem 0,1 do kolem 200 mikronů, raději od kolem 1 do kolem 100 mikronů, často od kolem 0,1 do kolem 50 mikronů a úplně nejlépe 2-10 mikronů. Na vytvoření částic blahodárně účinného agens o různých velikostech

mohou být také využity konvenční lyofilizační procesy za použití vhodných mrazících a sušících cyklů.

Implantovatelný nosič pro blahodárně účinný prostředek může být zhotoven jako gel. Gel může být viskozní a tvořený polymerem. Gel může být tvořen takovými komponentami, že je také omezeno množství absorpce vody do implantátu. Preferovaný systém nosiče zahrnuje ty systémy, které byly podrobně popsány v patentové přihlášce č. 08/993,208, podané 18. prosince 1997, a v odpovídající PCT přihlášce nesoucí mezinárodní číslo publikace WO 98/26359 a datum mezinárodní publikace 2. červenec 1998. Na tuto publikovanou přihlášku se může odkázat pro podrobnosti o mnoha polymerních systémech, které jsou zvláště užitečné pro předkládaný vynález. Avšak právě tak mohou být použity i jiné polymerní systémy.

Polymer, rozpouštědlo a další činidla podle vynálezu by měly být biokompatibilní, což znamená, že by neměly způsobovat nepatřičné podráždění nebo nekrozu v prostředí, v němž jsou použity. Prostředí aplikace je kapalné prostředí a může zahrnovat subkutánní nebo intramuskulární podíl anebo tělesné dutiny člověka nebo zvířete.

Polymery, které mohou být využívány podle vynálezu mohou být biodegradabilní a zahrnují polylaktidy, polyglykolidy, polykaprolaktony, polyanhydridy, polyaminy, polyurethany, polyesteramidy, polyorthoestery, polydioxanony, polyacetaly, polyketaly, polykarbonáty, polyorthokarbonáty, polyfosfazený, sukcináty, poly(jablečnou kyselinu), poly(aminokyseliny), polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol, polyhydroxycelulosu, chitin, chitosan a jejich kopolymery, terpolymery a směsi, avšak nejsou omezeny jen na tyto.

V současné době preferovanými polymery jsou polylaktidy, to znamená na mléčné kyselině založený polymer, který může být založen na mléčné kyselině jediné nebo může být kopolymerem založeným na kyselině mléčné a kyselině glykolové, který může obsahovat malá množství jiných komonomerů, jež podstatně neovlivňují výhodné výsledky, které je možné dosahovat podle předkládaného vynálezu. Když je zde použit termín "mléčná kyselina", zahrnuje isomery kyselinu L-mléčnou, kyselinu D-mléčnou, kyselinu DL-mléčnou a laktid, zatímco termín "glykolová kyselina" zahrnuje glykolid. Nejvíce preferovány jsou kopolymery poly(laktid-glykolid) označované obvykle jako PLGA. Polymer může mít poměr monomeru mléčná kyselina : glykolová kyselina od kolem 100 : 0 do kolem 15 : 85, vhodněji od kolem

60 : 40 do kolem 75 : 25 a zvláště vhodný kopolymer má poměr monomeru mléčná kyselina : glykolová kyselina kolem 50 : 50.

Polymer založený na mléčné kyselině má průměrnou hodnotu molekulární hmotnosti od kolem 1.000 do kolem 120.000, lépe od kolem 5.000 do kolem 30.000, jak bylo stanoveno pomocí plynové chromatografie. Jak je naznačeno ve shora zmíněném U.S. patentu č. 5 242 910, může být polymer připraven podle návodů v U.S. patentu 4 443 340. Polymer založený na mléčné kyselině může být alternativně připraven přímo z kyseliny mléčné a směsi kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (v přítomnosti nebo bez dalšího ko-monomeru) v soulase s technikami uvedenými v U.S. patentu č. 5 310 865. Obsahy všech těchto patentů jsou zde zahrnuty v odkazech.

Vhodné polymery založené na kyselině mléčné jsou obchodně dostupné. Na příklad kopolymery mléčná kyselina : glykolová kyselina 50 : 50 s molekulovými hmotnostmi 5.000, 10.000, 30.000 a 100.000, raději kolem 8.000 až 13.000 a nejspíše kolem 10.000 a s širokou rozmanitostí koncových skupin pro upravení citlivosti vůči hydrolýze a následného rozštěpení polymerního řetězce, jsou dosažitelné od firmy Boehringer Ingelheim (Petersburg, VA). Další polymery představují na příklad poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® L104, PLGA-L104, kódové č. 33007, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG206, PLGA-206, kódové č. 8815, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG502, PLGA-502, kód 0000366, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG502H, PLGA-502H, kódové č. 260187, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG503, PLGA-503, kódové č. 0080765, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG506, PLGA-506, kódové č. 95051, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG755, PLGA-755, kódové č. 9537, (Boehringer Ingelheim Chemicals, inc., Petersburg, VA).

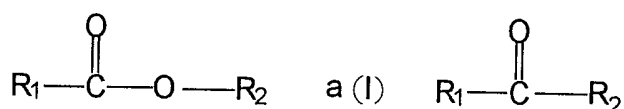
Biokompatibilní polymer je v gelové kompozici přítomen v množství od kolem 5 hm.% do kolem 80 hm.%, lépe od kolem 30 hm.% do kolem 70 hm.% a často 40 hm.% až 60 hm.% viskozního gelu a viskozní gel zahrnuje spojená množství biokompatibilního polymeru a rozpouštědla. Aby se připravily implantovatelné nebo injektovatelné viskozní gely bude se rozpouštědlo k polymeru přidávat v množstvích, která jsou zde uvedena.

Rozpouštědlo by mělo být biokompatibilní a nejlépe by mělo s polymerem tvořit viskozní gel a omezovat absorpci vody do implantátu. Rozpouštědlem může být jediné rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel vykazující shora uvedené vlastnosti.

Termín "rozpouštědlo (solvent)", pokud není speciálně uvedeno jinak, znamená jediné rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel. V předkládaném vynálezu může být využívána široká řada rozpouštědel. Používat se mohou rozpouštědla ve vodě rozpustná včetně těch, která jsou vysoce, mírně nebo stěží rozpustná, stejně jako rozpouštědla, která mají tak omezenou rozpustnost, že mohou být považována za nerozpustná nebo s vodou nemísitelná. Protože předkládaný vynález ustavuje kolem blahodárně účinného činidla mikroprostředí, které má sklon zpomalovat absorpci vody v blízkosti a u blahodárně účinného činidla, mohou být pro polymer užívána rozpouštědla, která jsou rozpustná ve vodě, třebaže taková rozpouštědla nemusí být právě preferována. Taková rozpouštědla mohou zahrnovat na příklad triacetin, diacetin, tributyrin, estery citronové kyseliny jako triethyl-citrát, tributyl-citrát, acetyl-triethyl-citrát a acetyl-tributyl-citrát, triethyl-glyceridy, triethyl-fosfát, diethyl-ftalát, diethyl-tartarát, minerální olej, polybuten, kapalný silikon, glycerol, ethylen-glykol, polyethylen-glykol, oktanol, ethyl-laktát, propylen-glykol, propylen-karbonát, ethylen-karbonát, butyrolakton, ethylen-oxid, propylen-oxid, N-methyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, glycerol-formal, methyl-acetát, ethyl-acetát, methyl(ethyl)keton, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, kaprolaktam, decyl(methyl)sulfoxid, kyselina olejová a 1-dodecylazacykloheptan-2-on a jejich směsi, není to však omezeno jen na ně.

V současné době je dáována přednost kontrolovat množství vody absorbované implantátem pomocí rozpouštědel, která podstatně omezují absorpci vody implantátem. Taková rozpouštědla lze charakterizovat jako s vodou nemísitelná, tj. mající rozpustnost ve vodě nižší než 7 hm.%. Vhodná jsou rozpouštědla ve vodě rozpustná pět hmotnostních procent nebo méně, raději tři hmotnostní procenta ve vodě rozpustná nebo méně a ještě raději jedno hmotnostní procento nebo méně ve vodě rozpustná. Největší přednost se dává, když je rozpustnost solventu ve vodě rovna nebo je méně než 0,5 hm.%.

Rozpouštědla, která mají shora uvedené parametry rozpustnosti mohou být volena z nižších alkyl- a aralkylesterů arylkyselin jako je kyselina benzoová, kyseliny ftalové, kyselina salicylová, nižší alkyl estery kyseliny citronové jako triethyl-citrát a tributyl-citrát a podobně a aryl- aralkyl- a nižší alkylketony. Mezi preferovanými rozpouštědly jsou ty, která mají rozpustnosti v předcházejícím rozmezí, volená z (I) sloučenin majících následující strukturní vzorce:



ve kterých R_1 je aryl nebo aralkyl, R_2 je nižší alkyl nebo aralkyl a R_1 a R_2 jsou případně stejná nebo různá, s tou výhradou, že jsou-li každé z R_1 a R_2 nižší alkyl, celkový počet uhlíkových atomů v R_1 a R_2 společně jsou 4 nebo více a (II) nižší alkyl- a aralkylestery ftalové kyseliny, isoftalové kyseliny a teraftalové kyseliny a (III) nižší alkyl- a aralkylestery citronové kyseliny. Pro účely tohoto textu nižší alkyl znamená uhlovodíky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, mající 1 až 6 uhlíkových atomů, substituované případně neinterferujícími substituenty; aralkyl znamená (nižší alkyl)fenyl, např. benzyl, fenetyl, 1-fenylpropyl, 2-fenylpropyl a podobně, kde alkylový podíl obsahuje od 1 do 6 uhlíkových atomů a aryl znamená fenyl případně substituovaný neinterferujícími substituenty. Mnoho rozpouštědel využitelných ve vynálezu je dostupných obchodně (Aldrich Chemicals, Sigma Chemicals) nebo může být připraveno běžnou esterifikací příslušných arylalkanových kyselin pomocí acylhalogenidů i případně esterifikačních katalyzátorů, jak se popisuje v U.S. patentu č. 5 556 905, na který se zde odkazuje, a v případě ketonů oxidací jejich precursorů, příslušných sekundárních alkoholů.

V praxi uznávané deriváty benzoové kyseliny, ze kterých mohou být volena rozpouštědla s požadovanou rozpustností, zahrnují: 1,4-cyklohexandimethanol-dibenzoát, diethylenglykol-dibenzoát, dipropylenglykol-dibenzoát, polypropylenglykol-dibenzoát, propylenglykol-dibenzoát, směs diethylenglykol-benzoátu a dipropylenglykol-dibenzoátu, polythylenglykol(200)-dibenzoát, isodecyl-benzoát, neopentylglykol-dibenzoát, glyceryl-tribenzoát, pentaerythritol-tetrabenzoát, kumylfenyl-benzoát, trimethylpentandiol-dibenzoát.

V praxi uzávané deriváty ftalové kyseliny, ze kterých mohou být volena rozpouštědla s požadovanou rozpustností, představují: alkylbenzyl-ftalát, bis-kumylfenyl-isoftalát, dibutoxyethyl-ftalát, dimethyl-ftalát, diethyl-ftalát, dibutyl-ftalát, diisobutyl-ftalát, butyl-oktyl-ftalát, diisoheptyl-ftalát, diisononyl-ftalát, nonyl-undecyl-ftalát, dioktyl-ftalát, diisooktyl-ftalát, dikapryl-ftalát, ftalát směsi alkoholů, di-(2-ethylhexyl)-ftalát, lineární heptyl-, nonyl-ftalát, lineární heptyl-, nonyl-, undecyl-ftalát, lineární nonyl-ftalát, lineární nonyl-undecyl-ftalát, lineární dinonyl-ftalát, didecyl-ftalát (diisodecyl-ftalát), diundecyl-ftalát, ditridecyl-ftalát, undecyl-dodecyl-ftalát, decyl-

tridecyl-ftalát, (50/50) směs dioktyl- a didecyl-ftalátu, butyl-benzyl-ftalát a dicyklohexyl-ftalát.

Preferovaná rozpouštědla zahrnují nižší alkyl- a aralkyl-estery arylkyselin popsané shora. Reprezentativními kyselinami jsou kyselina benzoová a kyseliny ftalové jako kyselina ftalová, kyselina isoftalová a kyselina tereftalová. Nejvíce preferovaná rozpouštědla jsou deriváty benzoové kyseliny a patří mezi ně, ale na ně nejsou omezeny, methyl-benzoát, ethyl-benzoát, n-propyl-benzoát, isopropyl-benzoát, butyl-benzoát, isobutyl-benzoát, sek-butyl-benzoát, terc-butyl-benzoát, isoamyl-benzoát a benzyl-benzoát, přičemž benzyl-benzoát je nejoblíbenější. Preferované směsi rozpouštědel jsou ty, ve kterých je benzyl-benzoát základním rozpouštědlem a směsi jsou tvořeny benzyl-benzoátem a buď triacetinem, tributyl-citrátem, triethylcitrátem nebo N-methyl-2-pyrrolidonem. Preferované směsi jsou ty, ve kterých je benzyl-benzoát přítomen co do hmotnosti v množství 50 % nebo více, lépe 60 % a více a nejlépe 80 % z celého množství přítomného rozpouštědla. Zvláště preferovanými směsemi jsou směsi s 80 : 20 vahovým dílům benzyl-benzoátu k triacetinu a benzyl-benzoátu k N-methyl-2-pyrrolidonu.

Dalšími rozpouštědly mohou být diethyl-tartarát, diethyl-maleinát, methyl-salicylát, p-anisaldehyd, fenyl-acetát, benzyl-salicylát, benzyl-acetát, methylfenyl-acetát, anisol, a diethyl-malonát.

Bylo zjištěno, že shora popsaná rozpouštědla, která mají ve vodě nižší rozpustnost než 7 hm.%, mohou být mísená s jedním nebo více dalšími mísitelnými rozpouštědly ("složky rozpouštědel"). Složky rozpouštědel, kompatibilní a mísitelné s původním rozpouštědlem, mohou mít vyšší mísitelnost s vodou a vznikající směsi mohou stále vykazovat výrazné omezení absorpce vody do implantátu. Takové směsi se označují jako "směsi složek rozpouštědel". Využitelná směs složek rozpouštědel může vykazovat větší rozpustnosti ve vodě než samotná původní rozpouštědla, typicky mezi 0,1 hm. % a až do 50 hm. % včetně, raději až do 30 hm. % včetně a nejvhodněji až do 10 hm. % včetně, bez škodlivého ovlivňování omezování absorpce vody vykazované implantáty podle vynálezu. Speciálně jsou preferovány směsi složek rozpouštědel, které mají ve vodě rozpustnost od kolem 0,1 hm. % do kolem 7 hm. %.

Složkami rozpouštědel využitelnými ve směsi složek rozpouštědel jsou ona rozpouštědla, která jsou mísitelná s původním rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel a zahrnují triacetin, diacetin, tributyrin, estery citronové kyseliny jako

triethyl-citrát, tributyl-citrát, acetyl-triethyl-citrát, acetyl-tributyl-citrát, triethyl-glyceridy, triethyl-fosfát, diethyl-ftalát, diethyl-tartarát, minerální olej, polybuten, kapalný silikon, glycerol, ethylen-glykol, polyethylen-glykol, oktanol, ethyl-laktát, propylen-glykol, propylen-karbonát, ethylen-karbonát, butyrolakton, ethylenoxid, propylenoxid, N-methyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, glycerol-formal, methyl-acetát, ethyl-acetát, methyl(ethyl)keton, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, kaprolaktam, decyl(methyl)sulfoxid, kyselinu olejovou a 1-dodecylazacykloheptan-2-on a jejich směsi, není to však omezeno jen na ně.

V obzvláště preferovaném provedení je rozpouštědlo voleno z nižších alkyl- a aralkylů esterů kyseliny benzoové a polymerem je polymer na basi kyseliny mléčné, nejčastěji PLGA s číselnou průměrnou molekulovou hmotností mezi kolem 8.000 do kolem 13.000, vhodněji kolem 10.000. V současné době nejužívanějšími rozpouštědly jsou benzyl-benzoát a nižší alkylestery kyseliny benzoové, zejména ethyl-benzoát. Gely na basi PLGA / benzyl-benzoát vykazují doby poskytování účinné substance v řádu jednoho měsíce nebo delšího trvání. Doby poskytování v řádu jednoho týdne jsou zaznamenávány u gelů na basi PLGA / ethyl-benzoát, gelů benzyl-benzoátových a ethyl-benzoátových majících v podstatě stejná složení s výjimkou rozdílu v rozpouštědle. Variace doby poskytování je užitečný nástroj pro ošetřujícího lékaře. Na příklad gely PLGA / ethyl-benzoát / lidský růstový hormon ("hGH"), připravené v soulase se zde uváděnými postupy, poskytují přibližně jednotýdenní podávání hGH. Takový model doby podávání může přinášet prospěch u pediatrických pacientů, kde je žádoucí přesné monitorování nárůstu u pacienta a podávání hGH může být ukončováno a začínáno přece jen jak je zapotřebí, bez potíží s denními injekcemi. Estery benzoové kyseliny mohou být používány samotné, nebo jak se zde popisuje, ve směsi s jinými mísitelnými rozpouštědly např. triacetinem.

Implantáty jsou vhodně připravovány jako viskozní gely, ve kterých jsou veskrze důkladně dispergovány komprimované částice blahodárně účinného činidla, směs blahodárně účinného činidla a modulátoru rozpouštění, nebo směs blahodárně účinného činidla a činidla vykazujícího charakteristickou nízkou rozpustnost ve vodě a takové směsi jsou užitečné jak pro systémovou, tak lokální aplikaci blahodárně účinného činidla, ať už počáteční rychlý výron je nebo není důležitým požadavkem. Gelový vehikul bude komprimovanými částicemi naplněn z 1 až 50 hm. %, hodněji 1 až 20 hm. %. Použití esterů benzoové kyseliny poskytuje dále zvýšenou kontrolu nad

migrací vody, což má za následek zvýšenou stabilitu blahodárně účinného činidla. Nízká absorpce vody, tj. omezená migrace vody do gelové kompozice po implantaci, dovoluje odborníkovi praktikujícímu vynález limitovat transfer blahodárně účinného činidla difuzí a zvyšuje kontrolu nad profilem podávání blahodárně účinného činidla sledováním charakteristiky bioeroze polymeru. Preferované kompozice dovolují, aby blahodárně účinné činidlo bylo dovnitř polymeru naplněno v nahoře uvedených hodnotách, což vyžaduje saturovat blahodárně účinné činidlo ve vodě, usnadňující takto uvolňování blahodárně účinného činidla nultého řádu, pokud je požadováno. Dále mohou preferované kompozice poskytovat viskozní gely, které mají teplotu skelného přechodu méně než 37°C, takže gel setrvává po implantaci neztuhlý po dobu 24 hodin nebo více.

Rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel jsou schopny rozpouštět polymer do formy viskozního gelu, který může udržovat komprimované částice blahodárně účinného činidla v něm dispergovány a izolovány od prostředí použití před uvolňováním. Kompozice podle předkládaného vynálezu poskytují implantáty, které mají nízký index rychlého výronu. Jak je tu popsáno, absorpce vody může být ovládána mikroprostředím blahodárně účinného činidla a v makroprostředí implantátu použitím rozpouštědla nebo směsi komponent rozpouštědla, která solubilizuje nebo změkčuje polymer, ale podstatně omezuje masivní absorpci vody do implantátu.

Žádoucí limit množství blahodárně účinného agens v prvních 24 hodinách, který je buď vyžadován nebo zapotřebí, bude záviset na okolnostech, jako na příklad celkovém trvání doby podávání, terapeutickém okně pro blahodárně účinné agens, potenciálních nepříznivých důsledcích vlivem předávkování, ceně blahodárně účinného agens a druhu požadovaného účinku, např. systémovému nebo lokálnímu. Je vhodné, aby se v prvních 24 hodinách po implantaci blahodárně účinné agens uvolňovalo z 20 % nebo méně, při čemž procentický obsah je vztažen k celkovému množství blahodárně účinného agens, jež má být podáno během doby, po kterou má podávání trvat. Vyšší procenta uvolňování v prvních 24 hodinách mohou konkrétně být tolerována, pokud je doba podávání poměrně krátká např. méně než 7 až 14 dnů, nebo pokud blahodárně účinné agens má široké terapeutické okno s málo pravděpodobnými vedlejšími účinky, anebo pokud blahodárně účinné agens účinkuje lokálně.

Kompozice podle předkládaného vynálezu určené pro systémové podávání mohou poskytovat gelovou kompozici mající index rychlého výronu 8 nebo méně, spíše 6 nebo méně, raději 4 nebo méně a nejlépe 2 nebo méně. Kompozice určené pro lokální podávání blahodárně účinného agens jsou utvořeny stejně jako ty, které jsou určeny pro systémové použití. Avšak vzhledem k tomu, že lokální aplikace blahodárně účinného agens subjektu nemá za výsledek detegovatelné hladiny blahodárně účinného agens v plasmě, musí být takové systémy charakterizovány procentickým obsahem blahodárně účinného agens v předem stanovené počáteční periodě spíše než index rychlého výronu, jak je zde definován. Tato perioda bude nejtypičtěji prvních 24 hodin po implantaci a procentický obsah se bude rovnat hmotnosti množství blahodárně účinného agens uvolněného v dané periodě (např. 24 hodin) dělené hmotností množství blahodárně účinného agens zamýšleného aplikovat po dobu trvání aplikace a to násobeno číslem 100. Kompozice podle předkládaného vynálezu mohou mít při většině aplikací počáteční rychlý výron 20 % nebo méně, lépe 15 % nebo méně a nejlépe 10 % nebo méně. Často jsou preferovány implantační systémy, které mají počáteční rychlý výron 5 % a méně.

Rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel je přítomno typicky v množství od kolem 95 % do kolem 20 % hmotnosti gelu, tj. společné hmotnosti polymeru a rozpouštědla. Vhodně může být přítomno v množství od kolem 70 hm. % do kolem 30 hm. % a často 60 až 40 hm. % viskozního gelu, tj. společné hmotnosti polymeru a rozpouštědla. Viskozní gel vytvořený mísením polymeru a rozpouštědla vykazuje viskozitu typicky od kolem 1.000 poise (= 100 Pa.s) do kolem 2.000.000 poise (= 200 kPa.s), vhodněji od kolem 5.000 poise (= 500 Pa.s) do kolem 50.000 poise (= 5 kPa.s), měřeno při $1,0 \text{ s}^{-1}$ rychlosti střihu a 25°C za použití přístroje Haake Rheometer kolem 1 až 2 dnů po skončení mísení.

Promísení polymeru s rozpouštědlem může být dosaženo běžným zařízením pro nízký střih, jako je dvojitý planetový mixer Ross, od asi 10 minut do kolem 12 hodin, často kolem 1 - 4 hodin, i když odborníci mohou volit kratší i delší periody, což závisí na jednotlivých fyzikálních vlastnostech kompozice, která se připravuje. Aby se snížila doba pro rozpuštění polymeru, může se používat mírné zahřívání směsi polymer / rozpouštědlo, např. do kolem 40°C .

Protože je často žádoucí podávat implantát jako injektovatelnou kompozici, protipůsobícím závažným činitelem při vytváření implantátů, které jsou viskozními gely je to, aby směs polymer / rozpouštědlo / blahodárně působící činidlo, měla

dostatečně nízkou viskozitu, která by umožňovala, že bude protlačena malým průměrem, např. jehlou rozměru 18-20. Pokud je to nutné, může být úpravy gelu pro injekci dosaženo emulgačními činidly, jak je zde popisováno. Nicméně takové kompozice by měly mít adekvátní rozměrovou stabilitu, aby zůstaly lokalizovány a byly schopny být odstraněny, pokud by to bylo nutné. Jednotlivý gel nebo gelovité kompozice podle předkládaného vynálezu takovým požadavkům vyhovují.

Pokud má být polymerní kompozice podávána jako injektovatelný gel, bude stupeň rozpustnosti polymeru potřebovat, aby byl vyvážen s výslednou viskozitou gelu, aby dovolil přiměřenou sílu na dispenzi viskozního gelu od jehly a potenciálním efektem rychlého výronu. Vysoce viskozní gely umožňují, aby blahodárně účinné činidlo bylo podáváno, aniž by vykazovalo výrazný efekt rychlého výronu, mohou však znesnadňovat dispenzi gelu skrze jehlu. U takových případů může být ke kompozici případně přidáno emulgační činidlo. Vzhledem k tomu, že jak vzrůstá teplota kompozice může se snižovat viskozita, může být při některých aplikacích také výhodné, snižovat viskozitu gelu zahříváním, aby se připravila snadněji injektovatelná kompozice. Dodatečně nebo alternativně může být gel mísen před injekcí, aby se gel rozvolnil a snížila viskozita, která mohla během skladování vzrůst.

Charakteristiky zeslabování vazkosti depotních gelových kompozic podle předkládaného vynálezu jsou zpravidla příznivé a obvykle dovolují, aby gely byly snadno injektovány do živočichů včetně lidí za použití jehel standardních rozměrů, aniž by dispenze vyžadovala přílišný tlak.

Pokud je použito, je emulgační činidlo přítomno v množství typicky v rozmezí od kolem 5 hm. % do kolem 80 hm.%, vhodně pak od kolem 20 hm. % do kolem 60 hm.% a často 30 hm. % až 50 hm. % vztaženo na množství injektovatelné depotní kompozice, to znamená, spojená množství polymeru, rozpouštědla, emulgačního činidla a blahodárně účinného činidla. Emulgační činidla zahrnují na příklad rozpouštědla, která nejsou úplně mísitelná s rozpouštědlem polymeru nebo směsí rozpouštědel polymeru. Ilustrativními emulgačními činidly jsou voda, alkoholy, polyoly, estery, karboxylové kyseliny, ketony, aldehydy a jejich směsi. Preferovanými emulgačními činidly jsou alkoholy, propylenglykol, ethylenglykol, glycerol, voda a jejich roztoky a směsi. Zvláště se preferuje voda, ethanol a isopropylalkohol a jejich roztoky a směsi. Typ emulgačního činidla ovlivňuje velikost dispergovaných kapének. Například ethanol bude poskytovat kapénky, které mají střední průměr, který může

být v řádu desetkrát větším než mají kapénky získané z izotonického roztoku solanky obsahujícího 0,9 hm. % chloridu sodného při 21°C.

Jelikož implantační systémy podle předkládaného vynálezu jsou tvořeny viskozními gely, nejsou způsoby aplikace implantátů omezeny na injekci, i když tato technika může být často preferována. Kde bude implantát aplikován jako produkt ponechávaný po zákroku, může být zformován, aby se v těle hodil do dutiny vzniklé po chirurgickém zákroku nebo může být aplikován jako roztékavý gel natřením nebo nanesením gelu na zbylou tkáň nebo kost. Takové aplikace mohou dovolovat naplnění blahodárně účinného činidla do gelu nad koncentrace, které jsou typické pro injektovatelné kompozice.

K vytvoření suspence nebo disperse blahodárně účinného činidla ve viskózním gelu tvořenému z polymeru a rozpouštědla lze za podmínek okolí použít běžné zařízení pro nízký stříh jako je dvojitý planetový mixer Ross. Při tomto způsobu může být dosaženo účinné distribuce blahodárně účinného činidla bez podstatné degradace blahodárně účinného činidla.

Blahodárně účinné činidlo je rozpuštěno nebo dispergováno v kompozici v množství typicky od kolem 1 hm. % do kolem 50 hm. %, vhodně pak v množství od kolem 5 hm. % do kolem 30 hm.% a často 10 hm. % až 20 hm. % spojených množství polymeru, rozpouštědla a blahodárně účinného činidla.

V závislosti na množství blahodárně účinného činidla v kompozici lze dosáhnout různé profily uvolňování a indexy rychlého výronu. Přesněji pro daný polymer a rozpouštědlo úpravou množství těchto komponent a množství blahodárně účinného činidla lze získat profil uvolňování, který závisí více na degradaci polymeru než difuzi blahodárně účinného činidla z kompozice nebo naopak. Z této stránky se při nižších stupních naplnění blahodárně účinného činidla obecně získává profil uvolňování odrážející degradaci polymeru, při čemž stupeň uvolňování v čase vzrůstá. Při vyšších stupních naplnění se obecně získává profil uvolňování představující difuzi blahodárně účinného činidla, při čemž stupeň uvolňování v čase klesá. Při středně velikých stupních naplnění se získávají kombinované profily uvolňování tak, že pokud se žádá, může být dosaženo v podstatě konstantního stupně uvolňování. Aby se minimalizoval rychlý výron, je preferováno naplňování blahodárně účinným činidlem v řádu 30 hm. % nebo méně celkové gelové kompozice, tj. polymeru, rozpouštědla a blahodárně účinného činidla, preferovanější je 20 hm. % nebo méně.

Stupně uvolňování a naplnění blahodárně účinného činidla se budou upravovat, aby se zajistilo terapeuticky efektivní podávání blahodárně účinného činidla po zamýšlenou dobu trvání aplikace. Blahodárně účinné činidlo může být v polymerním gelu přítomno v koncentracích, které leží nad koncentrací nasycení blahodárně účinného činidla ve vodě, aby bylo pro lék postaráno o rezervoár, ze kterého je blahodárně účinné činidlo poskytováno. Protože stupeň uvolňování blahodárně účinného činidla závisí na konkrétních okolnostech administrace blahodárně účinného činidla, mohou být dosahovány stupně uvolňování v řádu od kolem 0,01 $\mu\text{g}/\text{den}$ do kolem 100 mg/den , přednostně od kolem 0,1 mg/den do kolem 10 mg/den pro doby od kolem 7 do kolem 90 dnů. Pokud má aplikace probíhat v kratších periodách, mohou být podávána větší množství. Vyšší stupeň uvolňování je obvykle možný, když lze tolerovat větší rychlý výron. U případů, při nichž je gelová kompozice chirurgicky implantována, nebo užívána jako "po zákroku zanechávaný" depot, když se souběžně provádí chirurgický zákrok k ošetření chorobného stavu nebo za jiných okolností, je možné poskytovat vyšší dávky než by byly normálně aplikovány, když by byl implantát injektován. Dávka blahodárně účinného činidla může být dále upravována objemem implantovaného gelu nebo injektovatelného gelu podávaného injekcí.

V gelové kompozici mohou být do té míry, ve které jsou požadovány, přítomny další komponenty, nebo mohou poskytovat pro kompozici užitečné vlastnosti, jako je polyethylenglykol, hygroskopická činidla, stabilizační činidla, pórotvorná činidla a jiné. Různá stabilizační činidla jsou popisována v U.S. patentu č. 5 654 010 a 5 656 297, na něž se zde odkazuje. I když se má obecně za to, že se postup podle předkládaného vynálezu bude vyhýbat potřebě stabilizačních činidel pro blahodárně účinný prostředek v kompozici, mohou být případy, kde taková činidla mohou být výhodná, když jsou použita spolu s s komponentami kompozic podle předkládaného vynálezu.

Pórotvorná činidla zahrnují biokompatibilní materiály, které se v kontaktu s tělesnými tekutinami rozpouštějí, dispergují nebo degradují a v polymerní matici vyvářejí póry nebo kanálky. Jako póry vytvářející mohou být obvykle používány typicky organické a anorganické materiály, které jsou ve vodě rozpustné, jako cukry (např. sacharosa, dextrosa), ve vodě rozpustné soli (např. chlorid sodný, fosforečnan sodný, chlorid draselný a uhličitán sodný), ve vodě rozpustná rozpouštědla jako N-methyl-2-pyrrolidon a polyethylenglykol a ve vodě rozpustné polymery (např.

karboxymethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a podobné). Takové materiály mohou být přítomny v množstvích kolísajících od kolem 0,1 % do kolem 100 % hmotnosti polymeru, avšak typicky to bude méně než 50 a ještě typičtěji méně než 10-20 % hmotnosti polymeru.

Pro další pochopení různých aspektů předkládaného vynálezu se odkazuje na Obrázek 1, na němž se ilustruje proudový diagram celkového postupu pro přípravu kompozic podle vynálezu. Postupy podle vynálezu budou jako reprezentativními příklady konkrétně popisovány s ohledem na hGH (lidský růstový hormon) nebo lysozym jako blahodárně účinné činidlo, stearovou kyselinu jako činidlo mající charakter nízké rozpustnosti ve vodě a PLGA jako biokompatibilní nosič. Je však nutné chápat, že postupy jsou obecně aplikovatelné na přípravu kompozic podle předkládaného vynálezu, jež využívají jiných materiálů než jsou zde popisovány a s příslušnou modifikací, jak to bude znalci oboru zřejmé.

Proudový diagram postupu uvedený na Obrázku 1 nastiňuje různé kroky, které mohou být zahrnuty do produkce konečného produktu, tj. předem naplněných injekčních stříkaček obsahujících depotní kompozici injektovatelné hydrofobní činidlo / aktivní činidlo / polymer. Proudový diagram lze číst ve spojení s následujícím popisem.

Množství hydrofobního činidla, např. kyseliny stearové, příslušného pro velikost násady, která má být zpracována, uchovávaného ve stanovišti A je v kroku 1 přeneseno do drtícího nebo mlecího zařízení ve stanovišti B. Drcení je volitelný krok, který nemusí být vyžadován a závisí na velikosti částic hydrofobního činidla, které bylo získáno materiálový zdroj. Rozdrcené hydrofobní činidlo je pak přeneseno v kroku 2 na sterilizační stanoviště C, v níž je práškovité hydrofobní činidlo sterilizováno radiací za použití konvenčního zařízení pro sterilizaci. Použito může být γ -záření emitované kobaltem-60 nebo cesiem-137. Bylo zjištěno, že dostatečná je radiační dávka 16 kilogray (kGy) ze zdroje kobalt-60.

Prášek sterilizovaného hydrofobního činidla je v kroku 3 přenesen do mísící komory na stanovišti J, která přijímá také sterilizovanou aktivní látku, např. lidský růstový hormon nebo lysozym ze stanoviště I cestou kroku 4. Mísit se může ručně, pokud jsou množství malá nebo pomocí V-mísíče nebo jiných konvenčních mísících aparátů pro větší množství. Promísená směs protein / hydrofobní činidlo je potom v kroku 5 přenesena do zhutňovacího stanoviště K, ve kterém je prášková směs stlačována tabletizací, zhutňováním válcem nebo vytlačováním pomocí konvenčních

prostředků, jak je zde na jiném místě popsáno. Komprimovaný materiál je potom přenesen do drtícího nebo mlecího aparátu na stanovišti L, kde je umlet na částice a prosíván síty na stanovišti M. Obvykle ty částice, které projdou sítím 70 mesh a jsou zadrženy na sítu 400 mesh, jsou použity k přípravě kompozice dispergované částice / polymer. Částice nashromážděné na sítu 70 mesh mohou být recyklovány do drtiče ve stanovišti L a částice procházející sítím 400 mesh jsou krokem 7 přeneseny k odstranění nebo recyklovány. Roztříděné, sebrané částice jsou v kroku 6 přeneseny do mísící nádoby na stanovišti N, do které se také přenesou sterilizovaná směs polymeru a rozpouštědla připravená jak uvedeno níže.

Množství rozpouštědla, např. benzyl-benzoátu, uchovávaného na stanovišti D a množství polymeru, např. PLGA, uchovávaného na stanovišti E, se prostřednictvím kroků 8 respektive 9 přenesou do mísící nádoby na stanovišti F. Mísící nádobou může být jakýkoliv vhodný konvenční mísící aparát jako V-mísic nebo Wharing mixer. Počáteční míchání obvykle probíhá při teplotě místnosti po dobu hodin, jak zde popsáno jinde. Materiál po počátečním promíchání může být přenesen do teplotně kontrolované mísící nádoby na stanovišti G, kde pokračuje míchání za zvýšené teploty, např. 35°C-40°C, dokud se z roztoku polymeru nestane homogenní hmota. Promíchaný gel polymer / rozpouštědlo je krokem 11 přenesen na stanoviště H, ve kterém je sterilizován způsobem zde popisovaným pokud se týká hydrofobního činidla a cestou kroku 12 je přenesen do mísící nádoby na stanovišti N. Tam se částice masu polymer / rozpouštědlo a protein / hydrofobní činidlo míchají, aby došlo k rovnoměrnému dispergování částic po celé kompozici polymerního nosiče.

Sterilní injekční stříkačky ze stanoviště O jsou krokem 14 přeneseny do aseptické výrobní zóny na stanovišti P, kde se stříkačky asepticky naplní požadovaným objemem kompozice protein / hydrofobní činidlo / polymerní gel. Naplněné stříkačky se v kroku 15 přenesou na stanoviště prvního balení Q a potom jsou zabalené stříkačky v kroku 16 přeneseny z aseptické výrobní zóny na stanoviště R, kde se podruhé balí a opatřují nápisy. Označené a ve velkých balících sbalené stříkačky jsou v kroku 17 dopraveny na konečné stanoviště S ke skladování a odeslání.

Při konkrétní aplikaci obecného postupu se příslušné množství stearové kyseliny (Sigma-Aldrich Chemical Company) drtí nebo mele na prášek za použití třecí misky a tloučku nebo automatického drtiče či mlýna, dokud se nedosáhne

vhodného práškovitého stavu, který dovolí dokonalé promísení stearové kyseliny s blahodárně účinným činidlem. Částice stearové kyseliny o menší velikosti obecně usnadňují lepší smísení s blahodárně účinným činidlem. Stearová kyselina, která je směsí kyseliny stearové a kyseliny palmitové má nejvhodněji obsah kyseliny stearové ne menší než 40 hm.% a suma obou dvou kyselin není menší než 90 hm.%. U směsí kyseliny stearové a kyseliny palmitové se dává přednost vyšším procentickým obsahům kyseliny stearové. Prášek kyseliny stearové se sterilizuje za použití kobaltu-60 při dávce 16 kGy rychlostí 1 kilogray za hodinu (kGy/ h). Alternativně může být stearová kyselina sterilizována tavením následovaným mikrofiltrací.

Gelový vehikul může být připraven jak se popisuje níže v Příkladu 1 a sterilizován před smísením s komprimovanými částicemi stearová kyselina / hGH. Částice lyofilizovaného hGH a lyozymu mohou být připraveny jak se popisuje níže v příkladech 2 respektive 3. Typicky se jako suché prášky mísí co do hmotnosti stejná množství proteinu a stearové kyseliny, např. 10 hm.% celkové kompozice pro každou komponentu. Míchání může být ruční, pokud jde o malá množství nebo ve V-mísíči či v jiných obvyklých mísících aparátech pro větší množství. Směs blahodárně účinného činidla a stearové kyseliny se potom peletizuje v Carver-ově lisu při 10.000-20.000 psi ($6,89475 \cdot 10^2$ - $13,7895 \cdot 10^2$ MPa) za použití raznice 13 mm kolem 5 minut. Pro operace ve větším měřítku mohou být místo Carver-ova lisu použity jiné konvenční tabletovací lisy.

Když byla směs protein / stearová kyselina zkomprimována, je granulována nebo mleta na prášek v třecí misce a tloučkem nebo v konvenčním přístroji pro mletí ve větším měřítku. Granulovaná směs se prosívá sítím s otvory 212 mikronů a shromažďuje na sítu s otvory 53 mikronů. Tyto velikosti otvorů odpovídají sítu 70 mesh a sítu 400 mesh. Částice, které procházejí sítím 400 mesh jsou odhozeny nebo recyklovány.

Při jiném postupu, aby vznikly lyofilizované částice blahodárně účinné látky s kyselinou stearovou, může být stearová kyselina před lyofilizačním krokem přidávána k roztoku blahodárně účinného činidla, např. diafiltrovanému roztoku hGH připravenému v příkladu 2. Lyofilizované částice se potom komprimují, granulují a prosívají jak se uvádí shora, aby poskytly komprimované částice blahodárně účinné látky s kyselinou stearovou.

Komprimované částice blahodárně účinné látky s kyselinou stearovou, shromážděné ze síta 400 mesh se mísí s gelovým vehikulem v "Lightning overhead mixeru" přibližně 5 až 10 minut nebo dokud se směs jinak nepřiblíží nebo nedosáhne homogenity. Časový rámec není v současnosti považován za kritický a bude zčásti záviset na povaze použitého mísicího aparátu. Například když je použit Ross-ův nebo dvojitý planetární mixer pro operace ve větším měřítku, může doba míchání vyžadovat delší čas.

Následně po smíchání komprimovaných částic blahodárně účinné látky a kyseliny stearové s gelovým vehikulem se spojená směs naplní do sterilizovaných stříkaček za aseptických podmínek plnění, aby se získal finální produkt, který potom zabalen za zachovávání sterility může být použit přímo bez další sterilizace na místě aplikace.

Při užití poměrů materiálů popsanych v následujících příkladech, produkt obsahující viskozni gel, ve kterém jsou dispergovány komprimované částice blahodárně účinné látky a kyseliny stearové, může být přímo injektován subjektu v místě aplikace. Alternativně implantáty, obsahující viskozni gely nebo rigidnější implantáty, vytvořené s menšími množstvími rozpouštědel, mohou být zformovány mimo tělo subjektu a implantovány pomocí patřičných chirurgických postupů.

Přehled obrázků na výkresech

Předcházející a další předměty, rysy a výhody předkládaného vynálezu budou snadněji pochopeny po přečtení předcházejícího podrobného popisu a ve spojení s výkresy ve kterých:

Obrázek 1 je schematický proudový diagram ilustrující obecný postup přípravy kompozic podle předkládaného vynálezu.

Obrázek 2 je graf osvětlující po hodinových periodách profil uvolňování lysozymu *in vitro*, získaný v USP rozpouštěcí lázni v prostředí fosfátového pufru při 100 ot/min, od tří rozdílných kompozic implantátů obsahujících gel PLGA polymeru, ve kterém je lysozym v polymerním gelu přítomen sám (čtverečkové symboly), lysozym je přítomen jako komprimovaná směs se stearovou kyselinou (trojúhelníkové symboly) respektive lysozym je přítomen jako komprimovaná směs s palmitovou kyselinou (kroužkové symboly).

Obrázek 3 je graf osvětlující v minutových periodách profil uvolňování lysozymu *in vitro*, získaný v USP rozpouštěcí lázni v prostředí fosfátového pufru při 100 ot/min, od tří rozdílných kompozic implantátů obsahujících gel PLGA polymeru, ve kterém je lysozym v polymerním gelu přítomen sám (kosočtverečkové symboly), lysozym je přítomen jako komprimovaná směs se stearovou kyselinou (čtverečkové symboly) respektive lysozym je přítomen jako komprimovaná směs s palmitovou kyselinou (kroužkové symboly).

Obrázek 4 je graf osvětlující v minutových periodách profil uvolňování lysozymu *in vitro*, získaný v USP rozpouštěcí lázni v prostředí fosfátového pufru při 100 ot/min, u tří rozdílných kompozic implantátů obsahujících gel PLGA polymeru, ve kterém je lysozym v polymerním gelu přítomen sám (hořejší křivka, symboly z plných kroužků), lysozym je přítomen jako komprimovaná směs v poměru 1 : 1 s kyselinou myristovou (symboly z prázdných kroužků), lysozym je přítomen jako komprimovaná směs v poměru 1 : 1 s kyselinou stearovou (symboly z kosočtverečků) respektive lysozym je přítomen jako komprimovaná směs v poměru 1 : 1 s palmitovou kyselinou (čtverečkové symboly).

Obrázek 5 je graf, který ilustruje *in vivo* uvolňování z representativní injektovatelného depotu, jak bylo změřeno v krysím séru u dvou formulací lidského růstového hormonu ("hGH") a stearové kyseliny - hGH : stearová kyselina = 1 : 1 (čtverečkové symboly) a hGH : stearová kyselina = 1 : 2 (trojúhelníkové symboly) v porovnání s uvolňováním hGH částic samotných (symboly kroužků).

Obrázek 6 je graf, který ilustruje uvolňování *in vivo* jak bylo změřeno v krysím séru u částic lidského růstového hormonu, které byly vytvořeny jako komprimované částice se stearovou kyselinou v souladu se zde uvedeným popisem z PLGA gelu obsahujícím N-methyl-2-pyrrolidon (symboly z kosočtverečků), triacetin (čtverečkové symboly) a respektive benzyl-benzoát (trojúhelníkové symboly).

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava gelového vehikulu

Skleněná baňka byla vytárována na navážkové váze Mettler PJ3000. Do baňky byl navážen 50 : 50 kopolymer D,L- laktid-glykolid, RESOMER® RG502 (PLGA-502).

Skleněná baňka s obsahem PLGA-502 byla vytárována a bylo přidáno odpovídající rozpouštědlo. Množství vyjádřená jako procentický obsah pro různé kombinace polymer / rozpouštědlo jsou uvedena níže v Tabulce 1. Směs polymer / rozpouštědlo byla ručně míchána nerezovou špachtlí se čtvercovým koncem a poskytla mazlavou, jantarově zbarvenou pastovitou substanci, obsahující bílé částice polymeru. Baňka obsahující směs polymer / rozpouštědlo byla těsně uzavřena a umístěna do teplotně kontrolovaného inkubátoru udržovaného na 37°C až 39°C. Z inkubátoru byla směs polymer / rozpouštědlo vyňata, když se ukázala jako čistý jantarově zbarvený homogenní gel. Intervaly inkubačních dob mohou být v rozsahu 1 až 4 dny v závislosti na rozpouštědle a typu polymeru a poměrech rozpouštědla a polymeru. Další depotní gelové vehikuly se připravují z následujících polymerů: poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® L104, PLGA-L104, kódové č. 33007, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG206, PLGA-206, kódové č. 8815, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG502, PLGA-502, kód 0000366, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG502H, PLGA-502H, kódové č. 260187, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG503, PLGA-503, kódové č. 0080765, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG506, PLGA-506, kódové č. 95051, poly(D,L-laktid-glykolid) 50 : 50 RESOMER® RG755, PLGA-755, kódové č. 9537, (Boehringer Ingelheim Chemicals, inc., Petersburg, VA) a následujících rozpouštědel nebo směsí: glyceryl-triacetát (Eastman Chemical Co., Kingsport, TN), benzyl-benzoát ("BB"), ethyl-benzoát ("EB"), methyl-benzoát ("MB"), triacetin ("TA") a triethylcitrát ("TC") (Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO). Pokud byly používány kombinace rozpouštědel, na příklad 20 % triacetinu a 80 % benzyl-benzoátu, byla směs rozpouštědel přidávána přímo k předem naváženému suchému polymeru. Typické molekulární hmotnosti polymerů byly v rozsahu 14.400 až 39.700 (M_w) [6.400 až 12.200 (M_n)]. Reprezentativní gelové vehikuly jsou uvedeny níže v Tabulce 1.

Příklad 2

Příprava hGH částic

Částice lidského růstového hormonu (hGH) (obsahující případně octan zinečnatý) byly připraveny následovně:

Roztok hGH ve vodě (5 mg / ml) (BresaGen Corporation, Adelaide, Australia) se pomocí diafiltračního aparátu "Concentration / Dialysis Selector" koncentruje na

10 mg / ml. Diafiltrovaný roztok hGH se potom promyje pětinasobným objemem roztoku tris pufru nebo fosfátového pufru (pH 7,6). Potom se pomocí konvenčních technik utvoří částice hGH sprejovým sušením nebo lyofilizací. Roztoky fosfátového pufru (5 nebo 50 mM) obsahující hGH (5 mg / ml) [a případně různé úrovně octanu zinečnatého (0 až 30 mM), když se připravují Zn-komplexované částice] se vysuší sprejováním za použití sušičky "Yamato Mini Spray" nastavené na následující parametry:

Parametry sušičky pro sprejování	Nastavení
Atomizační proud vzduchu	2 psi (= 13,79 kPa)
Vstupní teplota	120°C
Volič aspirátoru	7,5
Čerpadlo roztoku	2 - 4
Hlavní vzduchový ventil	40 - 50 psi (= 275,79 - 344,74 kPa)

Získávají se hGH částice, jejichž velikost je v rozsahu 2 - 100 mikronů.

Lyofilizované částice se připraví z roztoků tris pufru (5 nebo 50 mM; pH 7,6) obsahujících hGH (5 mg / ml) za použití lyofilizeru "Durastop μ P" podle následujících mrazících a sušících cyklů:

Cyklus vymražování	Pokles po 2,5°C / min na -30°C a udržování po 30 min Pokles po 2,5°C / min z -30°C na -50°C a udržování po 60 min
Cyklus sušení	Vzestup po 0,5°C / min na 10°C a udržování po 960 min Vzestup po 0,5°C / min na 20°C a udržování po 480 min Vzestup po 0,5°C / min na 25°C a udržování po 300 min Vzestup po 0,5°C / min na 30°C a udržování po 300 min Pokles po 0,5°C / min na 5°C a udržování po 5000 min

Získávají se hGH částice, jejichž velikost je v rozsahu 2 - 100 mikronů.

Příklad 3

Částice lysozymu se připraví sprejovým sušením 50 % sacharosy a 50 % kuřecího lysozymu (na bázi suché hmotnosti) postupem popsaným v Příkladě 2. Tyto částice se mísí s kyselinou stearovou, kyselinou palmitovou a respektive kyselinou myristovou způsobem, který je shora popisován pro přípravu komprimovaných částic obsahujících směs lysozymu a odpovídající mastné kyseliny s velikostí částic mezi kolem 40 μm a 200 μm . Dvě násady kyseliny stearové měly střední velikost částic 60 μm , respektive 85 μm ; dvě násady kyseliny palmitové měly střední velikost částic 80 μm , respektive 76 μm a násada kyseliny myristové měla střední velikost částic 74 μm .

Tabulka 1
Gelové vehikuly

Solvent / Polymer	Solvent	Polymer	Množství solventu (g)	Množství polymeru (g)	Hmotnost gelu (g)	Poměr
50 / 50	BB	PLGA-502	5	5	10	1,0
50 / 50	Směs TA/BB	PLGA-502	5	5	10	1,0
60 / 40	Směs TA/BB	PLGA-502	6	4	10	1,5
70 / 30	Směs TA/BB	PLGA-502	7	3	10	2,3
80 / 20	Směs TA/BB	PLGA-502	8	2	10	4,0
50 / 50	EB	PLGA-502	5	5	10	1,0
50 / 50	Směs TA/EB	PLGA-502	5	5	10	1,0
50 / 50	BB	PLGA-502	25	25	50	1,0
55 / 45	BB	PLGA-502	27,5	22,5	50	1,2
50 / 50	BB	PLGA-502	50	50	100	1,0
50 / 50	Směs TA/BB	PLGA-502	50	50	100	1,0
50 / 50	BB	PLGA-502H	5	5	10	1,0
50 / 50	BB	PLGA-503	50	50	100	1,0

Plnění léku

Komprimované částice obsahující blahodárně účinné činidlo a stearovou kyselinu, připravené jak uvedeno shora, se přidávají ke gelovému vehikulu v množství 10 -20 hm. % a ručně míchají dokud není suchý prášek zcela smočen. Potom se mlékovitá světle žlutá směs důkladně mísí konvenčním mícháním pomocí mechanického Caframo míchadla s připojenou kovovou špachtlí se čtvercovitým koncem. Finální homogenní gelové formulace se přenesou do 3, 10 nebo 30 ml jednoúčelových stříkaček pro uskladnění nebo dávkování.

Podle předcházejících postupů byl připraven representativní počet implantovatelných gelů a byl *in vitro* testován na uvolňování blahodárně působící látky jako funkci času a také *in vivo* studie u krys, aby se stanovilo uvolňování blahodárně působící látky, jak se určovalo koncentracemi blahodárně působící látky v krevní plasmě jako funkce času.

Jak lze vidět na Obrázku 2, lysozym, který není v gelovém vehikulu přítomen jako komprimované směs s kyselinou stearovou nebo kyselinou palmitovou, se uvolňuje z gelu mnohem rychleji a ve větší míře, když je měřen při 100 ot/min v USP rozpouštěcí lázni obsahující fosfátový pufr. Procentický obsah lysozymu v nekomprimovaném stavu, který se uvolňuje, je v řádu 3 - 4 krát větším než ten, který se uvolňuje z gelových vehikulů, jež obsahují částice vytvořené z komprimované směsi lysozymu a kyseliny stearové respektive kyseliny palmitové. Výhodné účinky komprimovaných částic jsou demonstrovány také testem pro samotné částice jak se popisuje na Obrázku 3, kde je ilustrována prakticky úplná rozpustnost částic lysozymu, jež nejsou přítomny ve formě komprimovaných částic s kyselinou stearovou nebo kyselinou palmitovou. Podobné výsledky pro nekomprimované částice lysozymu a komprimované částice lysozymu s kyselinou stearovou, kyselinou myristovou a kyselinou palmitovou jsou ukázány na Obrázku 4.

In vivo uvolňování lysozymu z gelů PLGA 502 / benzyl-benzoát (50 / 50) připravených jako nahoře a obsahujících 10 hm. % lyofilizovaných hGH částic a komprimovaných částic hGH / kyselina stearová, v nichž je kyselina stearová v jednom případě hmotnostně ve stejném množství jako hGH (označeno jako "nízké") a v jiném případě v množství dvojnásobné hmotnosti hGH (označeno jako "vysoké") je zobrazeno na Obrázku 5. Koncentrace hGH v krevním séru krys (normalizováno na tělesnou hmotnost) je vynášena proti času po implantaci ve dnech. Jak se ukazuje, nekomprimované hGH částice projevují velmi vysoký počáteční výron hGH

po implantaci, tolik, že většina proteinu je z implantátu uvolněna během jediného dne implantace. V ostrém kontrastu vykazují obě formulace se stearovou kyselinou velmi nízký počáteční výron proteinu a poskytly trvalé uvolňování hGH z implantátu po více než 14 dnů.

Obrázek 6 ukazuje výhodné účinky kombinace stearové kyseliny na kontrolu mikroprostředí kolem hGH částice a makroprostředí PLGA implantátu při použití esteru kyseliny benzoové, jmenovitě ethyl-benzoátu a benzyl-benzoátu tím, že inhibuje celkový příjem vody do implantátu po implantaci. Jak může být snadno rozeznáno, uvolňování hGH z komprimovaných částic hGH / kyselina stearová v PLGA-502 implantátu připraveného s ethyl-benzoátem nebo benzyl-benzoátem jako rozpouštědly pro polymer vykazuje nízký počáteční výron a trvalé uvolňování hGH po určitou dobu.

Předkládaný vynález je popsán a charakterizován jedním nebo více z technických znaků a/nebo vlastností, buď samotným nebo v kombinaci s jedním nebo více dalšími znaky nebo vlastnostmi:

kompozice obsahující biokompatibilní nosič a částice obsahující komprimovanou směs aktivního činidla a případně činidla modulujícího rychlost rozpouštění nebo činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, a částice jsou uvnitř nosiče rozptýleny; kompozice obsahující biokompatibilní nosič a částice obsahující komprimovanou směs aktivního činidla a rychlost rozpouštění modulujícího činidla, a částice jsou rozptýleny uvnitř nosiče; kompozice obsahující biokompatibilní nosič a částice obsahující komprimovanou směs aktivního činidla a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, a částice jsou rozptýleny uvnitř nosiče; kompozice, v níž činidlo majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě je hydrofobní a nosič je biokompatibilní gel; kompozice, v níž hydrofobní činidlo obsahuje farmaceuticky přijatelný olej, tuk, mastnou kyselinu, ester mastné kyseliny, vosk nebo jejich deriváty, které mají hydrofobní charakter; kompozice, v níž hydrofobní činidlo obsahuje C_{16} - C_{24} mastnou kyselinu nebo ester nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo směs některých z předcházejících; kompozice, v níž hydrofobní činidlo obsahuje směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové; kompozice, v níž kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 90 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního činidla a stearová kyselina tvoří nejméně 40 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního činidla; kompozice, v níž kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 96 % hmotnosti

mastných kyselin hydrofobního činidla a stearová kyselina tvoří nejméně 90 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního činidla; kompozice, ve které se částice skládají z prášku; kompozice, ve které prášek má takovou velikost částic, že 90 % prochází sítí 50 mesh a je zadržován na síti 400 mesh; kompozice, ve které prášek má takovou velikost částic, že prášek prochází sítí 70 mesh a je zadržován na síti 400 mesh; kompozice, ve které mají částice velikost mezi 0,1 - 500 mikron; kompozice, ve které mají částice velikost mezi 30 - 400 mikron; kompozice, ve které je aktivní činidlo ve vodě rozpustné; kompozice, ve které je aktivní činidlo voleno ze skupiny sestávající z DNA, cDNA, proteinů, peptidů, jejich fragmentů a derivátů; nosič obsahující polymer vybraný ze skupiny do níž patří kyselina polymléčná, kyselina polyglykolová, kyselina poly(laktid-glykolová) a rozpouštědlo obsahující alkyl- nebo aralkylester kyseliny benzoové; kompozice, ve které je aktivním činidlem lidský růstový hormon, α -, β - nebo γ -interferon, erythropoetin, glutakon, kalcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, Faktor VIII, Faktor IX, luteinizační hormon, relaxin, folikulárně stimulující hormon, atriální natriuretický faktor nebo filgrastim; kompozice, v níž je polymerem kyselina poly(laktid-glykolová) a solventem benzylbenzoát; kompozice, v níž je polymerem kyselina poly(laktid-glykolová) a solventem ethylbenzoát; kompozice obsahující bioerodovatelný gel, který tvoří polymer vybraný mezi kyselinou polymléčnou, kyselinou polyglykolovou, kyselinou poly(laktid-glykolovou) a rozpouštědlem voleným z alkyl- nebo aralkylesteru kyseliny benzoové a částic obsahujících komprimovanou směs aktivního činidla a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, voleného ze skupiny, kterou tvoří farmaceuticky přijatelný olej, tuk, mastná kyselina, ester mastné kyseliny, vosk, jejich deriváty, nebo směs předešlých, a částice které jsou uvnitř gelu dispergovány; způsob přípravy implantovatelného nosiče majícího v sobě dispergováno aktivní činidlo, které zahrnuje formování komprimované masy aktivního činidla, smíšeného případně s modulátorem rychlosti rozpouštění nebo činidlem majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, drcení masy aby se vytvořily komprimované částice obsahující aktivní činidlo, smíšené případně s modulátorem rychlosti rozpouštění nebo činidlem majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě a dispergování komprimovaných částic po celém nosiči; způsob, v němž aktivní činidlo je protein nebo polypeptid a hydrofobní činidlo je stearová kyselina nebo myristová kyselina; způsob, v němž proteinem je lidský růstový hormon a hydrofobní činidlo je kyselina stearová; způsob, v němž aktivní činidlo je voleno ze skupiny sestávající z DNA,

cDNA, proteinů, peptidů, jejich fragmentů a derivátů; způsob, v němž aktivní činidlo je voleno ze skupiny, kterou tvoří lidský růstový hormon, α -, β - nebo γ -interferon, erythropoetin, glutakon, kalcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, Faktor VIII, Faktor IX, luteinizační hormon, relaxin, folikulárně stimulující hormon, atriální natriuretický faktor nebo filgrastim.

Shora v příkladech popisovaná provedení jsou ve všech ohledech pro předkládaný vynález považována za ilustrativní spíše než za restriktivní. Předkládaný vynález tedy připouští mnoho variací při detailním provádění, jež mohou být z popisu, který je v něm uváděn, odvozeny odborníkem znalým oboru. Všechny variace a modifikace jsou považovány, že spadají do rámce a ducha předkládaného vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozice **vyznačující se tím, že** zahrnuje nosič a částicový materiál zahrnující komprimovanou směs aktivního činidla a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, přičemž částice jsou rozptýleny v nosiči.
2. Kompozice podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** činidlo mající charakter nízké rozpustnosti ve vodě je hydrofobní a nosič je biokompatibilní gel.
3. Kompozice podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** hydrofobní činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří farmaceuticky přijatelný olej, tuky, mastné kyseliny, estery mastných kyselin, vosky a jejich směsi a jejich deriváty, které projevují hydrofobní charakter.
4. Kompozice podle nároku 3 **vyznačující se tím, že** hydrofobní činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří mastné kyseliny C_{16} - C_{24} , jejich estery a farmaceuticky přijatelné soli a směsi předcházejících.
5. Kompozice podle nároku 4 **vyznačující se tím, že** hydrofobní činidlo zahrnuje směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové.
6. Kompozice podle nároku 5 **vyznačující se tím, že** kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 90 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního činidla a stearová kyselina tvoří nejméně 40 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního činidla.
7. Kompozice podle nároku 6 **vyznačující se tím, že** kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 96 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního činidla a stearová kyselina tvoří nejméně 90 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního činidla.
8. Kompozice podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** částicový materiál zahrnuje prášek.

9. Kompozice podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** prášek má takovou velikost částic, že 90 % prochází sítí 50 mesh a je zadržováno na síti 400 mesh.
10. Kompozice podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** aktivní činidlo je ve vodě rozpustné.
11. Kompozice podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** aktivní činidlo je voleno ze skupiny sestávající z DNA, cDNA, proteinů, peptidů a jejich fragmentů a derivátů.
12. Kompozice podle nároku 10 **vyznačující se tím, že** nosič zahrnuje polymer vybraný ze skupiny, do níž patří kyselina polymléčná, kyselina polyglykolová, kyselina poly(laktid-glykolová) a rozpouštědlo zahrnující alkyl- nebo aralkylester kyseliny benzoové.
13. Kompozice podle nároku 12 **vyznačující se tím, že** aktivní činidlo je voleno ze skupiny, kterou tvoří lidský růstový hormon, α -, β - nebo γ -interferon, erythropoetin, glukagon, kalcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, faktor VIII, faktor IX, luteinizační hormon, relaxin, folikuly stimulující hormon, atriální natriuretický faktor a filgrastim.
14. Kompozice podle nároku 13 **vyznačující se tím, že** polymerem je kyselina poly(laktid-glykolová) a rozpouštědlem benzyl-benzoát.
15. Kompozice podle nároku 14 **vyznačující se tím, že** polymerem je kyselina poly(laktid-glykolová) a rozpouštědlem ethyl-benzoát.
16. Kompozice **vyznačující se tím, že** zahrnuje (a) bioerodovatelný gel zahrnující polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří kyselina polymléčná, kyselina polyglykolová a kyselina poly(laktid-glykolová); (b) rozpouštědlo volené ze skupiny tvořené alkyl- nebo aralkylesterem kyseliny benzoové; (c) částice dispergované v gelu, přičemž tyto částice zahrnují komprimovanou směs aktivního

čínidla a čínidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, voleného z farmaceuticky přijatelných olejů, tuků, mastných kyselin, esterů, vosků, jejich derivátů a směsí předcházejících.

17. Kompozice podle nároku 16 **vyznačující se tím, že** čínidlo mající charakter nízké rozpustnosti ve vodě je hydrofobní.

18. Kompozice podle nároku 17 **vyznačující se tím, že** hydrofobní čínidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří mastné kyseliny C_{16} - C_{24} , jejich estery a farmaceuticky přijatelné soli a směsi předcházejících.

19. Kompozice podle nároku 18 **vyznačující se tím, že** hydrofobní čínidlo zahrnuje směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové.

20. Kompozice podle nároku 19 **vyznačující se tím, že** kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 90 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního čínidla a stearová kyselina tvoří nejméně 40 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního čínidla.

21. Kompozice podle nároku 20 **vyznačující se tím, že** kyselina stearová a kyselina palmitová dohromady tvoří nejméně 96 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního čínidla a stearová kyselina tvoří nejméně 90 % hmotnosti mastných kyselin hydrofobního čínidla.

22. Kompozice podle nároku 21 **vyznačující se tím, že** částice zahrnují prášek.

23. Kompozice podle nároku 22 **vyznačující se tím, že** prášek má střední velikost částic od kolem 30 mikronů do kolem 500 mikronů.

24. Kompozice podle nároku 23 **vyznačující se tím, že** aktivní čínidlo je ve vodě rozpustné.

25. Kompozice podle nároku 24 **vyznačující se tím, že** aktivní činidlo je voleno ze skupiny sestávající z DNA, cDNA, proteinů, peptidů a jejich fragmentů a derivátů.
26. Kompozice podle nároku 24 **vyznačující se tím, že** gel zahrnuje kyselinu poly(laktid-glykolovou).
27. Kompozice podle nároku 24 **vyznačující se tím, že** aktivní činidlo je voleno ze skupiny, kterou tvoří lidský růstový hormon, α -, β - nebo γ -interferon, erythropoetin, glukagon, kalcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, faktor VIII, faktor IX, luteinizační hormon, relaxin, folikuly stimulující hormon, atriální natriuretický faktor nebo filgrastim.
28. Kompozice podle nároku 27 **vyznačující se tím, že** rozpouštědlem je benzyl-benzoát a aktivním činidlem lidský růstový hormon.
29. Kompozice podle nároku 27 **vyznačující se tím, že** rozpouštědlem je benzyl-benzoát a aktivním činidlem lidský růstový hormon.
30. Způsob přípravy implantovatelné kompozice, zahrnující bioerodovatelný nosič, v němž je dispergováno aktivní činidlo, **vyznačující se tím, že** zahrnuje vytvoření komprimované masy směsi aktivního činidla a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě, rozdrčení masy pro vytvoření komprimovaných částic směsi aktivního činidla a činidla majícího charakter nízké rozpustnosti ve vodě a dispergování komprimovaných částic v nosiči.
31. Způsob podle nároku 30 **vyznačující se tím, že** aktivní činidlo je ve vodě rozpustné a činidlo mající charakter nízké rozpustnosti ve vodě je hydrofobní.
32. Způsob podle nároku 31 **vyznačující se tím, že** aktivní činidlo je voleno ze skupiny, kterou tvoří protein a polypeptid, a hydrofobní činidlo je vybráno ze skupiny sestávající z kyseliny stearové, kyseliny palmitové a kyseliny myristové.

33. Způsob podle nároku 32 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** proteinem je lidský růstový hormon a hydrofobním činidlem je kyselina stearová.

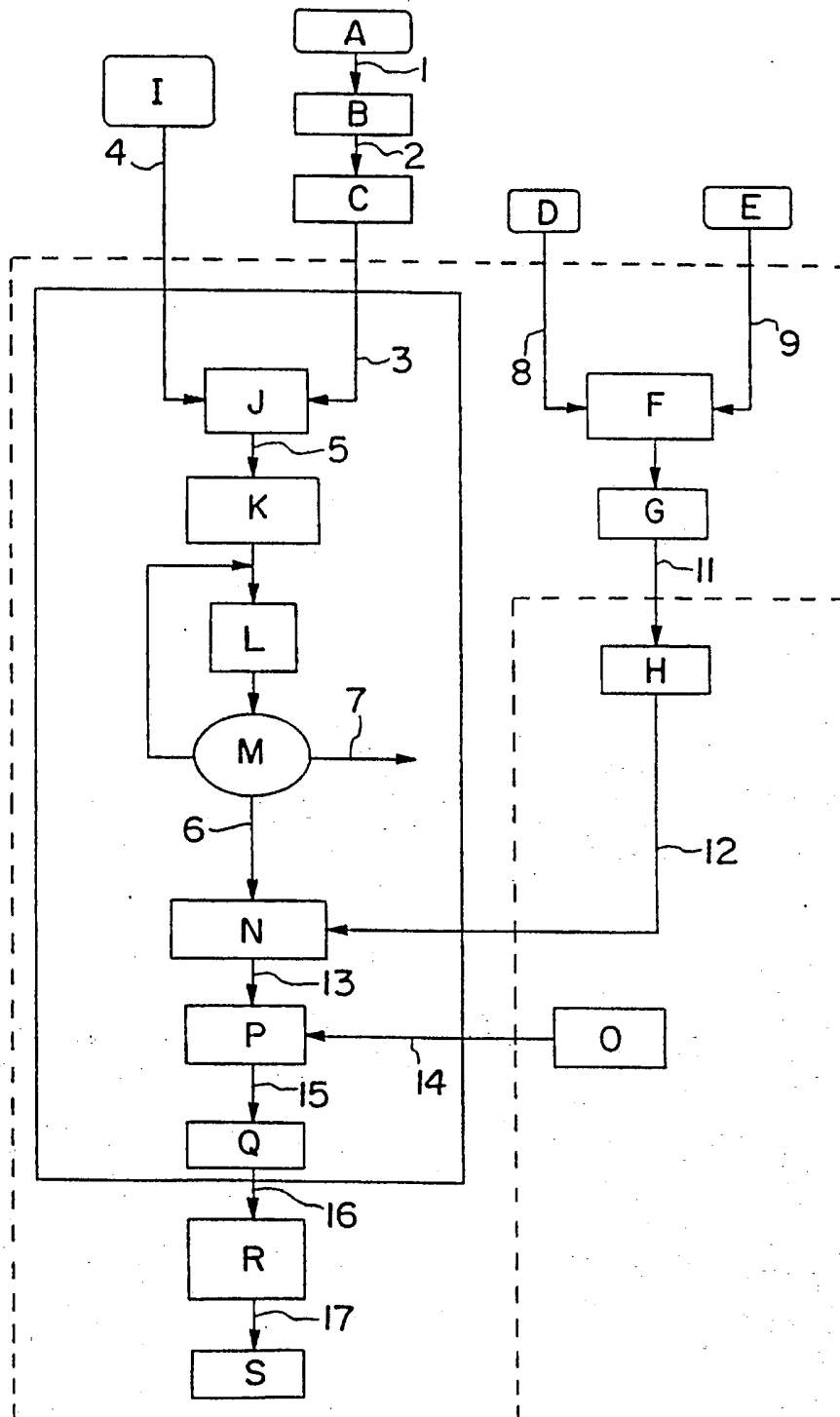
34. Způsob podle nároku 31 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** aktivní činidlo je voleno ze skupiny sestávající z DNA, cDNA, proteinů, peptidů a jejich fragmentů a derivátů.

35. Způsob podle nároku 31 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** aktivní činidlo je voleno ze skupiny, kterou tvoří lidský růstový hormon, α -, β - nebo γ -interferon, erythropoetin, glukagon, kalcitonin, heparin, interleukin-1, interleukin-2, Faktor VIII, Faktor IX, luteinizační hormon, relaxin, folikuly stimulující hormon, atriální natriuretický faktor nebo filgrastim.

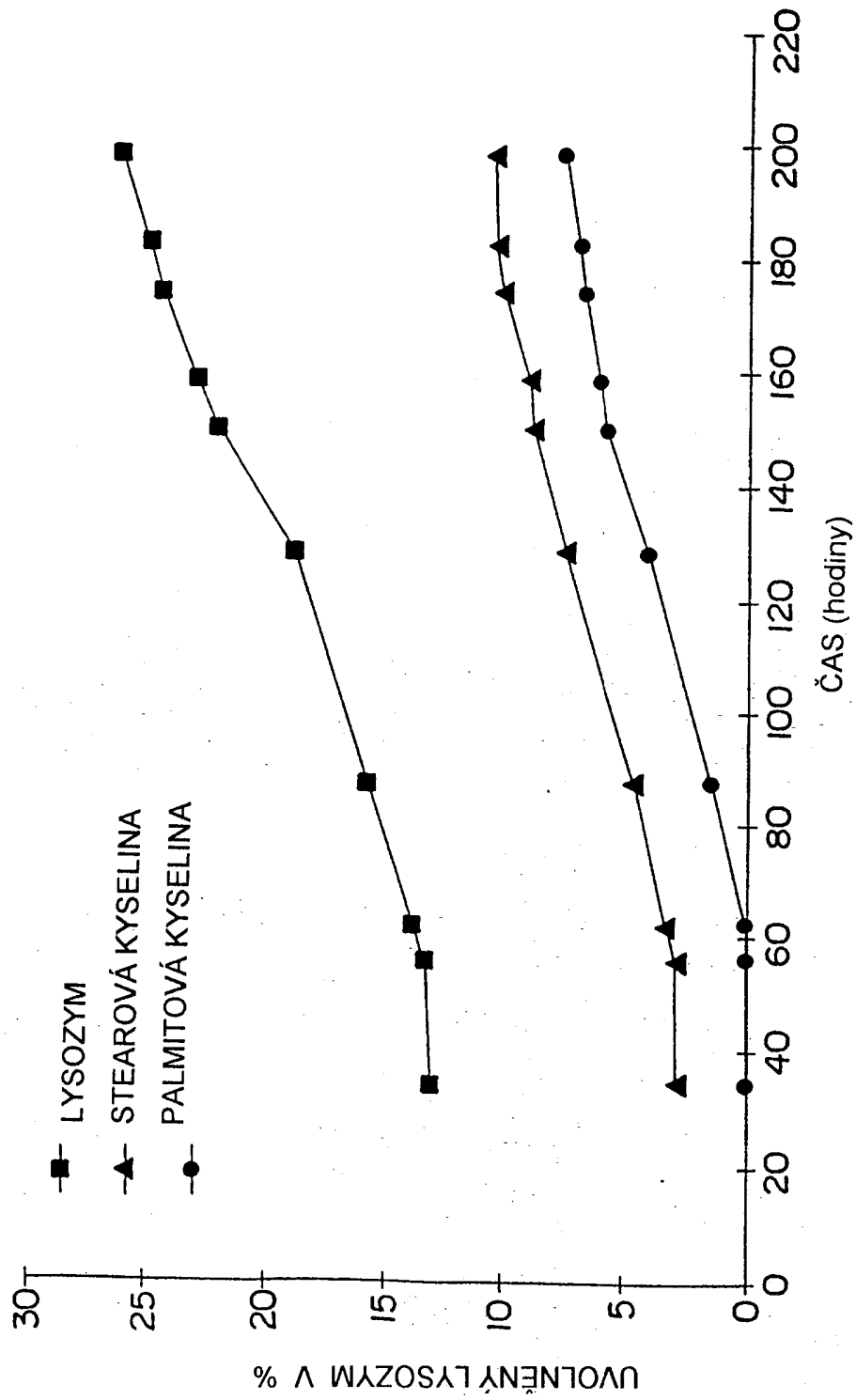
1/6

03.12.01

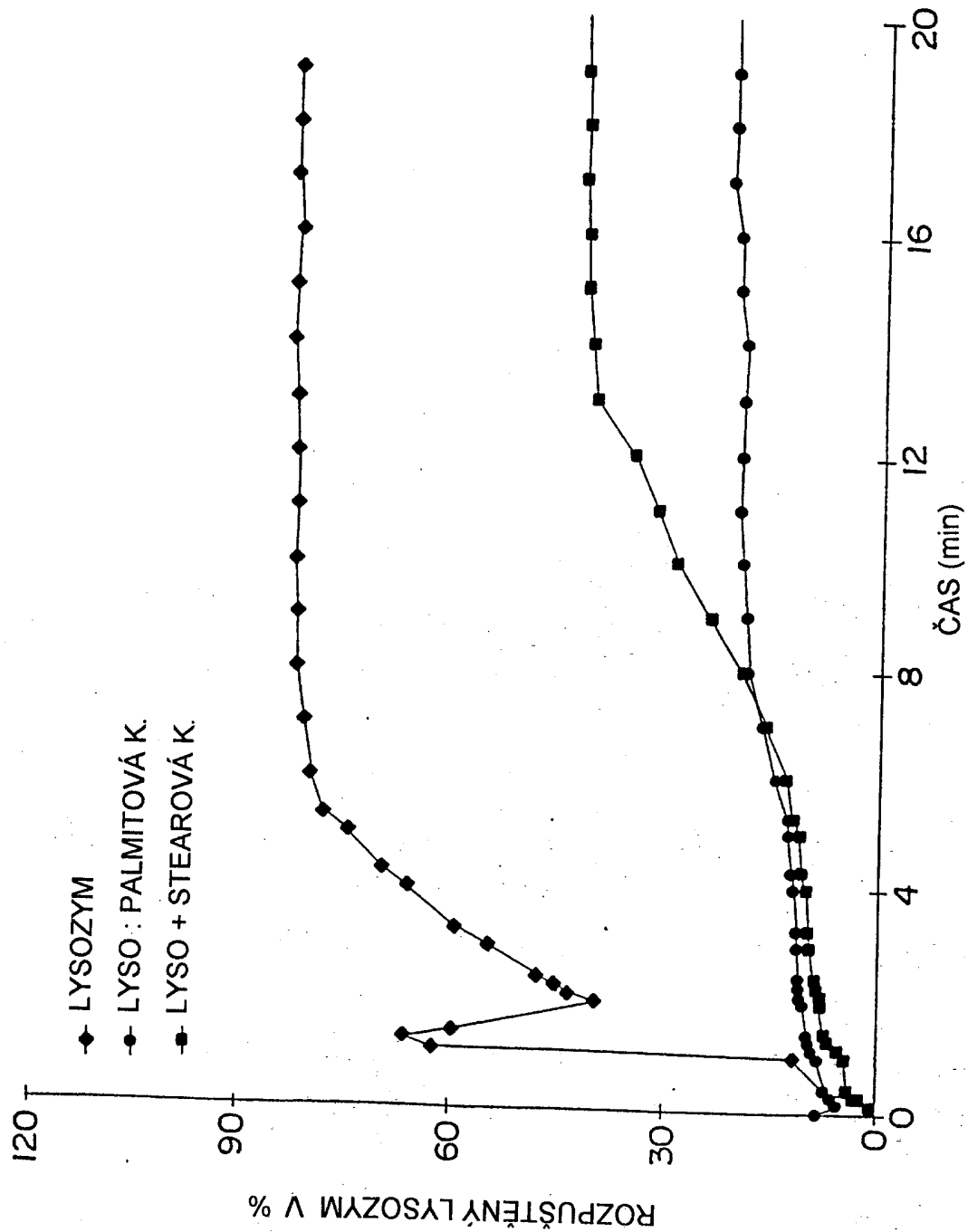
2001-4338



Obr. 1



Obr. 2

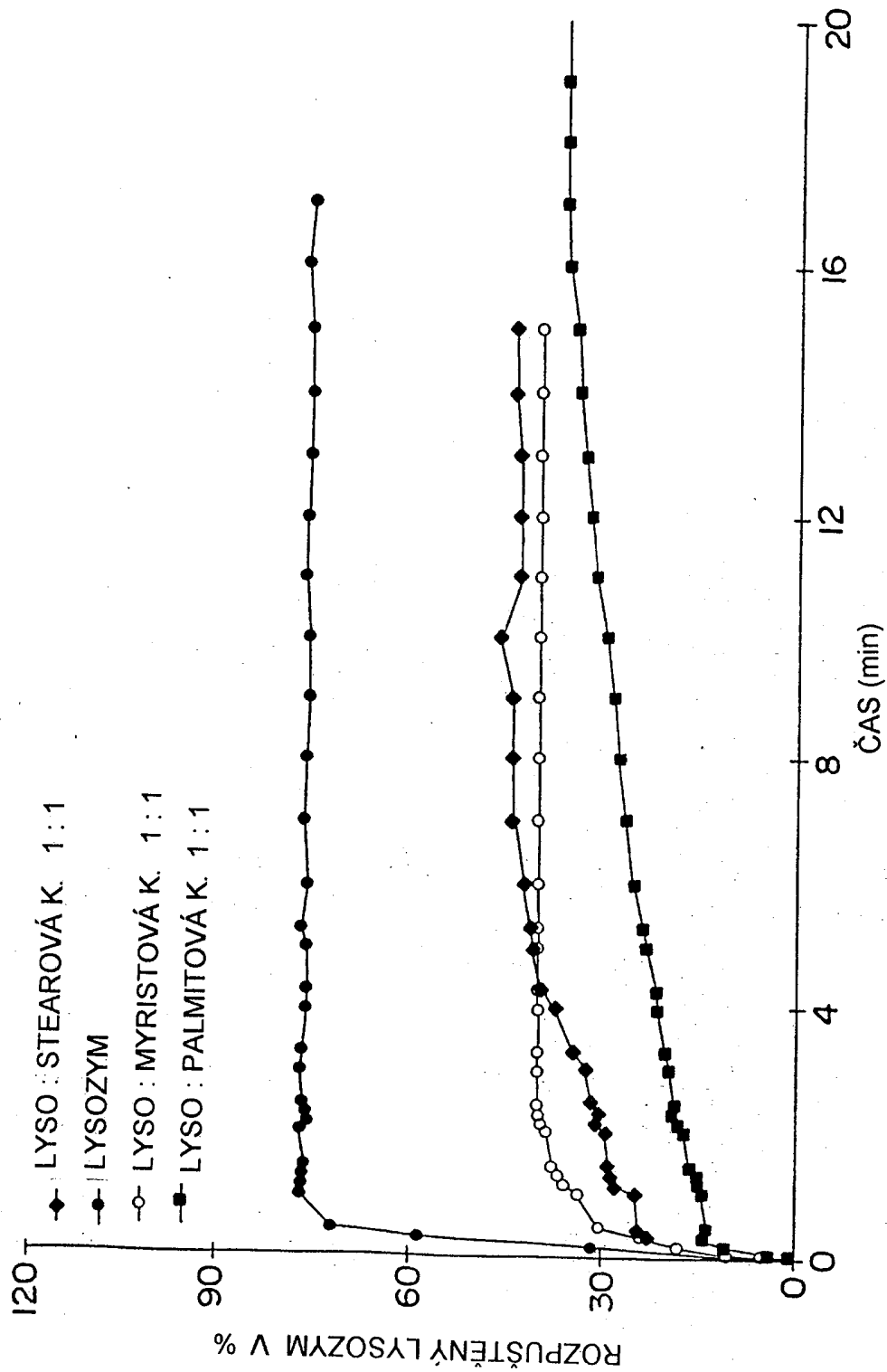


Obr. 3

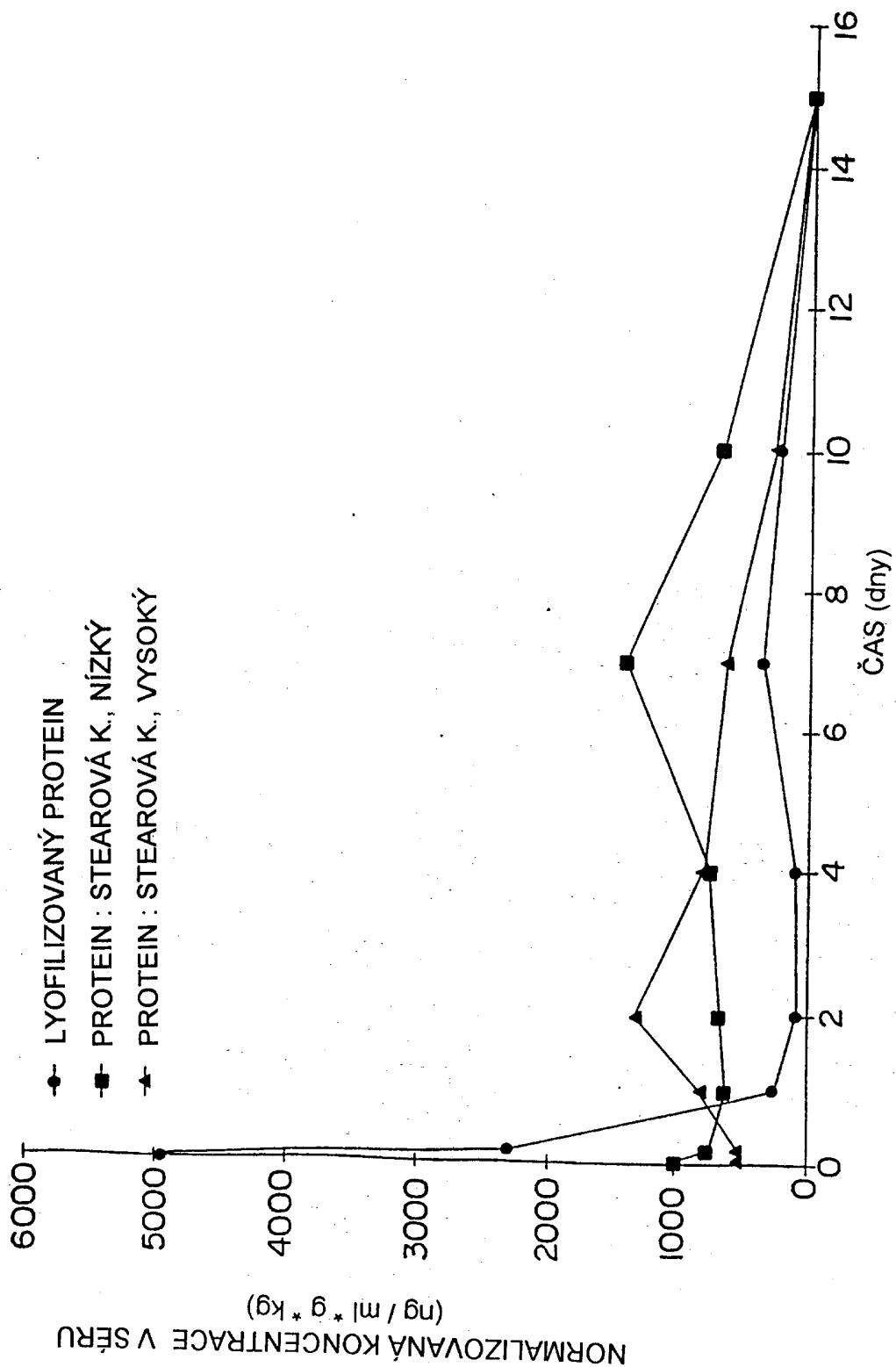
4/6

03.12.01

2001-4338



Obr. 4

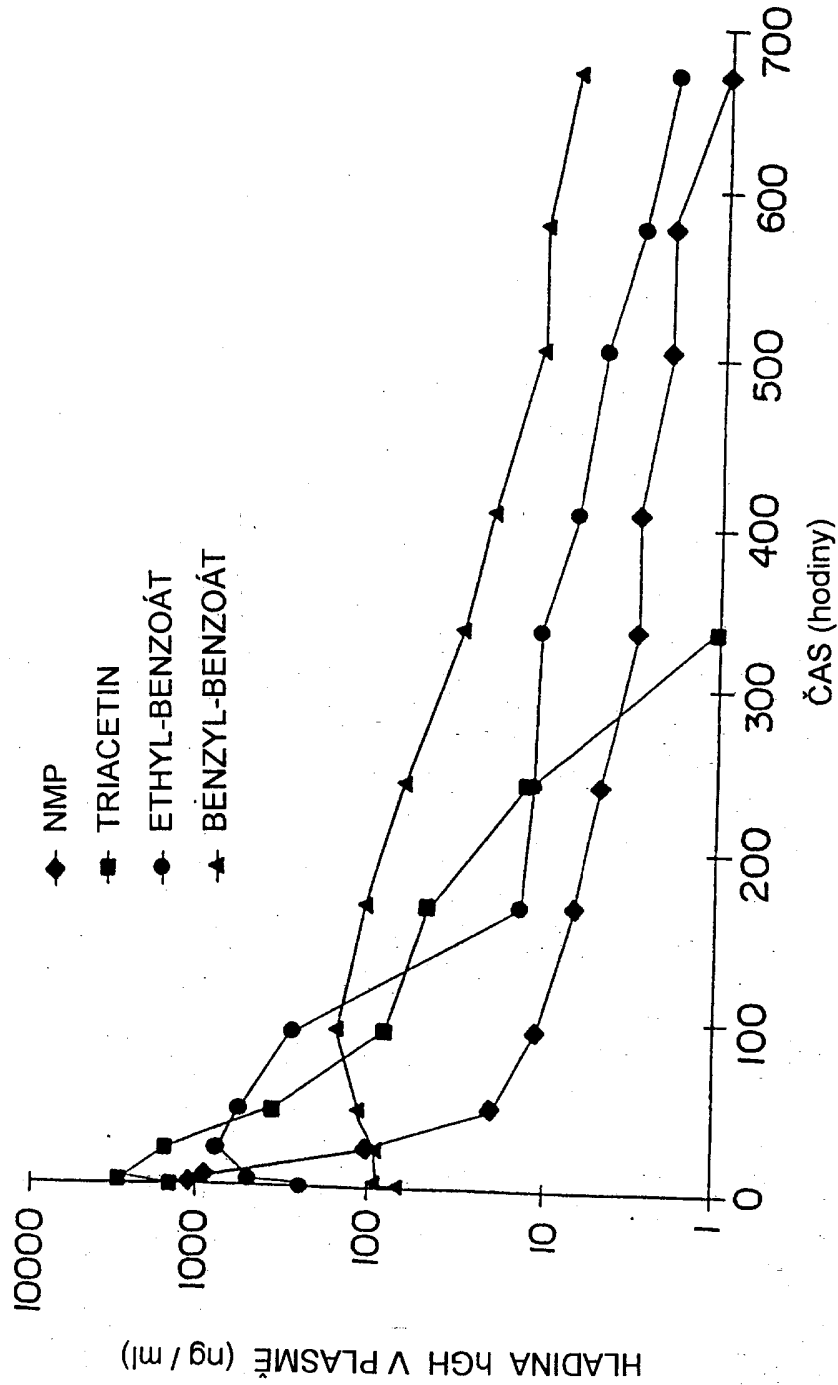


Obr. 5

6/6

03.12.01

2001-4228



Obr. 6