



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32545 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/16; A61K 38/22; A61P 5/06**
- (43) Date de publication : **01.08.2011**

-
- (21) N° Dépôt : **33592**
- (22) Date de Dépôt : **08.02.2011**
- (30) Données de Priorité : **11.07.2008 GB 0812740.9**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/GB2009/001727 10.07.2009**
- (71) Demandeur(s) : **CRITICAL PHARMACEUTICALS LIMITED, BIOCITY NOTTINGHAM PENNYFOOT STREET NOTTINGHAM NG 1 1 GF (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **NAYLOR, Andrew ; LEWIS, Andrew, Lester ; ILLUM, Lisbeth**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une composition comprenant (i) une hormone somatotrophique, un composant polymère biodégradable, et (iii) un modificateur de libération. L'invention concerne également un procédé permettant de préparer et d'utiliser une telle composition.

- أ -

تركيبة

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير تركيبة مشتملة على (1) هرمون جسدي التأثير؛ و(2) مكون بوليمر قابل للتحلل الحيوي؛ و(3) معدل إطلاق. يتم أيضاً توفير عملية لتحضير واستخدام تلك التركيبة.

(تركيبية)

الوصف الكامل

01 AOUT 2011

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات صيدلانية لإعطاء هرمونات جسدية التأثير.

الخلفية التقنية

5

يجب ألا يتم بالضرورة أخذ الجدولة أو مناقشة وثيقة سابقة النشر في هذه المواصفة على أنها اعتراف أن تكون الوثيقة جزء من حالة الفن أو معلومات عامة شائعة.

يجب أن يتم بصورة نمطية إعطاء هرمونات جسدية التأثير بواسطة الحقن لأنه يتم بصورة مستقلة امتصاصها بواسطة الجسم عندما يتم إعطاؤها بواسطة مسارا أخرى. على سبيل المثال، يتم إعطاء مرضى يحتاجون إلى معالجة بواسطة هرمون النمو (hGH) حالياً بحقن مرة يومية من hGH كمستحضر مخفف بالتجميد يتطلب إعادة تشكيل. يكون لهذا النظام العلاجي تأثير كبير على حياة المرضى، ولقد تم بيان تأثيره على استجابة المريض. سوف تكون صيغة إطلاق متواصل من هرمونات جسدية التأثير مرغوبة، وتقدم بصورة مثالية تحسينات في راحة واستجابة المريض، وأداء المنتج.

10

الكشف عن الاختراع

15

سوف يكون من المفيد توفير تركيبية لإعطاء هرمون جسدي التأثير حيث يتم التحكم في/تأخير/تواصل إطلاق الهرمون جسدي التأثير مما يؤدي إلى تحسينات في استجابة وموافقة المريض. بذلك، سوف يكون من المرغوب توفير تركيبية محتوية على هرمون جسدي التأثير والتي يمكن أن يتم إعطاؤها بتكرار أقل من التركيبات المعروفة للإعطاء. في حالة hGH، سوف تكون تركيبية والتي يمكن أن يتم إعطاؤها مرة كل يومين أو مرتين أسبوعياً أو مرة أسبوعياً أو مرة كل أسبوعين أو مرة شهرياً أو حتى أقل تكراراً مرغوبة.

20

يوفر الاختراع تركيبة صلبة مشتملة على (1) هرمون جسدي التأثير، و(2) مكون بوليمر قابل للتحلل الحيوي، و(3) معدل إطلاق. ما لم يُذكر خلاف ذلك، سوف تتم الإشارة إلى هذه فيما يلي باسم تركيبة الاختراع.

5 بصورة نمطية، يُوجد الهرمون جسدي التأثير (1) بكمية من حوالي 1 إلى حوالي 50% بالوزن من التركيبة، مثلاً من حوالي 2 إلى حوالي 40%، ومن المفضل من حوالي 5 إلى حوالي 30% بالوزن، وعلى سبيل المثال من حوالي 10 إلى حوالي 20%.

يُوجد مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي (2) بصورة نمطية بكمية من حوالي 5 إلى حوالي 98% بالوزن من التركيبة، مثلاً من حوالي 25 إلى حوالي 96.5%، ومن المفضل من حوالي 45 إلى حوالي 93%، وعلى سبيل المثال من حوالي 60 إلى حوالي 85%.

10 بصورة نمطية، يُوجد معدل الإطلاق (3) بكمية من حوالي 1 إلى حوالي 45% بالوزن من التركيبة، مثلاً من حوالي 1.5 إلى حوالي 35%، ومن المفضل من حوالي 2 إلى حوالي 25% بالوزن، وعلى سبيل المثال من حوالي 5 إلى حوالي 20%.

نعني بواسطة التعبير "هرمون جسدي التأثير"، أي هرمون والذي يكون له تأثير محفز على نمو الجسم، بما في ذلك هرمونات نمو بشرية وحيوانية. تشتمل أمثلة لهرمونات نمو بشرية وحيوانية على هرمونات بقرية وختزيرية، وهرمون إطلاق هرمون النمو وهرمون نمو بشري (hGH).

15 قد يتم تصنيع الهرمونات جسدية التأثير المراد استخدامها في الاختراع الفاعل بواسطة تقنية DNA نتاج عودة الاتحاد الجيني. يتم بصورة نمطية عزل وتنقية الهرمونات جسدية التأثير مصنعة بهذه الطريقة على هيئة محلول مائي. في الاختراع الفعّال، يتم بصورة نمطية استخدام

الهرمون جسدي التأثير في صورة مسحوق لصنع تركيبات الاختراع. قد يتم تكوين مساحيق هرمون جسدي التأثير من محاليل هرمون جسدي التأثير باستخدام أي طريقة مناسبة معروفة في المجال. تشتمل طرق مناسبة، على سبيل المثال وليس الحصر، على تخفيف بالتجميد

20 وتخفيف بالرش وتخفيف هوائي وتخفيف بالتفريغ وتقنية مائع فائقة الحسم. يتم تفضيل التخفيف بالرش.

يمكن أن يتم تخفيف الهرمون جسدي التأثير بمفرده أو، لتحسين الثبات، في وجود مادة إضافية. تشتمل مواد إضافة مناسبة، على سبيل المثال وليس الحصر، على أملاح منظمة للرقم الهيدروجيني مثل منظمات فوسفات وسيترات وأسيتات؛ وسكريات مثل سكروز وتريهالوز؛ ومواد خافضة للتوتر السطحي مثل مركبات بولي سوربات؛ وأحماض أمينو مثل جليسين؛ ومركبات بوليول مثل مانيتول وسوربيتول؛ ومركبات بولي إيثيلين جليكول. يكون من المفضل تخفيف الهرمون جسدي التأثير في وجود مادة إضافية.

نعني بواسطة التعبير "مسحوق هرمون جسدي التأثير" مسحوق مكون من هرمون جسدي التأثير واختيارياً مادة إضافية. بصورة نمطية، لا تشتمل مادة الإضافة على مكون البوليمر (2) أو معدل الإطلاق (3). على أي حال، قد يكون من المفضل دمج الهرمون جسدي التأثير مع جزء على الأقل من معدل الإطلاق والذي يكون موجوداً في تركيبة الاختراع.

يشتمل مسحوق الهرمون جسدي التأثير الجاف بصورة مفضلة على 40% بالوزن على الأقل، وأكثر تفضيلاً 50% بالوزن على الأقل والأكثر تفضيلاً 60% بالوزن على الأقل بالوزن هرمون جسدي التأثير.

يكون لمسحوق الهرمون جسدي التأثير الجاف بصورة مفضلة حجم جسيم في المدى من 1 نانو متر إلى 100 ميكرو متر، وأكثر تفضيلاً من 1 إلى 50 ميكرو متر والأكثر تفضيلاً من 1 إلى 20 ميكرو متر (على سبيل المثال، من 1 إلى 5 ميكرو متر). وأكثر تحديداً، يقع حجم الجسيم المتوسط، معبر عنه على هيئة قطر متوسط الحجم (VMD) ومقاس بواسطة تقنية مثل البحث بالمجهر الضوئي مع تحليل الصورة، داخل يم المدى هذه.

يعتبر هرمون جسدي التأثير مفضل بصفة خاصة للاستخدام في تركيبات الاختراع هو هرمون جسدي التأثير بشري (hGH)، والذي يكون معروفاً باسم موجه جسدي ويكون له وزن جزيئي 22 كيلو دالتون. نعني بواسطة "هرمون جسدي التأثير" أو "hGH"، موجه جسدي حادث طبيعياً أو تخليقي أو نظير منه (على سبيل المثال، رعاش جسدي). يتم بصورة

نظمية استخدام hGH في صورة صلبة في تركيبات الاختراع، ومن المفضل على هيئة مسحوق مجفف بالرش.

قد يتم استخدام أي بوليمر (بوليمرات) قابل للتحلل الحيوي مناسب في المكون (2) لتركيبية الاختراع والذي يكون مناسباً للإدخال في أو الارتباط مع الجسم البشري أو الحيواني. بصورة مفضلة يكون البوليمر (البوليمرات) المستخدم لصنع تركيبية الاختراع في صورة مسحوق. 5

يتم بصورة مفضلة اختيار بوليمر قابل للتحلل الحيوي من بوليمرات متجانسة وبوليمرات مشتركة كتلية وعشوائية، وأنواع مزيج ومركبات بوليمرية من مونومرات والتي قد تكون سلسلة مستقيمة أو (فائقة) التفرع أو متشابكة.

تشتمل بوليمرات تخليقية قابلة للتحلل الحيوي مناسبة على تلك المكشوف عنها في 10 "Polymeric Biomaterials" ed. Severian Dumitriu, ISBN 0-8247-8969-5, Publ. Marcel Dekker, New York, USA, 1994 (مدمج في هذا الطلب بصفة مرجع). يتم فيما يلي بيان أمثلة لأنواع بوليمرات تخليقية قابلة للتحلل الحيوي التي قد يتم استخدامها في تركيبات الاختراع.

بوليسترزات مشتملة على بولي (حمض لاكتيك) (PLA) وبوليمرات مشتركة بولي (حمض جليكوليك) (PGA) لحمض لاكتيك وجليكوليك وبوليمرات مشتركة لحمض لاكتيك وجليكوليك مع بولي (إيثيلين جليكول) وبولي (ε-كابرولاكتون) (PCL) و(3-هيدروكسي بيوتيرات) (PHB) وبولي (p-دايوكسانون) وبولي (فيومارات بروبيلين).

إسترات معدلة مثل بولي (إسترات أورثو). بما في ذلك بوليمرات إضافة مركبات بوليول/داي كيتين أسيتال (كما هو مشروح بواسطة Heller in: ACS Symposium Series 567, 292-305, 1994، والذي يتم دمجها في هذا الطلب بصفة مرجع) وبوليمرات مشتركة متعددة الكتلة بولي (إستر إيثر) مثل تلك على أساس بولي (إيثيلين جليكول) وبولي (بيوتيلين تيريفثالات).

- بولي أنهيدريدات بما في ذلك بولي (أنهيدريد سيبياسيك) (PSA) وبولي (كربوكسي بس كربوكسي فينو كسي هكسان) (PCPP) وبولي [بس (p- كربوكسي فينو كسي) ميثان] (PCPM) وبوليمرات مشتركة منها، كما هو مشروح بواسطة Langer و Tamada في Domb in Journal of Biomaterials Science- Polymer Edition, 3, 315-353, 1992 Chapter 8 of the Handbook of Biodegradable Polymers, ed. Domb A.J. and Wiseman 5 R.M., Harwood Academic Publishers (يتم دمج كلاهما في هذا الطلب بصفة مرجع).
- بولي (أحماض أمينو) وبولي (أحماض أمينو زائفة) بما في ذلك تلك المشروحة بواسطة James و Kohn في الصفحات 389 - 403 من Controlled Drug Delivery Challenges and Strategies, American Chemical Society, Washington DC 10 (مدمج في هذا الطلب بصفة مرجع).
- مركبات بولي فوسفازين بما في ذلك مشتقات من بولي [(داي كلورو) فوسفازين] وبولي [(أورجانو) فوسفازينات] والبوليمرات المشروحة بواسطة Schacht في Biotechnology و Bioengineering، 52, 102-108, 1996 (مدمج في هذا الطلب بصفة مرجع). بوليمرات آزو بما في ذلك تلك المشروحة بواسطة Lloyd في International Journal of Pharmaceutics, 106, 255-260, 1994 (مدمج في هذا الطلب بصفة مرجع). 15
- تشتمل بوليمرات طبيعية قابلة للتحلل الحيوي والتي قد يتم استخدامها في مكون (2) لتركيبات الاختراع على نشا وسيلولوز ومشتقات منها بما في ذلك إيثيل سيلولوز وميثيل سيلولوز وإيثيل هيدروكسي إيثيل سيلولوز وكربوكسي ميثيل سيلولوز صوديوم. تشتمل بوليمرات طبيعية إضافية على كولاجين وجيلاتين ودكستران ومركبات ألجينات وكتين وكيوسان ومشتقات منها. قد يتم استخدام خليط من واحد أو أكثر من البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي المبينة من قبل كمكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي. لتجنب الشك قد يتم استخدام خليط من فئة واحدة أو أكثر من البوليمرات (على سبيل المثال، بوليستر وبولي أنهيدريد) و/أو بوليمر خاص واحد أو أكثر في فئة.

يشتمل مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي حالياً بصورة مفضلة على PCL، أو PHB، أو بوليمرات مشتركة متعددة الكتلة بولي (إستر إيثر)، أو PLGA، أو توليفة منها، والأكثر تفضيلاً PLGA، أو PLA، أو توليفة من PLA و PLGA.

يكون PLGA عبارة عن بولي (حمض لاکتيك مشترك مع حمض جليكوليك). قد تتغير كمية مونومرات حمض اللاكتيك وحمض الجليكوليك الموجودة في الـ PLGA والتي قد يتم استخدامها في الاختراع الحالي على مدى واسع. قد يكون للـ PLGA نسبة جزيئية من حمض لاکتيك: حمض جليكوليك من حوالي 90:10 إلى حوالي 10:90، مثلاً من حوالي 75:25 إلى حوالي 25:75، على سبيل المثال حوالي 50:50.

يتم تعلق الوزن الجزئي لبوليمر بالزوجته الملازمة. تكون اللزوجة الملازمة للبوليمرات القابلة للتحلل الحيوي التي قد يتم استخدامها في المكون (2) لتركيبية الاختراع (على سبيل المثال، PLGA و PLA) بصورة نمطية من حوالي 0.1 إلى حوالي 1.5 ديسي لتر/جرام، ومثلاً من حوالي 0.11 إلى حوالي 1 أو حوالي 0.12 إلى حوالي 0.5، وعلى سبيل المثال من حوالي 0.15 إلى حوالي 0.30 أو حوالي 0.16 إلى حوالي 0.24.

في سمة حالية مفضلة بصفة خاصة للاختراع، يشتمل مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي على كلا PLGA و PLA. تكون النسبة (بالوزن) من PLGA : PLA عندما يكون كلاهما موجود في مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي بصورة نمطية من حوالي 95:5 إلى حوالي 5:95. بصورة مفضلة، يوجد PLGA مماثل أو أكثر من PLA، على سبيل المثال تكون النسبة الوزنية من PLGA : PLA من حوالي 90:10 إلى حوالي 40:60، ومثلاً من حوالي 85:15 إلى حوالي 50:50، وعلى سبيل المثال من حوالي 75:25 إلى حوالي 60:40.

بدون التقييد بالنظرية، يُعتقد أنه قد يساعد مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي على خفض "إطلاق الانفجار" لتركيبية الاختراع عندما يتم حقنها في الجسم. نعي بواسطة "إطلاق الانفجار" الكمية من الهرمون جسدي التأثير على هيئة نسبة مئوية من كمية الهرمون جسدي

التأثير الكلية في التركيبة، التي يتم إطلاقها مباشرة أو مباشرة إلى حد كبير (على سبيل المثال، خلال ساعة واحدة) بعد الإعطاء في الكائن الحي أو الذوبان في المعمل باستخدام اختبارات ذوبان قياسية (على سبيل المثال، كما هو مشروح في هذا الطلب).

بصورة نمطية، يكون إطلاق الانفجار لتركيبات الاختراع أقل من حوالي 80%، وبصورة مفضلة، أقل من 70 أو 60 أو 50 أو 40 أو 30 أو 20 أو 10%.

يُعتقد أيضاً أن مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي يساعد على التحكم في/تواصل/تأخير إطلاق الهرمون جسدي التأثير بعد "الانفجار". في الواقع، يتم الاعتقاد أن إطلاق الهرمون جسدي التأثير بعد الفجائي قد يكون في بعض الحالات بطيء جداً باستخدام بوليمر قابل للتحلل الحيوي بمفرده. يُعتقد أن معدل الإطلاق في تركيبات الاختراع يساعد على زيادة معدل إطلاق البروتين بعد الانفجار.

بدون التقيد بالنظرية، يُعتقد أن يكون معدل الإطلاق قادراً على مزج الهرمون جسدي التأثير ومكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي بصورة جوهرية أكثر. تشتمل معدلات غطلاق مناسبة على أوليجومرات أو بوليمرات بخاصية مزدوجة الألفة. بصورة نمطية، يكون لمعدل الإطلاق مكون أليف للماء ومكون غير أليف للماء. قد يتم الاشتمال على واحد أو أكثر من معدلات إطلاق مثل هذه في معدل الإطلاق (3) للاختراع الفاعل.

يكون لمعدل الإطلاق بصورة نمطية وزن جزيئي من حوالي 200 إلى حوالي 30000 دالتون أو حوالي 250 إلى حوالي 20000، ومثلاً من حوالي 300 إلى 10000، وعلى سبيل المثال من حوالي 400 إلى 6000. قد يكون معدل الإطلاق صلب (على سبيل المثال، مسحوق) أو سائل في درجة حرارة الغرفة.

تشتمل معدلات إطلاق مناسبة على أوليجومرات وبوليمرات من أحماض دهنية أو إسترات حمض دهني أو إسترات حمض دهني هيدروكسي أو مركبات بيروليدون أو بولي إيثرات، وتراي جليسريدات طويلة ومتوسطة السلسلة وبولوكسامرات ودهون فوسفورية ومشتقات منها وخليط منها.

- تشتمل أحماض دهنية والتي تكون مناسبة للاستخدام كأحماض معالجة على أحماض دهنية مستقيمة وحلقية (من المفضل مستقيمة)، مشبعة وغير مشبعة مشتملة على من 6 إلى 40، ومن المفضل من 9 إلى 30 والأكثر تفضيلاً من 11 إلى 18 ذرة كربون. يكون للأحماض الدهنية المشبعة الصيغة العامة $C_nH_{2n}O_2$ ، حيث تكون n من 7 إلى 40، ومن المفضل من 9 إلى 30 والأكثر تفضيلاً من 11 إلى 18. يكون للأحماض الدهنية غير المشبعة الصيغة العامة $C_nH_{2n-2}O_2$ ، أو $C_nH_{2n-4}O_2$ أو $C_nH_{2n-6}O_2$ حيث تكون n من 7 إلى 40، ومن المفضل من 9 إلى 30 والأكثر تفضيلاً من 11 إلى 18. قد يتم استخدام أحماض دهنية غير مشبعة بأربعة روابط مزدوجة أو أكثر. بصورة اختيارية قد تكو الأحماض الدهنية معالجة بهيدروكسي (على سبيل المثال، حمض 12- هيدروكسي ستيريك). قد تتم إضافياً أسترة مجموعة (مجموعات الهيدروكسي مع حمض دهني آخر (أي أوليجومرات أو بوليمرات حمض دهني). قد تكون أحماض دهنية غير مشبعة في أشكال سيس أو ترانس أو قد يتم استخدام خلائط من كلا الشكلين.
- تشتمل أمثلة أحماض دهنية مفضلة على حمض ستياريك وحمض أوليك وحمض ميرستيك وحمض كابريليك وحمض كابرليك. قد يتم أيضاً استخدام زيوت محتوية على هذه وأي من الأحماض الدهنية السابقة كالحمض المعالج، على سبيل المثال، زيت بذرة القطن وزيت سمسم وزيت زيتون.
- تشتمل مشتقات حمض دهني مناسبة، (على سبيل المثال، إسترات) على تلك التي يمكن أن يتم اشتقاقها من الأحماض الدهنية والأحماض الدهنية هيدروكسيل المعينة من قبل. تكون إسترات حمض دهني مفضلة عبارة عن إسترات أحادية وإسترات ثنائية لأحماض دهنية، ومشتقاتها، مثل إسترات أحادية وإسترات ثنائية لأحماض دهنية بولي إيثيلين جليكول (PEG).
- تشتمل PEG's مناسبة على تلك ذات من 2 إلى 200 وحدة مونومر، ومن المفضل 4 إلى 100 وحدة مونومر، وعلى سبيل المثال 10 إلى 15 وحدة مونومر. تشتمل أمثلة على ستيرات PEG وداي ستيرات PEG، كل منها متاح بأطوال سلسلة PEG متغيرة، على سبيل

المثال، ستيراتات بولي أوكسيل 40 (Crodet S40, Croda) وداي ستيراتات Lipopeg PEG-8 (Lipopeg PEG-8) 4-DS, Adina).

يكون إستر حمض دهني مفضل بصفة خاصة للاستخدام في عملية الاختراع عبارة عن Solutol® HS 15، والذي يكون متاحاً من BASF. يتكون Solutol® من إسترات بولي جليكول أحادية وثنائية من حمض 12- هيدروكسي ستيريك ومن حوالي بولي إيثيلين حر 5 30% ويكون عبارة عن مادة مزدوجة الألفة ذات اتران ألفة للماء وعدم ألفة للماء بين حوالي 14 و16.

تتضمن أمثلة إضافية لمشتقات حمض دهني على أحماض دهنية تمت أسترتها مع مركبات بولي أوكسي إيثيلين سوربيتان، مثل مركبات "Tween" (على سبيل المثال، بولي أوكسي إيثيلين (20) مونو أويات سوربيتان، معروف أيضاً باسم Tween 80) وأحماض دهنية تمت أسترتها مع مركبات سوربيتان، مثل مركبات الـ "Span" (على سبيل المثال، مونو أوليات سوربيتان، معروف أيضاً باسم Span 80).

تتضمن مركبات بيروليدون مناسبة على 2- بيروليدون وN- ميثيل- 2- بيروليدون. تتضم بولي إيثرات مناسبة على تلك المشتملة على مونومرات مشتملة على من 2 إلى 10 15 ذرة كربون، ومن المفضل مركبات بولي إيثيلين جليكول (PEGs) ومركبات بولي بروبيلين جليكول (PPG's).

تتضمن جليسيريدات ثلاثية مناسبة على جليسيريدات أحادية وثنائية وثلاثية مشبعة وغير مشبعة متوسطة وطويلة السلسلة.

بصورة نمطية، يكون جليسيريدات أحادية وثنائية وثلاثية متوسطة وطويلة السلسلة صيغة 20 $(CH_2OR_1)(CH_2OR_2)(CH_2OR_3)$ حيث تكون R_1 و R_2 و R_3 بصورة مستقلة عبارة عن H أو - $C(O)(CH_2)_nCH_3$ (حيث $n = 6$ إلى 8)، بشرط أنه ليست كل R_1 و R_2 و $R_3 = H$. تتكون جليسيريدات أحادية وثنائية وثلاثية متوسطة وطويلة السلسلة مفضلة من خليط إسترات من

أحماض دهنية مشبعة أساساً حمض كابريليك وحمض كابرليك على سبيل المثال، كرودامول
GTC/C (Croda)، Miglyol 810، Miglyol 812، Neobee M5.

بصورة نمطية، بصورة نمطية، يكون جليسيريدات أحادية وثنائية وثلاثية طويلة السلسلة صيغة
(CH₂OR₁)(CH₂OR₂)(CH₂OR₃) حيث تكون R₁ و R₂ و R₃ بصورة مستقلة عبارة عن H أو-
C(O)(CH₂)_mCH₃ (حيث تكون m = 7 إلى 17)، بشرط أنه ليست كل R₁ و R₂ و R₃ = 5

H. تكون جليسيريدات أحادية وثنائية وثلاثية طويلة السلسلة مفضلة عبارة عن Witepsol
تكون بولوكسامرات حالياً عبارة عن مجموعة مفضلة بصفة خاصة من معدلات إطلاق.
تكون بولوكسامرات عبارة عن بوليمرات مشتركة كتلية من أكسيد إيثيلين وأكسيد
بروبيلين. ويكون لها الصيغة العامة HO(C₂H₄O)_a(C₃H₆O)_b(C₂H₄O)_aH حيث تكون a بصورة
نمطية من 2 إلى 130 وتكون b بصورة نمطية من 15 إلى 67. 10

تكون عدة أنواع مختلفة من بولوكسامر متاحة تجارياً، من موردين مثل BASF، وتغير
بالنسبة إلى الوزن الجزيئي ونسب وحدات أكسيد الإيثيلين "a" ووحدات أكسيد البروبيلين
"b". يكون لبولوكسامرات للاستخدام كمعدل إطلاق في الاختراع الفاعل بصورة نمطية
وزن جزيئي من 2500 إلى 18000، وعلى سبيل المثال من 7000 إلى 15000
دالتون. تشتمل أمثلة لبولوكسامرات متاحة تجارياً مناسبة للاستخدام في الاختراع الفاعل 15

على بولوكسامر 188، والذي يحتوي بنائياً على 80 وحدة "a" و 27 وحدة "b"، ويكون
له وزن جزيئي في المدى 7680 إلى 9510 وبولوكسامر 407، والذي يحتوي بنائياً على
101 وحدة "a" و 56 وحدة "b"، ويكون له وزن جزيئي في المدى 9840 إلى 14600
(Handbook of Pharmaceutical Excipients, editor A. H. Kippe, third edition,
.Pharmaceutical Press, London, UK, 2000, which is incorporated herein by reference) 20

قد يتم أيضاً الاشتمال على مكونات اختيارية إضافية في تركيبات الاختراع. على سبيل
المثال، قد تتم إضافة أملاح غير عضوية، مثل كربونات زنك وكربونات مغنيسيوم. في
إحدى السمات، لا يتم الاشتمال على مثل هذه الأملاح في تركيبات الاختراع.

تكون تركيبة الاختراع بصورة نمطية في صورة مادة صلبة، ومن المفضل مسحوق. يُعتقد أن تؤدي توليفة المكونات (1) و(2) و(3) إلى تركيبة محتوية على هرمون جسدي التأثير بخصائص جسيم محسنة بالمقارنة مع تركيبات معروفة محتوية على هرمون جسدي التأثير للإعطاء تحت الجلد.

5 قد تكون تركيبة الاختراع في صورة الجسيمات بحجم الميكرون، يكون لمثل هذه الجسيمات بحجم الميكرون بصورة مفضلة حجم منتظم نسبياً. فقد تتم الإشارة إلى مثل هذه الجسيمات بحجم الميكرون فيما بعد باسم جسيمات بحجم الميكرون للاختراع.

يكون للجسيمات بحجم الميكرون بصورة نمطية متوسط حجم جسيم معبر عنه على هيئة قطر متوسط الحجم (VMD) من حوالي 10 إلى حوالي 500 ميكرو متر، ومن المفضل من حوالي 20 إلى حوالي 200 أو 250 ميكرو متر ومن المفضل من حوالي 30 إلى حوالي 10 150 ميكرو متر، وحتى أكثر ومن المفضل من حوالي 40 إلى 100 ميكرو متر وعلى سبيل المثال من حوالي 50 إلى حوالي 80 ميكرو متر. يمكن أن يتم قياس قطر متوسط الحجم للجسيمات بحجم الميكرون بواسطة تقنيات معروفة جيداً في المجال مثل انحراف ليزر.

لا يكون لأكثر من 10% من الجسيمات بحجم الميكرون قطر ($D_{10\%}$) أقل من الحد الأدنى لكل من قيم مدى الحجم بين القوسين السابقة على الترتيب ويكون لـ 90% على الأقل 15 من الجسيمات قطر ($D_{90\%}$) والذي لا يتجاوز الحد الأعلى لكل من قيم مدى الحجم بين القوسين السابقة على الترتيب.

قد يتم تمييز الجسيمات بحجم الميكرون بواسطة شكلها، والذي قد يتم تحديده بواسطة تحليل قطاعها العرضي.

20 قد يكون للجسيمات بحجم الميكرون للاختراع سطح أملس نسبياً ومساحة سطح والتي تكون بصورة نمطية أقل من تلك الجسيمات بحجم الميكرون المنتجة بواسطة عمليات مائع فائق الحسب للنفن السابق.

قد يتم حساب متوسط مساحة سطح مثالية (IASA) للجسيمات بحجم الميكرن للاختراع على أساس قطر متوسط الحجم (VMD) باستخدام المعادلة التالية.

$$IASA = 4\pi r^2$$

حيث تكون r نصف قطر متوسط الحجم (أي نصف الـ VMD)

5 بالطبع، يفترض هذا الحساب أن تكون الجسيمات بحجم الميكرن عبارة عن كرات. بصورة مثالية، سوف تكون الجسيمات بحجم الميكرن للاختراع عبارة عن كرات. على أي حال، يكون من غير المحتمل أنه سوف تكون الجسيمات بحجم الميكرن المنتجة كروية (بالرغم أنها قد تكون كروية إلى حد كبير). بصورة إضافية، بالرغم أن يكون سطح الجسيمات بحجم الميكرن المنتجة بواسطة عملية الاختراع بصورة نمطية أملس أكثر من تلك للجسيمات المنتجة بواسطة طرق مستخدمة من قبل، لن يكون لكل الجسيمات سطح أملس بصورة تامة.

يعني هذا أن تكون $4\pi r^2$ مساحة السطح الأدنى الممكن للجسيمات بحجم الميكرن للاختراع. يكون للجسيمات بحجم الميكرن للاختراع بصورة نمطية مساحة سطح والتي تكون من حوالي $4\pi r^2$ إلى حوالي $10000 \times 4\pi r^2$ ، ومن المفضل من حوالي $4\pi r^2$ إلى حوالي $100 \times 4\pi r^2$ ، وأكثر تفضيلاً من حوالي $4\pi r^2$ إلى حوالي $100 \times 4\pi r^2$ ، وعلى سبيل المثال من حوالي $4\pi r^2$ إلى حوالي $10 \times 4\pi r^2$ ، حيث تكون r عبارة عن نصف الـ VMD.

كما هو ملاحظ في هذا الطلب من قبل، يتم الاعتقاد أن تؤدي توليفة المكونات (1) و(2) و(3) إلى تركيبة محتوية على هرمون جسدي التأثير التي تكون فيها المكونات ممزوجة بصورة جوهرية أكثر بالمقارنة مع تركيبات معروفة محتوية على هرمون جسدي التأثير للإعطاء تحت الجلد. بطريقة أخرى، يتم الاعتقاد أن تكون تركيبات الاختراع "أنواع مزيج حقيقي" كما هو مضاد إلى أنواع مزيج مفصولة الطور والتي تكون مميزة لتركيبات محتوية على هرمون جسدي التأثير معروفة.

نشتمل بواسطة "أنواع مزيج حقيقي" على المعنى أن تكون التركيبات ممزوجة جيداً في خطوة مفردة خالية من المذيب في درجات حرارة الجو المحيط مما يؤدي إلى أشكال إطلاق متواصل جيدة بصورة مدهشة.

5 سواء تكون تركيبة محتوية على هرمون جسدي التأثير عبارة عن مزيج حقيقي أو مزيج منفصل الطور يمكن ان يتم تحديدها بواسطة قياس حراري بالمسح التبايني (DSC). يتم شرح هذا فيما يلي بتفصيل أكثر.

سوف يكون للبوليمر القابل للتحلل الحيوي أو كل بوليمر قابل للتحلل الحيوي في المكون (2) درجة حرارة تحول زجاج (T_g)، أو درجة حرارة انصهار (T_m) أو كلا T_g و T_m . سوف يكون للمكون أو كل مكون والذي يشكل معدل الإطلاق (3) درجة حرارة تحول زجاج (T_g)، أو درجة حرارة انصهار (T_m) إذا كان صلباً. 10

في تركيبة حقيقية المزج، سوف تميل T_g أو كل T_g لمكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي إلى الدمج مع الـ T_g لمعدل الإطلاق أو كل معدل إطلاق (لإظهار T_g واحدة) كما هو مبين بواسطة DSC. على العكس، في مزيج نمطي مفصول الطور للفرن السابق، سوف تميل الـ T_g لمكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي أو كل بوليمر قابل للتحلل الحيوي أن تظل مميزة عن الـ T_g أو كل T_g لمعدل الإطلاق كما هو مبين بواسطة DSC. 15

بالمثل، إذا احتوت التركيبة على مكون (2) ببوليمرين أو أكثر قابلة للتحلل الحيوي لكل منهما T_g (ومعدل إطلاق له T_m)، سوف تميل كل T_g لمكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي إلى الاندماج مع بعضها البعض (لإظهار T_g واحدة) كما هو مبين بواسطة DSC. على العكس، سوف تميل كل T_g لمكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي في مزيج مفصول الطور مناظر إلى أن تظل مميزة عن بعضها البعض كما هو مبين بواسطة DSC. 20

إذا كان لمعدل الإطلاق T_m ، فإنها سوف تميل إلى أن يتم إخفاؤها في تركيبة حقيقية المزج للاختراع وواضحة في تركيبة مناظرة مفصولة الطور، كما هو مبين بواسطة DSC.

كنتيجة لتوليفة المكونات المفيدة بصورة مدهشة للتركيبية للاختراع، قد يتم تحقيق "المزيج الحقيقي" أو الخلط الصريح المشروح من قبل بواسطة خلط المكونات سوياً ببساطة.

تبعاً لذلك، يوفر الاختراع عملية لتحضير تركيبية مشتملة على هرمون جسدي التأثير، والعملية مشتملة على خلط سوياً (1) هرمون جسدي التأثير، و(2) مكون بوليمر قابل للتحلل الحيوي، و(3) معدل إطلاق لتوفير مزيج منتظم. ما لم يُذكر خلاف ذلك، سوف تتم الإشارة إلى هذه فيما يلي باسم عملية الاختراع.

تكون ميزة عملية الاختراع هي أنه يتم الحفاظ على خطوات المعالجة إلى أدنى حد، مما يحفظ تكامل النشاط الحيوي للهرمون جسدي التأثير.

قد يتم تحقيق خطوة الخلط لعملية الاختراع بواسطة أي وسيلة مناسبة. إذا تم إنتاج مسحوق يحتوي على الهرمون جسدي التأثير بواسطة تجفيف بالتجميد، قد يكون حجم جسيماته غير متجانسة ومعينة بصورة ضعيفة. لذلك، وقبل تحضير التركيبية، سوف يخضع مسحوق الهرمون جسدي التأثير بصورة مفضلة لعملية لإنتاج جسيمات بحجم معين جيداً. تكون طرق لخفض حجم جسيم معروف جيداً لذوي المهارة في المجال. تشمل طرق مفضلة لخفض حجم مسحوق الهرمون جسدي التأثير على تفريز. يمكن أن يتم التحكم في حجم الجسيم باستخدام تقنيات قياسية مثل نخل.

لتقليل تحلل هرمون جسدي التأثير، يتم بصورة مفضلة إجراء خفض الحجم باستخدام قوى قص منخفضة و/أو في درجة حرارة منخفضة. يوجد العديد من أنواع المطحنة متاح ويتم بصورة واسعة شرح هذه في المراجع الوثائقية، مثلاً في Chapter 2, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, J. T. Carstensen, Technomic, Lancaster, PA, 1993 and Chapter 37, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lipincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 2000 (يتم دمج كلاهما في هذا الطلب بصفة مرجع).

لتحضير مزيج مسحوق منتظم على نطاق صغير، قد تكون مدقة وهاون و/أو منخل ملائماً بينما يتم تطلب خلطات ميكانيكية لتصنيع على نطاق كبير. يوجد العديد من أنواع

Chapter 37, الخلاطات متاحة ويتم بصورة واسعة شرح هذه في الوثائق، على سبيل المثال، Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lipincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 2000 (مدمج في هذا الطلب بصفة مرجع).

تتضمن عمليات بديلة لتحضير تركيبات الاختراع على تخفيف بالرش، وعمليات انعقاد ومائع فائق الحسم. 5

في عملية تخفيف بالرش، يتم رش معل مائي محتوي على الهرمون جسدي التأثير ومكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي ومعدل الإطلاق في تيار هواء ساخن والذي يؤدي إلى تبخير سريع للماء لإنتاج مسحوق. قد يتم وجود تفصيلات إضافية على تخفيف بالرش لمواد صيدلانية في Broadhead et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 18, 1169-1206, 1992.

بصورة مفضلة، يتم تحضير عملية الاختراع بواسطة عملية مائع فائق الحسم. 10

بذلك، يمكن أن يتم الحصول على تركيبة الاختراع بواسطة عملية والتي تتضمن على:

(أ) ملامسة خليط من الهرمون جسدي التأثير أو البوليمر أو مادة أولية منها ومعدل إطلاق مع مائع فائق الحسم والذي يكون قادراً على نفخ البوليمر تحت ظروف درجة الحرارة والضغط الضرورية للحفاظ على المائع في حالة فائقة الحسم؛ 15

(ب) إتاحة احتراق المائع فائق الحسم وإسالة البوليمر، مع الحفاظ على ظروف

درجة الحرارة والضغط بحيث يتم الحفاظ على المائع في حالة فائقة الحسم؛

(ج) تحرير الضغط لترسيب التركيبة.

سوف تتم الإشارة إلى هذه فيما يلي باسم عملية المائع فائق الحسم للاختراع.

في التركيبات المنتجة بهذه الطريقة يكون الهرمون جسدي التأثير بصورة كيميائية غير متغيرة 20

إلى حد كبير، واختيارياً بصورة طبيعية غير متغيرة إلى حد كبير.

يتم بصورة مفضلة تنفيذ العملية في غياب المواد الحاملة أو المذيبات إلى حد كبير. وأكثر

تفضيلاً، يتم تنفيذ العملية في غياب مواد حاملة ومذيبات إضافية.

بدون الرعبة أن يتم التقييد بالنظرية، يُعتقد أن يساعد غياب المواد الحاملة والمذيبات على ضمان أن يكون الهرمون غير متغير إلى حد كبير بصورة كيميائية ومن المفضل أيضاً بصورة طبيعية أثناء عملية الاختراع. يعني هذا أن يكتسب الهرمون نشاطه/أدائه.

في الخطوة (ب) لعملية المائع فائق الحسم للاختراع ينتفخ البوليمر. يعني هذا أن يذوب المائع فائق الحسم في أو ينفذ البوليمر، مما يؤدي إلى كبت درجة انصهار البوليمر. تتيح عمليات الكبت هذه إسالة درجة انصهار البوليمر (أي يصبح مائع بدون إذابة) في درجة حرارة أقل من درجة انصهاره. بذلك، يكون هاماً أن يتم اختيار البوليمر والمائع فائق الحسم بحيث ينتفخ المائع ولكن لا يذوب البوليمر. يمكن أن يتم استخدام مراجع مثل Shine, Chapter 18: Polymers and Supercritical Fluids in Physical Properties of polymers Handbook, 249-256 (passim) (James E Mark ed. 1993)، والتي يتم دمجها في هذا الطلب بصفة مرجع، لتحديد توليفات مناسبة للبوليمر والمائع فائق الحسم.

5

في الخطوة (ب) قد يتم مزج أو خلط الخليط، بالرغم من أن يكون هذا ضرورياً. قد يتم تحقيق هذا باستخدام طرق معروفة جيداً في المجال، على سبيل المثال بواسطة تقليب بترقيق قص مرتبط، على سبيل المثال بتهوية أو تدفق غاز تمييع أو ما شابه ذلك، وأكثر تفضيلاً طبقاً لعملية US5,548,004 (Ferro Corp) ويتم دمج محتواها في هذا الطلب بصفة مرجع.

يتم بصورة نمطية تنفيذ الخطوة (ب) على مدى فترة زمنية من دقيقة واحدة إلى عدة ساعات، على سبيل المثال من 5 دقائق إلى 3 ساعات، ويتم تفضيل فترات زمنية من حوالي 30 دقيقة إلى ساعتين، وعلى سبيل المثال حوالي ساعة واحدة.

10

قد يتم دمج المكونات في هذه العملية بأي ترتيب مرغوب، قبل، أو أثناء تطبيق الظروف فائقة الحسم. على سبيل المثال، قبل الخطوة (أ) قد يتم خلط البوليمر والهرمون واختيارياً معدل الإطلاق. كمثال غير محدود، خاص، قد يتم خلط الهرمون مع البوليمر باستخدام تقنية تخفيف بالتجميد. يمكن أن ينتج استخدام هذه الطريقة خليط من الهرمون والبوليمر يتم فيه توزيع الهرمون على سطح البوليمر.

15

قد يتم تنفيذ عملية (المائع فائق الحسّم) على هيئة عملية دفعة أو عملية مستمرة.

قد يتم تنفيذ الخطوة (ج) باستخدام أي طريقة مناسبة معروفة في المجال. على سبيل المثال في مكافئها بواسطة كبت وعاء ضغط يتم فيه تنفيذ العملية، وفي نفس الوقت أو بطريقة أخرى إيقاف الخلط. بصورة بديلة، قد يتم تفريغ محتويات وعاء الضغط الذي يتم فيه تنفيذ العملية إلى وعاء ضغط ثانٍ بضغط أقل حيث يتم بذلك الحصول على مسحو مسامي متجانس من البوليمر كما هو معين من قبل بواسطة وسيلة معروفة. يمكن أن يتم أيضاً استخدام طرق والتي تشتمل على رش نيتروجين سائل.

5

يمكن أن يتم تنفيذ الخطوة (ج) باستخدام تقنيات لإزالة غاز، والتي تكون مماثلة لتقنيات التحفيف بالرش. يكون جهاز مناسب لهذه التقنيات والتقنيات نفسها معروفة جيداً.

يمكن أن يتم استخدام الخطوة (ج) لتسهيل التحكم في حجم جسيمات التركيبة. بصورة نمطية تتم إزالة الخليط الممزوج من غرفة الخلط (والتي تكون تحت ظروف فائقة الحسّم) إلى حاوية منفصلة (والتي لا تكون تحت ظروف فائقة الحسّم وتكون على سبيل المثال تحت ظروف جوية) خلال فوهة أو فتحة مشابهة. يمكن أن يتم اختيارياً التحكم في حجم الثقب للفوهة أو الفتحة للتحكم في حجم الجسيمات. يمكن أيضاً إحداث تغيير الظروف التي يتم

10

بموجبها إزالة المادة الممزوجة من المائع فائق الحسّم أو معدل الإزالة لحجم الجسيم هذا.

15

في الخطوة (ج)، يمكن أن يتم تحرير الضغط على مدى فترة زمنية بأجزاء من ثانية إلى عدة أيام. يكون من المفضل حالياً إطلاق الضغط بسرعة. نعي بواسطة سرعة على مدى 5 دقائق أو أقل، وأكثر تفضيلاً دقيقة واحدة أو أقل، على سبيل المثال نصف ثانية أو أقل.

يمكن أن يكون المائع فائق الحسّم المستخدم في الاختراع عبارة عن أي مائع والذي قد يتم جعله في حالة فائقة الحسّم. كما هو معروف في المجال، قد يتم إخضاع مثل هذه الموائع إلى ظروف درجة حرارة وضغط حتى نقطة حاسمة يختفي عندها خط الاتزان بين مناطق السائل والبخار. تتميز المرائع فائقة الحسّم بواسطة خصائص والتي تكون كلاً من شبيهة بالغاز وشبيهة بالسائل. بصفة خاصة، تشابه خصائص كثافة وذوبانية المائع تلك للموائع، بينما

20

اللزوجة والتوتر السطحي ومعدل الانتشار في اي وسط تماثل تلك للغاز، مما يعطي احتراق للوسط مثل الغاز.

تتضمن موائع فائقة الحسم والتي قد يتم استخدامها على ثاني أكسيد الكربون وأكسيد نيتروجين ثنائي وكبريتيد كربون ثنائي وهيدروكربونات C₂₋₁₀ أليفاتية مثل إيثان، وبروبان، وبيوتان، وبتان، وهكسان وإيثيلين، ومشتقات مهلجنة منها على سبيل المثال تترافلوريد كربون أو كلوريد كربون أو تراي فلوريد مونو كلوريد كربون، وفلوروفورم أو كلوروفورم، ومواد عطرية C₆₋₁₀ مثل بترين وتولوين وزيلين، وكحولات C₁₋₃ مثل ميثانول وإيثانول، وهاليدات كبريت مثل هكسافلوريد كبريت، وأمونيا، وزينون، وكريبتون، وما شابه ذلك. بصورة مفضلة يكون المائع عبارة عن ثاني أكسيد الكربون فقط أو في توليفة مع واحد أو أكثر من الموائع المدونة من قبل.

بصورة اختيارية، قد يشتمل المائع فائق الحسم على مذيب مشترك مثل أسيتون أو كحول. بصورة نمطية قد يتم جعل هذه الموائع في ظروف فائقة الحسم في درجة حرارة من حوالي صفر إلى حوالي 300 م³ وضغط من حوالي 5⁵ 10×7 نيوتن متر²⁻ إلى حوالي 8⁸ 10×1 نيوتن متر²⁻، ومن المفضل من حوالي 5⁵ 10×12 نيوتن متر²⁻ إلى حوالي 7⁷ 10×8 نيوتن متر²⁻ (7- 1000 بار، ومن المفضل 12- 800 بار).

سوف يتم الإدراك أن اختيار المائع سوف يعتمد على تشكيلة متنوعة من العوامل بما في ذلك طبيعة البوليمر. تكون طبيعة البوليمر هامة بصفة خاصة في اختيار المائع فائق الحسم. يجب أن ينفخ المائع البوليمر إلى مدى كاف بحيث عندما يتم تحرير الضغط سوف يشغل المائع معظم الغمر للحجم الكلي للخليط (بصورة نمطية أكثر من 90% من الحجم الكلي). بتعبيرات عملية، يعني هذا أن المائع يجب أن يكون له توليفة ملائمة من كثافة عالية (أي أكثر بكثير من الكثافة عند درجة الحرارة والضغط الجويين) وذوبانية عالية في البوليمر. يمكن أن تتغير كمية المائع فائق الحسم المستخدم في العملية داخل حدود واسعة وقد تعتمد على عوامل مثل طبيعة البوليمر وطبيعة وعاء التفاعل.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، يجب أن يتم الفهم أن يشتمل "مائع فائق الحسم" على موائع فائقة الحسم قريبة. يتم بشدة ضغط موائع والتي تكون أقل من نقطة درجة الحرارة الحاسمة ولكن تظهر الكثير من نفس الخصائص كموائع فائقة الحسم حقيقية. بصورة مناظرة، يتم اعتبار أن يشتمل التعبير "حالة فائقة الحسم" على حالة قريبة من فائقة الحسم.

5 تشتمل مكونات إضافية والتي قد يتم استخدامها في عملية الاختراع، على سبيل المثال وليس الحصر، على بوادئ ومعجلات ومصلبات ومثبتات ومضادات أكسدة ومعززات التصا ومالعات وما شابه ذلك قد يتم دمجها داخل البوليمر. قد يتم دمج علامات وبطاقات بيانات وما شابه ذلك لتتبع أو اكتشاف إعطاء أو استهلاك التركيبة طبقاً لتقنيات معروفة.

10 يكون من المرغوب إدخال معزز التصاق في تركيبة البوليمر، أو قد يتم استخدام المعزز لتشريب أو تغليف جسيمات الهرمون قبل الغدخال إلى تركيبة البوليمر، عن طريق خلط بسيط أو رش أو تقنيات تغليف أخرى معروفة، في وجود أو غياب مائع كما هو معين في هذا الطلب من قبل. يتم إجراء التغليف بصورة مفضلة في علاقة مع خلط المائع كما هو معين في هذا الطلب من قبل. على سبيل المثال، قد تتم إذابة معزز الالتصاق في المائع كما هو معين في هذا الطلب من قبل وملامسة المحلول مع الهرمون كما هو معين في هذا الطلب من قبل. بصورة بديلة، قد يتم إدخال معزز الالتصاق في الأوتوكلاف أثناء خطوة الخلط و/أو البلمرة 15 حيث يلتحق بذلك إلى جسيمات المادة الفعالة حيويًا بطريقة مرغوبة.

قد تتم معالجة الهرمون قبل أو أثناء الدمج في البوليمر مع أي مواد مناسبة مهياة لتعزيز الأداء أو خصائصه الميكانيكية. قد تتم، على سبيل المثال، معالجة الهرمون بمكونات مثل روابط مهياة لتعزيز التصاق إلى البوليمر، ومواد مشتتة لزيادة تشتيت في كل مكان من البوليمر ومنع تكوين كتل وزيادة التشتيت كمعلق في كل مكان من مائع فائق الحسم، ومنشطات لتعجيل 20 أي تأثير وظيفي حيوي في مكانه وما شابه ذلك.

تكون معززات التصاق مفضلة قابلة للذوبان في المائع كما هو معين في هذا الطلب من قبل. يعني هذا أنه تتم إزالة أي معزز متبقي والذي لا يلتصق إلى الهرمون أو البوليمر عندما تتم إزالة الجسيمات بحجم الميكرون من المائع فائق الحسم.

قد تتم صياغة تركيبات الاختراع بحيث يمكن أن يتم إعطاؤها عن طريق تحت الجلد وفي العضل وداخل البريتون وعن طريق الأنف وموضعياً وعن طريق المسار الرئوي (بواسطة الاستنشاق). ويتم تفضيل الإعطاء تحت الجلد وفي العضل.

بذلك، يوفر الاختراع صيغة للإعطاء تحت الجلد وفي العضل وداخل البريتون والأنف والرئوي والموضعي، والصيغة مشتملة على (1) هرمون جسدي التأثير، و(2) مكون بوليمر قابل للتحلل الحيوي، و(3) معدل إطلاق، و(4) مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

قد يتم استخدام مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، اعتماداً على أسلوب الإعطاء. على سبيل المثال، فقد تكون المادة الحاملة المقبولة صيدلانياً عبارة عن ماء متزوع الأيونات أو محلول منظم (على سبيل المثال، 3% وزن/حجم كربوكسي ميثيل سيليلوز و 0.9% وزن/حجم كلوريد صوديوم في منظم فوسفات 1 ملي مولار) يتم فيه تعليق التركيبة للاختراع. قد يتم إعطاء صيغة مثل هذه عن طريق تحت الجلد أو في العضل أو داخل البريتون، ومن المفضل تحت الجلد أو في العضل.

قد يتم إعطاء التركيبة عن طريق تحت الجلد أو في العضل على هيئة مخزن. في هذه الصيغة، تكون المادة الحاملة المقبولة صيدلانياً بصورة نمطية عبارة عن زيت (على سبيل المثال، زيت سمسم) أو مادة صلبة أو غرس.

قد يتم أيضاً إعطاء التركيبة موضعياً، على سبيل المثال على جرح لتسهيل شفاء الجرح. في هذه الصيغة، قد تكون المادة الحاملة المقبولة صيدلانياً عبارة عن كريم، جل، معجون، رش، معلق. بصورة بديلة، قد يتم إعطاء تركيبات الاختراع موضعياً على هيئة مسحوق أو جسيمات بحجم ميكرون أو حبيبات بدون مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

قد يتم استخدام تركيبات الاختراع لتعزيز جسم إنسان أو حيوان.

قد يتم إعطاء تركيبات الاختراع إلى حيوانات، على سبيل المثال، دواب، لتعزيز النمو، على سبيل المثال، لزيادة إنتاج اللبن أو اللحم.

قد يتم إعطاء هرمون النمو البشري إلى إنسان لعلاج و/أو منع تأخير النمو، تأخير النمو، أو قصور هرمون النمو أو الهزال والدفن المتعلق بـ HIV (على سبيل المثال، متلازمة إعادة توزيع الشحم المرتبط بـ HIV (HARS)).

5

قد يتم إحداث تأخير النمو بواسطة قصور هرمون نمو غير كافي أو متلازمة تيرنر أو قصور كلوي مزمن.

سوف يتم الآن توضيح الاختراع بواسطة الأمثلة غير المحدودة التالية.

مثال رقم 1

10 كان hGH، والذي يكون ممكن الحصول عليه من Hospira (Adelaide)، في صورة محلول بيكربونات أمونيوم وتم تخفيفه بالرش (كما هو مشروح في Maa et al, J. Pharm. Sci., no. 2, page 152 (1998)، مدمج في هذا الطلب بصفة مرجع) قبل التوليف مع البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي بمعدل الإطلاق، كما يلي.

التركيبية	المكون b/w				
	hGH مجفف بالرش / %b/w	PLGA (RG502H)	PLA (R202H)	بولوكسامر 188	بولوكسامر 407
1 (PLA : PLGA) = 50 : 50	10	45	45	-	-
2 (PLA : PLGA) = 35 : 65	10	45	45	-	-
3 (PLA : PLGA) =	10	45	45	-	-

(20 :80)					
= PLA :PLGA) 4	10	45	45	-	-
(10 :90)					
= PLA :PLGA) 5	10	68.85	12.15	9	-
(15 :85)					
= PLA :PLGA) 6	10	72.9	8.1	-	9
(10 :90)					

تم الحصول على الـ PLGA (RG502H) من Boehringer Ingelheim وكان له لزوجة ملازمة من 0.16 - 0.24 ديسي لتر/جرام ونسبة حمض لاكتيك: حمض جليكوليك من 50:50. تم الحصول على الـ PLA (R202H) من Boehringer Ingelheim لزوجة ملازمة من 0.16 - 0.24 ديسي لتر/جرام.

5 تم وضع hGH المجفف بالرش والسواغات في غرفة خلط عالية الضغط وإسالة البوليمر باستخدام $scCO_2$ (< 76 بار/ $32^\circ M$) وخلطه لمدة ساعة واحدة. أنتج رش الخليط خلال فوهة جسيمات PLGA بحجم ميكرون محتوية على hGH. تم اكتشاف أن تكون كفاءة الكبسلة للعقار المصاغ $98 \pm 3\%$ بدون ظهور تكتل من hGH.

مثال رقم 2

10 تم تقييم الإطلاق في المعمل بواسطة وزن ثلاثة عينات من كل تركيبة في أنابيب إندروف، وتعليقها في منظم إطلاق مكون من HEPES 10 ملي مولار رقم هيدروجيني 7.4، و NaCl 100 ملي مولار، و Tween 20 0.1%، و NaN_3 0.1%. تم وضع العينات على خلاط دوار مضبوط عند 10 لفة في الدقيقة وتحسينها في درجة 37°م. في نقاط زمنية تم أخذ عينات وإحلال وسط الإطلاق، وتقييمه لمحتوى hGH باستخدام الطريقة SEC المشروحة في دستور الدواء الأوروبي (مدمج في هذا الطلب بصفة مرجع).

15

يتم في شكل 1 بيان النتائج للتركيبات المقارنة 1 إلى 4. بواسطة زيادة محتوى الـ PLGA، تم خفض الإطلاق الانفجاري، وكان معدل الإطلاق التالي أبطأ من المرغوب. يتم بيان النتائج لتركيبية الاختراع 5 و6 في شكل 2. بواسطة دمج بولوكسامرات مختلفة يمكن أن يتم التحكم في الإطلاق الانفجاري، وتعديل معدل الإطلاق التالي.

مثال رقم 3

5

تم تعليق التركيبات 5 و6 المشروحة في المثال رقم 1 في منظم إعادة تعليق مكون من 0.5% وزن/حجم كربوكسي ميثيل سيليلولوز و0.9% وزن/حجم كلوريد صوديوم في منظم فوسفات 1 ملي مولار وتم إعطاؤه في الكائن الحي إلى مجموعتين من قرود رباح بواسطة إعطاء تحت الجلد ومقارنتها مع 7 جرعات يومية مفردة من hGH إطلاق فوري (إذابة hGH المحفف بالرش في ناقل إعادة تعليق المشروح من قبل). تم تحديد مستويات hGH في المصل بواسطة تجربة ماص مناعي موصل بإنزيم (ELISA) عند فترات يومية لمدة سبعة أيام بعد الإعطاء. يتم توضيح النتائج في شكل 3.

10

كان الإطلاق الأولي لتركيبات الاختراع مساوي إلى الصيغة القابلة للذوبان لإطلاق فوري، وتم رفع تركيزات مصل نامية عند المقارنة مع الإعطاء اليومي.

15

20

25

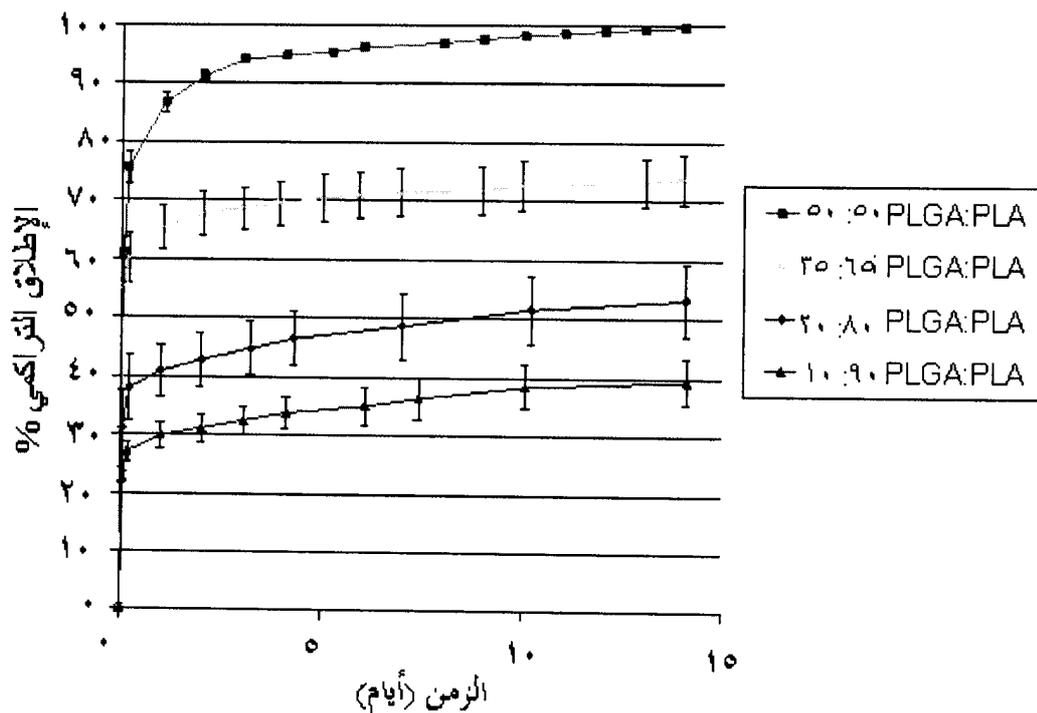
عناصر الحماية

1 2	1-1 تركيبية صلبة مشتملة على (1) هرمون جسدي التأثير؛ و(2) مكون بوليمر قابل للتحلل الحيوي؛ و(3) معدل إطلاق.
1 2	2-2 تركيبية طبقاً لعنصر الحماية (1)، حيث يشتمل الهرمون جسدي التأثير على من حوالي 1 إلى حوالي 50% بالوزن من التركيبة.
1 2	3-3 تركيبية طبقاً لعنصر الحماية (1) أو (2)، حيث يشمل مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي على من حوالي 5 إلى حوالي 98% بالوزن من التركيبة.
1 2	4-4 تركيبية طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يشتمل معدل الإطلاق على من حوالي 1 إلى حوالي 45% بالوزن من التركيبة.
1 2	5-5 تركيبية طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون الهرمون جسدي التأثير عبارة عن هرمون نمو بشري (hGH).
1 2 3	6-6 تركيبية طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون التركيبة في صورة جسيمات ذات قطر متوسط حجم (VMD) من حوالي 10 إلى حوالي 500 ميكرو متر، ومن المفضل من حوالي 40 إلى حوالي 100 ميكرو متر.
1 2 3 4	7-7 تركيبية طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يشتمل مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي (1) على بوليمر تخليقي قابل للتحلل الحيوي مختار من بوليستر وبوليستر معدل وبولي أنهيدريد وبولي (حمض أمينو) وخلائط منها ومشتقات منها؛ و/أو (2) بوليمر طبيعي قابل للتحلل الحيوي.
1 2	8-8 تركيبية طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يشتمل مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي على بوليستر.
1 2	9-9 تركيبية طبقاً لعنصر الحماية (8)، حيث يشتمل مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي على بولي (حمض لاكتيك) (PLA) أو بولي (حمض لاكتيك مشترك مع

3	حمض جليكوليك (PLGA) أو خليط منها.
1 2 3	10- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (9)، حيث يشتمل مكون البوليمر القابل للتحلل الحيوي على PLGA و PLA بنسبة من حوالي 95:5 بالوزن إلى حوالي 5:95 PLA : PLGA.
1 2 3 4 5	11- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم اختيار معدل الإطلاق من أوليجومرات أو بوليمرات من أحماض دهنية أو إسترات حمض دهني أو إسترات حمض دهني هيدروكسي أو مركبات بيروليدون أو بولي إيثرات، وتراي جليسيريدات طويلة ومتوسطة السلسلة وبولوكسامرات ودهون فوسفورية ومشتقات منها وحقناتها.
1	12- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (11)، حيث يشتمل معدل الإطلاق على بولوكسامر.
1 2	13- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (12)، حيث يشتمل معدل الإطلاق بولوكسامر 188 أو بولوكسامر 407 أو خليط منهما.
1	14- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، في صورة جسيمات بحجم ميكرون.
1 2 3	15- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (14)، حيث يكون للجسيمات بحجم الميكرون مساحة سطح والتي تكون من حوالي 4 ط نق ² إلى حوالي 100 × 4 ط نق ² حيث تكون نق عبارة عن نصف قطر متوسط الحجم.
1 2	16- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، والتي تكون عبارة عن مزيج حقيقي، كما هو محدد بواسطة قياس الحرارة التبايني.
1 2 3	17- عملية لتحضير تركيبة مشتملة على هرمون جسدي التأثير، والعملية مشتملة على الخلط سوياً (1) هرمون جسدي التأثير و(2) مكون بوليمر قابل للتحلل الحيوي و(3) معدل إطلاق لتوفير مزيج منتظم.

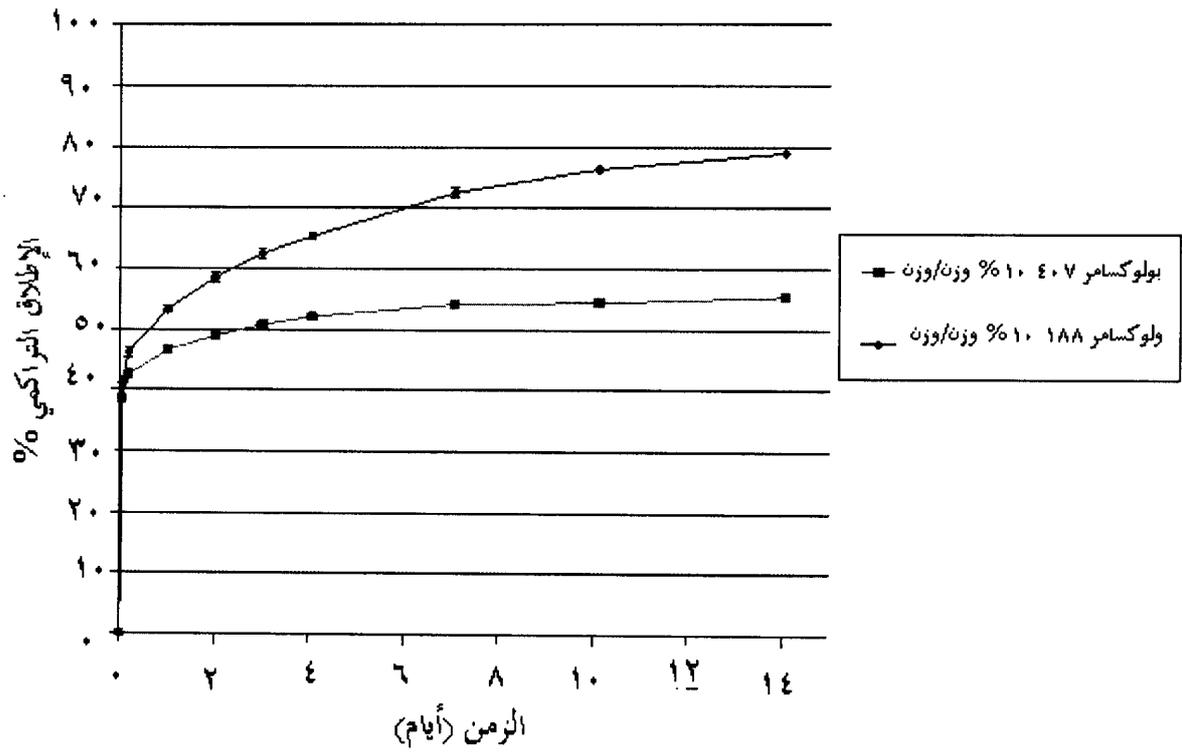
1 2	18- تركيبة طبقاً لعنصر الحماية (18)، حيث يكون الـ hGH في صورة مسحوق مجفف بالرش.
1 2	19- عملية طبقاً لعنصر الحماية (17) أو (18)، حيث يشتمل الخلط على عملية مائع فائق الحسم.
1 2 3 4 5 6 7 8 9	20- عملية طبقاً لعنصر الحماية (19)، حيث تشتمل على (أ) ملامسة خليط من الهرمون جسدي التأثير أو البوليمر أو مادة أولية منها ومعدل إطلاق مع مائع فائق الحسم والذي يكون قادراً على نفخ البوليمر تحت ظروف درجة الحرارة والضغط الضرورية للحفاظ على المائع في حالة فائقة الحسم؛ (ب) إتاحة احتراق المائع فائق الحسم وإسالة البوليمر، مع الحفاظ على ظروف درجة الحرارة والضغط بحيث يتم الحفاظ على المائع في حالة فائقة الحسم؛ (ج) تحرير الضغط لترسيب التركيبة.
1 2 3	21- صيغة للإعطاء تحت الجلد وفي العضل وداخل البريتون وموضعي، والصيغة مشتملة على تركيبة كما هو معين في أي من عناصر الحماية (1) إلى (16) واختيارياً مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.
1 2	22- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (1) إلى (16) أو صيغة طبقاً لعنصر الحماية (21) للاستخدام في دواء.
1 2 3 4	23- طريقة تعزيز نمو جسم إنسان أو حيوان، أو معالجة و/أو منع تأخير النمو، أو قصور هرمون النمو أو الهزال والدفن المتعلق بـ HIV، والطريقة مشتملة على إعطاء تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (1) إلى (16) أو صيغة طبقاً لعنصر الحماية (21) إلى مريض إنسان أو حيوان.
1	24- تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (1) إلى (16) أو صيغة طبقاً لعنصر

2 3	الحماية (21)، للاستخدام في تعزيز نمو جسم إنسان أو حيوان، أو معالجة و/أو منع تأخير النمو، أو قصور هرمون النمو أو الهزال والدفن المتعلق بـ HIV.
1 2 3 4	25- استخدام تركيبة طبقاً لأي من عناصر الحماية (1) إلى (16) أو صيغة طبقاً لعنصر الحماية (21)، في تصنيع دواء لتعزيز نمو جسم إنسان أو حيوان، أو معالجة و/أو منع تأخير النمو، أو قصور هرمون النمو أو الهزال والدفن المتعلق بـ HIV.
1 2 3	26- الطريقة أو التركيبة أو الصيغة أو الاستخدام طبقاً لأي من عناصر الحماية (23) إلى (25) حيث يتم إحداث تأخير النمو بواسطة قصور هرمون نمو غير كافي أو متلازمة تيرنر أو قصور كلوي مزمن.
1 2 3	27- الطريقة أو التركيبة أو الصيغة أو الاستخدام طبقاً لأي من عناصر الحماية (23) إلى (25) حيث يكون الهزال والدفن المتعلق بـ HIV عبارة عن متلازمة إعادة توزيع الشحم المرتبط بـ HIV (HARS).
1	28- أي تركيبة أو صيغة جديدة كما هو مشروح في هذا الطلب.
1	29- أي تركيبة أو صيغة جديدة كما هو مشروح في هذا الطلب بالإشارة إلى الأمثلة.
1	30- أي عملية جديدة كما هو مشروح في هذا الطلب.
1	31- أي عملية جديدة كما هو مشروح في هذا الطلب بالإشارة إلى الأمثلة.
1	32- أي طريقة أو استخدام جديدين كما هو مشروح في هذا الطلب.
1 2	33- أي طريقة أو استخدام جديدين كما هو مشروح في هذا الطلب بالإشارة إلى الأمثلة.



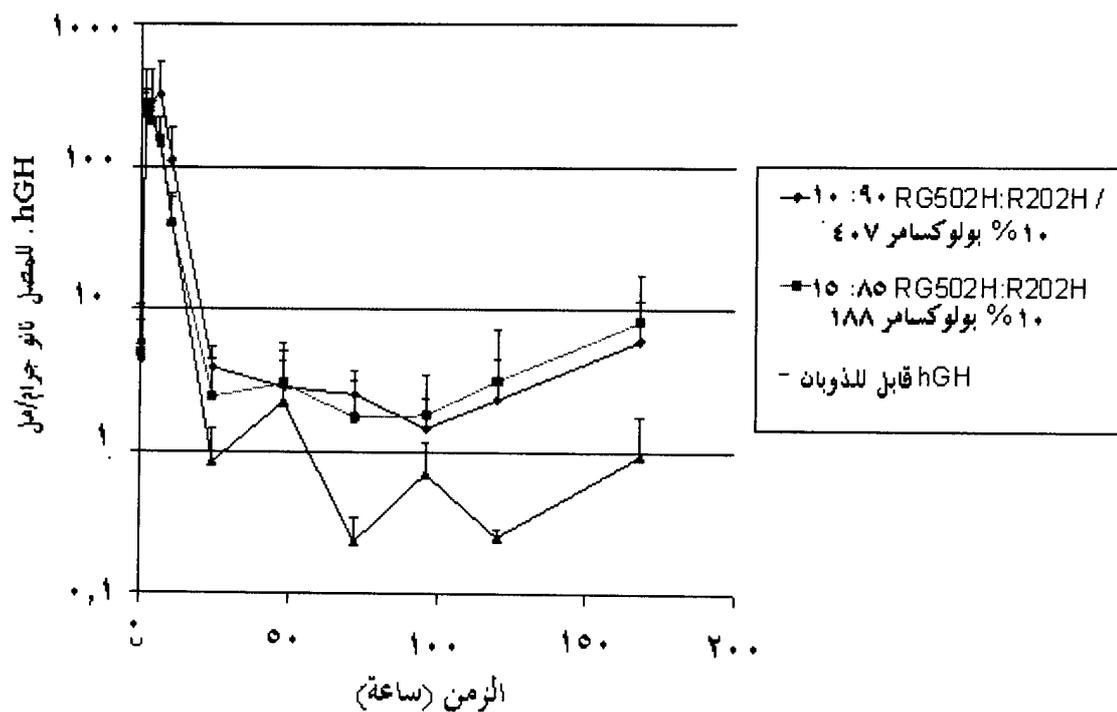
شكل 1: تأثير أنواع مزيج PLGA :PLA على إطلاق hGH في المعمل البيانات تمثل متوسط ± 1 انحراف معياري ($n=3$)

أصل		
اسم الطالب		
1	رقم اللوحة	3
عدد اللوحات		
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
تة قسه اله كبل / الطالب		



شكل 2: تأثير بولوكسامرات مختلفة على إطلاق hGH في المعمل البيانات تمثل متوسط ± 1 انحراف معياري (4 = n)

أصل		
اسم الطالب		
2	رقم اللوحة	3
عدد اللوحات		
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		



شكل 3: مستويات المصل من hGH بالنانو جرام/مل بعد إعطاء مفرد لتركيبتين hGH إطلاق مقنن مشروحة هنا. تتم مقارنة هذه مع الإعطاء اليومي من صيغة hGH قابلة للذوبان.

أصل		
اسم الطالب		
3	رقم اللوحة	3
رقم الطلب/التاريخ/الساعة		
توقيع الوكيل / الطالب		