



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90346 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/107

A61K 38/28

A61K 47/30

A61K 47/08

A61M 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА РЕЦЕПТУРА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЙОМУ І СПОСІБ ВВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТУ

1

(21) а200804942

(22) 30.11.2005

(24) 26.04.2010

(86) РСТ/CA2005/001816, 30.11.2005

(46) 26.04.2010, Бюл.№ 8, 2010 р.

(72) К'ЮАЗІ МУХАММЕД ВАСІМ ТАХІР, СА, ГЛУС-
КІН АННА І., СА

(73) ГЕНЕРЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК., СА

(56) СА 235148 А1 29.06.2000

СА 2125500 С 24.04.1994

(57) 1. Фармацевтична рецептура для абсорбції
через оральну слизову, яка містить ефективну
кількість:(а) фармацевтичного агента у змішаній міцелярній
формі,(b) щонайменше однієї міцелоутворюючої сполуки,
вибраної з групи, яка включає алкілсульфат луж-
ного металу і поліоксіетиленсорбітанмоноолеат,(с) блочного співполімеру поліоксіетилену і поліок-
сипропілену,(d) щонайменше однієї додаткової міцелоутворю-
ючої сполуки, вибраної з групи, яка включає тригі-
дроксіоксохоланілгліцин і його солі, гліцерин, полі-
гліцерин, лецитин, гіалуронову кислоту, гліколеву
кислоту, молочну кислоту, екстракт ромашки, огір-
ковий екстракт, олеїнову кислоту, лінолеїнову кис-
лоту, ліноленову кислоту, моноолеїн, моноолеати,
монолаурати, бурачникову олію, масло вечірньої
примули, ментол, полігліцерин, лізин, полілізин,
тріолеїн, поліоксіетиленовий етер, полідоканолал-
кільний етер, хенодоксихолат, деоксихолат, салі-
цилат лужного металу, фармацевтично прийнят-
ний едетат і їх фармацевтично прийнятні солі і
аналоги, і

(е) придатного розчинника.

2. Фармацевтична рецептура за п. 1, яка **відрізня-
ється** тим, що сіллю тригідроксіоксохоланілгліцину
є гліколат натрію.3. Фармацевтична рецептура за п. 1 або 2, яка
відрізняється тим, що поліоксіетиленсорбітанмо-
ноолеатом є (х)-сорбітан-моно-9-октадецеаноат
полі(оксі-1,2-етандііл)-моноолеат.

2

4. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп. 1-
3, яка **відрізняється** тим, що алкілсульфатом лу-
жного металу є лаурилсульфат натрію.5. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп. 1-
4, яка **відрізняється** тим, що блочний співполімер
поліоксіетилену і поліоксипропілену має формулу:
 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, де $a=12$ і $b=20$.6. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп. 1-
5, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна
додаткова міцелоутворююча сполука вибрана з
групи, яка включає глікохолат натрію, гліцерин,
лецитин, олеїнову кислоту, моноолеати, полігліце-
рин, поліоксіетиленовий етер, хенодоксихолат,
деоксихолат, молочну кислоту і їх фармацевтично
прийнятні солі і аналоги.7. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп. 1-
6, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна
додаткова міцелоутворююча сполука вибрана з
групи, яка включає глікохолат натрію, гліцерин і
поліоксіетиленовий етер.8. Фармацевтична рецептура за п. 1, яка **відрізня-
ється** тим, що включає гліцерин, глікохолат на-
трію, лаурилсульфат натрію і блочний співполімер
поліоксіетилену і поліоксипропілену формули
 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, де $a=12$ і $b=20$.9. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп. 1-
8, яка **відрізняється** тим, що кожна з міцелоутво-
рюючих сполук міститься у концентрації приблизно
від 0,001 до 20 % (маса/маса).10. Фармацевтична рецептура за п. 9, яка **відрізн-
яється** тим, що блочний співполімер поліоксіети-
лену і поліоксипропілену має концентрацію при-
близно від 0,001 до 3 % (маса/маса).11. Фармацевтична рецептура за п. 9, яка **відрізн-
яється** тим, що кожна з міцелоутворюючих спо-
лук міститься у концентрації приблизно від 0,001
до 1 % (маса/маса).12. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп.
1-11, яка **відрізняється** тим, що розмір міцел фа-
рмацевтичного агента дорівнює або перевищує
приблизно 7 мкм.13. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп.
1-12, яка **відрізняється** тим, що розмір міцел фа-

(13) C2

(11) 90346

(19) UA

рмацевтичного агента не перевищує приблизно 11 мкм.

14. Фармацевтична рецептура за будь-яким з пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичний агент вибраний з групи, що включає інсулін, гепарин, низькомолекулярний гепарин (молекулярна маса менше приблизно 5000 дальтон), гірулог, гіруген, гірудин, інтерферони, цитокіни, моно- і поліклональні антитіла, імуноглобіни, хемотерапевтичні агенти, вакцини, глікопротеїни, бактеріальні токсосоїди, гормони, кальцитоніни, глюкагоноподібні пептиди (GLP-1), високомолекулярні антибіотики (вище приблизно 1000 дальтон), базовані на протеїні тромболітичні сполуки, інгібітори тромбоцитів, ДНК, РНК, генні терапії, антисенсові олігонуклеотиди, опіоїди, наркотики, гіпнотики, стероїди і болезаспокійливі препарати.

15. Фармацевтична рецептура за п. 14, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичним агентом є інсулін.

16. Фармацевтична рецептура за п. 15, яка **відрізняється** тим, що концентрація інсуліну становить приблизно від 0,1 до 12 % (маса/маса).

17. Фармацевтична рецептура за п. 16, яка **відрізняється** тим, що концентрація інсуліну становить приблизно від 0,1 до 1 % (маса/маса).

18. Калібрований неаерозольний дозатор, який містить фармацевтичну рецептуру за будь-яким з пп. 1-17.

19. Калібрований аерозольний дозатор, який містить фармацевтичну рецептуру за будь-яким з пп. 1-17 разом з фармацевтично прийнятним пропелентом.

20. Спосіб введення пацієнту фармацевтичної рецептури за будь-яким з пп. 1-17, який включає уприскування фармацевтичної рецептури в оральну порожнину пацієнта.

21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що фармацевтичним агентом фармацевтичної рецептури є інсулін, причому до і після кожного прийому їжі уприскують приблизно від 35 до 104 одиниць інсуліну.

22. Спосіб за п. 20 або п. 21, який **відрізняється** тим, що додатково включає операцію уприскування приблизно 14-65 одиниць інсуліну в оральну порожнину до і після легкої закуски.

23. Спосіб за пп. 20, 21 або п. 22, який **відрізняється** тим, що фармацевтичну рецептуру уприскують між прийомами їжі.

Винахід стосується фармацевтичних рецептур, придатних для ефективної доставки фармацевтичного агента через пероральні мембрани (наприклад, букальну і фарингеальну слизові), а також способів їх введення пацієнту і каліброваних дозаторів, що містять ці фармацевтичні рецептури.

Відносно малий прогрес був досягнутий у пошуках безпечних і ефективних пероральних рецептур для фармацевтичних агентів, зокрема, макромолекулярних, наприклад, пептидів і протеїнів. Перепоною у розробці пероральних рецептур є погана природна здатність до проникнення, люменальна і клітинна ензимна деградація, швидкий кліренс і хімічна нестабільність у шлунково-кишковому тракті. Фармацевтичний підхід до цих бар'єрів був успішний при застосуванні традиційних малих, органічних молекул ліків, але виявився малоприматним для створення ефективних макромолекулярних рецептур.

Були досліджені різні відмінні від ін'єкції шляхи введення ліків з дуже великими молекулами, але успіхи були незначними або відсутніми. Особливий інтерес викликали оральні і носові порожнини. Здатність молекул проникати через оральну слизову, як вважають, пов'язана з розміром молекул, розчинністю у ліпідах і пептидно-протеїновою іонізацією. Молекули масою менше 1000 дальтон проходять через оральну слизову швидко. З зростанням молекулярної маси, здатність молекул до проникнення швидко зменшується. Розчинні у ліпіді сполуки мають більшу здатність до проникнення, ніж нерозчинні. Максимальна абсорбція виникає, коли молекули є неіонізованими або

електрично нейтральними. Заряджені молекули гірше абсорбуються в оральній слизовій.

Молекули більшості протеїнових ліків є дуже великими, з масою більше 5500 дальтон, і дуже погано розчиняються у ліпідах і тому важко абсорбуються в оральній або пульмонарній слизовій. Речовини, що поліпшують абсорбцію або транспортування великих молекул (з молекулам масою більше 1000 дальтон) через біологічні мембрани, називають "підсилювачами" або "допоміжниками абсорбції". Ці сполуки звичайно включають хелатори, солі жовчних кислот, жирні кислоти, синтонічні гідрофільні і гідрофобні сполуки і полімерні сполуки, здатні до біорозкладання. Деякі підсилювачі не мають достатньо безпечного профілю стосовно подразнення, зниження бар'єрних функцій і порушення захисного механізму слизової.

Деякі підсилювачі, зокрема, пов'язані з солями жовчних кислот, і деякі протеїнові солюбілізатори, мають дуже гіркий і неприємний смак. Це робить майже неможливим для людини приймати їх щодня. Були спроби вирішити смакову проблему системою доставки солей жовчних кислот, включаючи накладки для слизової щочки, двошарові таблетки, таблетки з контрольованим вивільненням і застосування інгібіторів протеази і різних полімерних матриць. Ці способи можуть виявитись не придатними для доставки ліків з великими молекулами у належній терапевтичній концентрації. Крім того, пліночки накладки викликають сильне пошкодження тканин у роті.

Спроби доставки великих молекул через оральні, носові, ректальні і вагінальні шляхи з використанням одиночних жовчних кислот або підсилю-

вачів у комбінації з інгібіторами протеази і здатними до біорозкладання полімерними матеріалами часто також не дають бажаного лікувального рівня. Одиночні підсилювачі часто не можуть послабити тісні клітинні зв'язки в оральних, носових, ректальних і вагінальних порожнинах на час, потрібний для проходження молекул ліків через слизові мембрани без розкладання. Ця проблема робить непридатними багато систем.

Отже, існує потреба у терапевтичних рецептурах, придатних для застосування в оральних застосуваннях, зокрема, таких, що включають високомолекулярні фармацевтичні агенти. Є також потреба у способах застосування таких рецептур.

Винахід задовольняє зазначені потреби створенням фармацевтичної рецептури для абсорбції через оральну слизову, яка включає ефективну кількість (а) високомолекулярного фармацевтичного агента у змішаній міцелярній формі, (b) триглідроксиоксохоланілгліцину або його солі, (c) гліцерину і (d) належного розчинника.

У цій рецептурі триглідроксиоксохоланілгліцин, його сіль і гліцерин є міцелоутворюючими сполуками. Бажано, щоб сіллю триглідроксиоксохоланілгліцину був глікохолат натрію.

Фармацевтична рецептура може також включати щонайменше одну додаткову міцелоутворюючу сполуку, вибрану з групи, яку складають алкілсульфати лужних металів, блочні співполімери поліоксиетилен і поліоксипропілен, моноолеати, оліоксиетиленетери, полігліцерин, лецитин, гіалуронові кислоти, гліколева кислота, молочна кислота, ромашковий екстракт, огірковий екстракт, олеїнова кислота, лінолеїнова кислота, ліноленова кислота, моноолеїн, монолаурати, буряникова олія, олія з вечірнього первоцвіту, ментол, лізин, полілізин, тріолеїн, полідоканол-алкільний етер, хенодоксикхолат, деоксикхолат, силіцилати лужних металів (наприклад, саліцилат натрію), фармацевтично прийнятні едетати (наприклад, едетат дина-трію) і їх фармацевтично прийнятні солі і аналоги.

В іншому втіленні щонайменше одну міцелоутворюючу сполуку вибирають з групи, яка включає алкілсульфати лужних металів, блочні співполімери поліоксиетилену і поліоксипропілену, моноолеати, поліоксиетиленовий етер, лецитин, олеїнову кислоту, полігліцерин, хенодоксикхолат, деоксикхолат, молочну кислоту і їх фармацевтично прийнятні солі і аналоги.

В одному з втілень міцелоутворюючі сполуки включають (i) щонайменше один алкілсульфат лужного металу і поліоксиетиленовий сорбітанмоноолеат і (ii) блочний співполімер поліоксиетилену і поліоксипропілену.

Бажаними моноолеатами є поліоксиетиленові сорбітанмоноолеати, більш бажано, (х)-сорбітанмоно-9-октадеценат-полі(окси-1,2-етандііл)-моноолеат (наприклад, ПАВ, відома як полісорбат 80, тверда - TWIN 80).

Міцелоутворюючі сполуки, включаючи триглідроксиоксохоланіл-гліцин його сіль і гліцерин, якщо вони присутні, мають концентрацію приблизно від 0,001 до 20% (маса/маса), приблизно від 0,001 до 10% (маса/маса), приблизно від 0,001 до 5% (маса/маса), приблизно від 0,001 до 2% (маса/маса),

приблизно від 0,001 до 1% (маса/маса) або приблизно від 0,001 до 0,15% (маса/маса) повної рецептури.

Хоча і не обов'язково, фармацевтична рецептура може також включати ефективну кількість щонайменше одного стабілізатора і/або консерванту (наприклад, фенольної сполуки, бензоату натрію). Кожний з цих інгредієнтів, якщо він присутній, може мати концентрацію приблизно від 0,01 до 10% (маса/маса), або приблизно від 0,1 до 7% (маса/маса), або приблизно від 0,1 до 5% (маса/маса), або приблизно від 0,1 до 3% (маса/маса) повної рецептури.

Крім того, для отримання необхідних або бажаних властивостей можуть бути додані одна або більше неорганічних солей, антиоксидантів, інгібіторів протеази і ізотонічних агентів. Вибір цих інгредієнтів і їх концентрації у рецептурі залежать від застосованого фармацевтичного агента можуть бути визначені фахівцем.

Фармацевтичний агент у рецептурі має змішану міцелярну форму. Розмір міцел є не меншим 7, 8, 9, 10, або 11мкм. Бажано, щоб розмір міцел не перевищував 50, 40, 30, 15, або 11мкм. Було виявлено, що частки такого розміру сприяють зниженню відкладень фармацевтичного агента у легенях і ефективній абсорбції оральними мембранами. Отже, абсорбція фармацевтичного агента відбувається головним чином в оральній (наприклад, букальній і фарингеальній) слизовій.

Згідно з ще одним аспектом, винахід включає калібрований дозатор (аерозольний або неаерозольний) для фармацевтичної рецептури. Бажаним є аерозольний дозатор, який також містить фармацевтично прийнятний пропелент, який є рідким при тиску усередині дозатора.

В іншому аспекті винахід включає спосіб введення пацієнту фармацевтичної рецептури згідно з винаходом, який включає уприскування цієї фармацевтичної рецептури в оральну порожнину пацієнта за допомогою каліброваного дозатора.

Коли фармацевтичним агентом є інсулін, цей спосіб може, крім того, включати уприскування фармацевтичної рецептури в оральну порожнину пацієнта з інтервалами протягом дня підтримання рівня глюкози у крові у межах норми. Цей спосіб застосовують на додаток до введення інсуліну або інсулінового аналогу як частини основної терапії. Бажано вводити рецептуру безпосередньо перед і після кожного ранкового сніданку, обіду, вечері і проміжних прийомів їжі. Кількість інсуліну, введеного безпосередньо/перед і після кожного прийому їжі, може перевищувати 14, 20, 26, 30 або 40 одиниць/але має бути меншою 110 або 85 одиниць.

Рецептуру можна також приймати між прийомами їжі для точного регулювання діабетичного рівня. Кількість інсуліну у таких випадках може перевищувати 14, 20 або 30 одиниць, але має бути меншою 80 або 60 одиниць.

Кількість інсуліну, яку вводять пацієнту однією дозою і конкретний розклад введення залежать від потреб пацієнта, які визначають через стеження за глюкозою крові.

Винахід задовольняє потребу у легкому і зручному засобі контролю післяобіднього рівня глюко-

зи (тобто через 1-2 год. після їжі). Фармакокінетичні профілі рецептур згідно з винаходом при введенні до і після прийому їжі показують нормалізацію післяобіднього рівня глюкози. Отримані дані показують кореляцію підвищених післяобідніх рівнів глюкози з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань. Отже, контроль післяобіднього рівня глюкози сприяє поліпшенню здоров'я.

Ці і інші аспекти і переваги винаходу розглядаються у подальшому описі і Формулі винаходу з посиланнями на креслення, в яких:

Фіг.1 - ізометричний вигляд спереду каліброваного аерозольного дозатора, яким можна вводити рецептури згідно з винаходом;

Фіг.2 - вигляд збоку аерозольного балону і вузла калібрувального клапану для каліброваного аерозольного дозатора;

Фіг.3 - перетин виконавчого органу, аерозольного балону і калібрувального клапану для каліброваного аерозольного дозатора, з калібрувальним клапаном у стані спокою;

Фіг.4 - бічний перетин виконавчого органу, балону і калібрувального клапану для каліброваного аерозольного дозатора, з відкритим калібрувальним клапаном;

Фіг.5 - графік залежності середнього рівня глюкози крові від часу, який ілюструє фармакокінетичного/фармакодинамічного (PK/PD) профілів рецептур згідно з винаходом при введенні до і після прийому їжі для порівняння біодоступності таких рецептур з інсуліном, введеним ін'єкцією;

Фіг.6 - графік залежності середнього рівня концентрації глюкози крові від часу для порівняння біодоступності рецептур згідно з винаходом з інсуліном, введеним ін'єкцією; і

Фіг.7 - графік залежності середнього рівня глюкози крові від часу, який ілюструє фармакокінетичного/фармакодинамічного (PK/PD) профілів рецептур згідно з винаходом при введенні до і після прийому їжі однією і розділеними дозами для порівняння біодоступності таких рецептур з інсуліном, введеним ін'єкцією.

Термін "включає" тут означає "входження без обмеження". Отже, рецептура або група, що включає певну кількість компонентів може також включати додаткові компоненти, не визначені конкретно. Термін "складатись суттєво з" тут означає включення зазначених компонентів і таких додаткових компонентів, які не впливають матеріально на базові і нові ознаки винаходу. Базовими і новими ознаками винаходу є характеристики абсорбції запропонованих фармацевтичних агентів в оральній слизовій (наприклад, букальній, фарингеальній, язичній, під'язичній і піднебінній) у кровообіг пацієнта.

Фармацевтичні рецептури згідно з винаходом включають "ефективну кількість" фармацевтичних агентів. Тут термін "ефективна кількість" стосується кількості фармацевтичного агента, потрібного принести приблизно бажаний результат, наприклад, отримання запланованого лікування або профілактики розладу або регулювання фізіологічного стану пацієнта. Таку кількість можна розглядати як таку, що дає терапевтичну і/або профілактичну дію у пацієнта.

Термін "пацієнт" тут стосується членів тваринного світу, включаючи (але не лише) людину. Зрозуміло, що ефективна кількість може бути різною залежно від конкретного використаного фармацевтичного агента, природи і важкості розладу, що підлягає лікуванню, і пацієнта. Визначення, яка саме кількість є ефективною залежить від кваліфікації і досвіду фахівця згідно з наведеними тут рекомендаціями.

Для досягнення абсорбції в оральних мембранах часто виникає необхідність збільшити, наприклад, подвоїти або потроїти дозу фармацевтичного агента, який нормально потребує введення ін'єкцією або через шлунково-кишковий тракт. У рецептурах, що містять інсулін як фармацевтичний агент, кількість інсуліну у дозі, що вводиться, може бути збільшена навіть 10-разово, оскільки біодоступність уприскуваного інсуліну є значно нижчою.

Звичайно рецептури згідно з винаходом містять фармацевтичні агенти у концентрації приблизно від 0,001 до 20% (маса/маса), приблизно від 0,1 до 15% (маса/маса), приблизно від 0,1 до 10% (маса/маса), приблизно від 0,1 до 5% (маса/маса) або приблизно від 0,1 до 1% (маса/маса) повної рецептури.

Термін "фармацевтичний агент" тут включає широкий спектра агентів і може включати агенти, що використовуються як для людей, так і для тварин, включаючи лікування і вивчення. Цей термін у широкому розумінні включає протеїни, пептиди, гормони, вакцини і ліки.

Термін "макромолекулярний" або "високомолекулярний" стосується фармацевтичних агентів з молекулярною масою вище приблизно 1000 дальтон; бажані макромолекулярні фармацевтичні агенти згідно з винаходом мають молекулярну масу приблизно від 2000 до 2000000 дальтон, хоча не виключаються більші молекули ("дальтон" становить 1/12 маси ядра карбону-12 (тобто $1,657 \times 10^{-24}$ г) і відомий також як "атомна одиниця маси").

Бажані фармацевтичні агенти включають ліки з молекулами різних розмірів, включаючи інсулін, гепарин, низькомолекулярний гепарин (молекулярна маса менше приблизно 5000 дальтон), гірулог, гіруген, гірудин, інтерферони, цитокіни, моно і поліклональні антитіла, імуноглобіни, хемотерапевтичні агенти, вакцини, глікопротеїни, бактеріальні токсосоїди, гормони, кальцітоніни, глюкагоноподібні пептиди (GLP-1), високомолекулярні антибіотики (з молекулярною масою більше 1000 дальтон), протеїновітромболітичні сполуки, інгібітори тромбоцитів, ДНК, РНК, генотерапевтичні сполуки, антисенсові олігонуклеотиди, опіоїди, наркотики, гіпнотики, стероїди і безстероїдні заспокоючі ліки.

Гормони, які можуть бути включені у рецептури згідно з винаходом, включають (не лише) тироїди, андрогени, естрогени, простагландини, соматотропіни, гонадотропіни, еритропоетин, інтерферони, стероїди і цитокіни. Цитокіни є невеликі протеїни з властивостями локально діючих гормонів і включають (не лише) різні форми інтерлейкіну (IL) і фактори росту, включаючи різні форми трансформуючого фактора росту (TGF), фак-

робластовий фактор росту (FGF) і інсуліноподібний фактор росту (IGF).

Вакцини, які можуть бути включені у рецептури згідно з винаходом, включають бактеріальні і вірусні вакцини, наприклад, вакцини проти гепатиту, грипу, туберкульозу, жовтого сипу, вітряної віспи, кору, свинки, червоного сипу, пневмонії, BCG, ВІЛ і СНІД; бактеріальні токсини, включаючи (не лише) дифтерію, стовбняк, *Pseudomonas* sp. і *Mycobacterium tuberculosis*. Приклади ліків включають, зокрема, серцево-судинні або тромболітичні агенти, включаючи гепарин, гіруген, гірулос і гірудин. Фармацевтичні агенти включають також включає моноклональні антитіла, поліклональні антитіла і імуноглобіни. Цей перелік не є вичерпним.

Фармацевтичним агентом, що може бути використаний у винаході, є високомолекулярний інсулін. Термін "інсулін" тут включає природний людський інсулін, інсулін, екстрагований бичачий інсулін, інсулін, що походить від свині або інших ссавців, рекомбінантний людський, бичачий, аналогі інсуліну, похідні інсуліну і суміші будь-яких з цих інсулінових продуктів. Цей термін також охоплює інсулінові поліпептиди у суттєво чистій формі або у комерційній формі, в яку додано додаткові ексципієнти. У продажу є різноманітні форми інсуліну. Термін "аналог інсуліну" охоплює будь-які визначені вище інсуліни, в яких одна або більше амінокислот поліпептидного ланцюга заміщено іншою амінокислотою, і одна або більше амінокислот були стерті або додані. "Похідними" інсуліну є інсулін або його аналогі, в яких щонайменше органічний замісник має зв'язок з однією або більше амінокислотами в інсуліновому ланцюгу.

Як уже відзначалось, фармацевтичний агент у фармацевтичній рецептурі згідно з винаходом існує у змішаній міцелярній формі. Міцелю є колоїдний агрегат амфипатичних молекул, в яких полярні гідрофільні частини молекул простягаються назовні, а неполярні гідрофобні частини - у середину, або навпаки залежно від гідрофільно-ліпофільного балансу міцелоутворюючих сполук і типу розчинника і застосованого фармацевтичного агента. Як було відзначено, для отримання рецептури згідно з винаходом використовуються різні комбінації міцелоутворюючих сполук. Вважають, що присутність міцел суттєво сприяє абсорбції фармацевтичного агента як внаслідок підвищення здатності до абсорбції, так і завдяки їх розмірам. Крім того, інкапсуляція фармацевтичних агентів у міцелах захищає їх від швидкого розкладання у ворожому довіллі.

Термін "змішані міцели" стосується (а) щонайменше двох різних типів міцел, кожний з яких був утворений з використанням однієї або більше міцелоутворюючих сполук; або (б) одного типу міцели, утвореного щонайменше двома міцелоутворюючими сполуками. Наприклад, рецептура згідно з винаходом може включати суміш щонайменше двох різних типів міцел: міцел, утворених між фармацевтичним агентом і глікохолом натрію, і міцел утворених між фармацевтичним агентом і гліцерином. Вона може також включати міцели, утворені цими двома або більше міцелоутворюю-

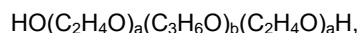
чими сполуками. Змішані міцели винаходу звичайно є меншими за пори мембран в оральній порожнині і тому вважають, що дуже малі розміри присутніх змішаних міцел допомагає інкапсульованому фармацевтичному агенту проникнути в оральну слизову. Отже, рецептур згідно з винаходом підвищує біодоступність активних ліків порівняно з існуючими фармацевтичними препаратами.

За формою міцела може бути різною, наприклад, подовженою, сплющеною або сферичною (найбільш типовою).

Я уже відзначалось, рецептура може також включати щонайменше одну додаткову міцелоутворюючу сполуку, вибрану з групи, яка включає алкілсульфати лужних металів, блочні співполімери поліоксидетилену і поліоксипропілену, моноолеати, поліоксидетиленовий етер, полігліцерин, лецитин, гіалуронову кислоту, гліколеву кислоту, молочну кислоту, ромашковий екстракт, огірковий екстракт, олеїнову кислоту, лінолеїнову кислоту, ліноленову кислоту, моноолеїн, монолаурати, бурячникову олію, масло вечірньої примули, ментол, лізин, полілізин, тріолеїн, полідоканол-алкільний етер, хенодоксидолат, деоксидолат, силіцилати лужних металів (наприклад, саліцилат натрію), фармацевтично прийнятні едетати (наприклад, едетат динатрію) і їх фармацевтично прийнятні солі і аналогі.

У рецептурах згідно з винаходом може бути використаний будь-який алкілсульфат лужного металу за умови відсутності проблем з сумісністю. Бажаними є алкіл-С8 - алкіл-С22, більше бажаним є лаурил(С12). Можуть бути використаний будь-який лужний метал, бажано, натрій.

Найкращим є блочний співполімер формули



де $a=12$ і $b=20$. Цю сполуку можна придбати у BASF, Mount Olive, New Jersey (PLURONIC L44).

Придатними є блочні співполімери, в яких $a=12-101$ і $b=20-56$. Наприклад, корисними блочними співполімерами від BASF є PLURONIC F68 ($a=80$; $b=27$), PLURONIC F87 ($a=64$; $b=37$), PLURONIC F108 ($a=141$, $b=44$) і PLURONIC F127 ($a=101$, $b=56$).

Лецитин може бути насичений або ненасичений і, бажано, вибраний з групи, яку складають фосфатидилхолін, фосфатидилсерин, сфінгомиелін, фосфатидилетаноламін, цефалін і лізолецитин.

Бажаними солями гіалуронової кислоти є гіалуронати лужного металу, зокрема, гіалуронат натрію, гіалуронати лужноземельних металів і гіалуронат алюмінію. При використанні гіалуронової кислоти або її фармацевтично прийнятних солей у рецептурі згідно з винаходом концентрація має становити приблизно від 0,001 до 5% (маса/маса), бажано, менше приблизно 3,5% (маса/маса) повної рецептури.

Для доставки фармацевтичних агентів згідно з винаходом, зокрема, дуже великих молекул, наприклад, інсуліну, бажано використовувати три або більше міцелоутворюючих сполук, оскільки цим створюється кумулятивний ефект, завдяки

чому може бути доставлена значно більша кількість фармацевтичного агента порівняно з використанням лише однієї або двох міцелоутворюючих сполук. Використання трьох або більше міцелоутворюючих сполук також підвищує стабільність фармацевтичних агентів рецептур.

Зокрема, придатні комбінації міцелоутворюючих сполук включають: i) блочний співполімер поліоксиетилену і поліоксипропілену, гліцерин, глікохолат натрію і лаурилсульфат натрію; ii) поліоксиетилен, гліцерин, глікохолат натрію; iii) гліцерин, глікохолат натрію і поліоксиетиленсорбітан-моноолеат; iv) гліцерин, глікохолат натрію, лаурилсульфат натрію і олеїнову кислоту; v) хенодоксихолат, глікохолат натрію, лаурилсульфат натрію і гліцерин; vi) деоксихолат, глікохолат натрію, лаурилсульфат натрію і гліцерин; vii) гліцерин, глікохолат натрію, лаурилсульфат натрію, деоксихолат і молочну кислоту; viii) гліцерин, лаурилсульфат натрію і глікохолат натрію; i) гліцерин і глікохолат натрію.

Деякі міцелоутворюючі сполук взагалі можуть бути взагалі описані як жирні кислоти, жовчні кислоти або їх солі. Найкращі міцелоутворюючі сполуки можуть бути різними залежно від використаного фармацевтичного агента і визначаються фахівцем. Взагалі найбільш придатними є жовчні солі разом з гідрофільними ліками, а жирні кислоти є найбільш придатними разом з ліпофільними ліками. Оскільки винахід передбачає використання відносно малих концентрацій жовчних солей, проблема токсичності цих солей мінімізується або усувається.

Описані вище компоненти рецептур згідно з винаходом містяться у придатному для цього розчиннику, тобто такому, в якому компоненти винаходу можуть бути солюбілізовані, проблеми несумісності не виникають і який можна вводити пацієнту. Може бути використаний будь-який водний або неводний розчинник, наприклад, вода і спиртові розчини (наприклад, етанольні). Концентрація спирту має бути такою, що не викликає осадження компонентів рецептур згідно з винаходом. Розчинник слід додавати у такій кількості, щоб повна маса всіх компонентів у рецептурі становила 100%. Звичайно деяку частину розчинника використовують для солюбілізації фармацевтичного агента перед доданням міцелоутворюючих сполук. У втіленнях фармацевтичних рецептур, що містять інсулін, використовують водні розчинники. pH розчин звичайно має становити від 5 до 8, від 6 до 8 або від 7 до 8. Для коригування pH рецептури можна використовувати гідрохлорну кислоту або гідроксид натрію.

Рецептура згідно з винаходом може містити стабілізатор і/або консервант (наприклад, бензоат натрію і фенольні сполуки). Фенольні сполуки є особливо придатними для цього, оскільки не лише стабілізують рецептуру, але й захищають проти росту бактерій. Вважають також, що фенольні сполуки сприяють абсорбції фармацевтичного агента. Фенольною сполукою є сполука, що має одну або більше гідроксигруп, безпосередньо приєднаних до бензольного кільця. Бажані фенольні сполуки згідно з винаходом включають фенол, о-

крезол, m-крезол і p-крезол, причому найбільш бажаними є фенол і m-крезол.

Рецептури згідно з винаходом також включають один або більше таких компонентів: неорганічні солі, антиоксиданти, інгібітори протеази і ізотонічні агенти. Кількість будь-якого з цих опційних інгредієнтів у рецептурі може бути визначена фахівцем. Забарвлювачі, смакові добавки і нетерапевтичні кількості інших сполук також можуть бути включені у рецептуру. Типовими смаковими добавками є ментол, сорбітол і фруктові смакові добавки. Якщо ментол використовують як одну з міцелоутворюючих сполук, він також надає смак композиції.

У рецептури, що містять інсулін, можуть бути додані неорганічні солі, які відкривають канали у шлунково-кишковому тракті, додатково стимулюючи цим вивільнення інсуліну *in vivo*. Необмежуваними прикладами цих неорганічних солей є солі натрію, калію, кальцію і цинку, зокрема, хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію, хлорид цинку і бікарбонат натрію. Ці неорганічні звичайно використовують у концентрації приблизно від 0,001 до приблизно 10% (маса/маса) повної рецептури.

До багатьох фармацевтичних рецептур можна (хоча і не обов'язково) додавати щонайменше один антиоксидант для відвернення розкладання і окислення фармацевтично активних інгредієнтів. Антиоксидант може бути вибраний з групи, яку складають токоферол, детероксим-мезилат, метилпарабен, етилпарабен, аскорбінова кислота і їх суміші, а також інші відомі антиоксиданти. Бажаним антиоксидантом є токоферол. Парабени також слугують консервантами для рецептури. Антиоксиданти звичайно використовують у концентрації приблизно від 0,001 до приблизно 10% (маса/маса) повної рецептури.

Інгібітори протеази слугують інгібіторами деградації фармацевтичного агента під дією протеолітичних ензимів. Бажана концентрація інгібіторів протеази становить приблизно від 0,1 до 3% (маса/маса) повної рецептури. Може бути використаний будь-який інгібітор протеолітичної активності, який не створює проблем з сумісністю. Приклади включають (але без обмеження) бацитрацин і похідні бацитрацину, наприклад, бацитраци-метиленові дисаліцилати, соєвий трипсин і апротинін. Бацитрацин і його похідні бажано використовувати у концентрації від 1,5 до 2% (маса/маса) повної рецептури, а соєвий трипсин і апротинін бажано використовувати у концентрації приблизно від 1 до 2% (маса/маса) повної рецептури.

Після виготовлення змішаної міцелярної рецептури до неї може бути доданий ізотонічний агент, наприклад, гліцерин або діосновний фосфат натрію. Ізотонічний агент слугує для утримання міцел у розчині. Якщо міцелоутворюючою сполукою є гліцерин, він також слугує ізотонічним агентом. Діосновний фосфат натрію слугує також як інгібітор бактеріального розвитку.

Рецептури винах можна зберігати при кімнатній температурі або на холоді (приблизно від 2 до 8°C). Протеїнові ліки бажано зберігати на холоді

для запобігання деградації ліків і подовження терміну зберігання.

Таким чином винахід пропонує нову фармацевтичну рецептуру, в якій фармацевтичний агент є інкапсульованим у змішаних міцелах, утворених комбінацією міцелоутворюючих сполук. Ці рецептури можуть бути введені пацієнту через оральні мембрани, наприклад, фарингеальних, під'язичних і букальних слизових. Фарингеальна слизова вистилає задню частину оральної порожнини, тобто верхню частину глотки, розташовану нижче м'якого піднебіння і вище гортані, під'язична слизова включає мембрану вентральної поверхні язика і нижню поверхню рота, а букальна слизова вистилає щоки. Фарингеальна, під'язична і букальна слизові є дуже васкуляризовані і проникні, що забезпечує швидку абсорбцію і прийнятну біодоступність багатьох ліків. Порівняного з шлунково-кишковими трактом і органами оральне середовище має меншу ензимну активність і нейтральне рН, що подовжує ефективне життя ліків *in vivo*. Фарингеальна, під'язична, язична, піднебінна і букальна слизові сукупно називають "оральною слизовою".

Абсорбція фармацевтичного агента через оральну слизову приносить ряд переваг, включаючи уникнення першого прохідного ефекту гепатичного метаболізму і деградації ліків у ворожому шлунково-кишковому середовищі, легкий і зручний доступ до сайтів мембрани і безболісне введення пацієнту (порівняно з підшкірною ін'єкцією).

Бажано вводити рецептури згідно з винаходом аерозольними або неаерозольними дозаторами, здатними подавати точну кількість ліків кожного разу. Аерозольні дозатори заряджають фармацевтично прийнятним пропелентом. Такі дозатори застосовують для введення деяких пульмонарних ліків (наприклад, проти астми). Неаерозольні дозатори включають уприскувальні насоси і крапельні дозатори.

Однією з переваг використання каліброваного аерозольного дозатора є мінімізація потенційного забруднення, оскільки дозатор є автономним. Крім того, пропелент поліпшує глибину проникнення і абсорбцію змішаних міцелярних рецептур. Вони можуть бути вибрані з групи, що включає C₁-C₂діалкільний етер, бутани, флуорокарбоний пропелент, гідрогеновмісний флуорокарбоний пропелент, хлорофлуорокарбоний пропелент, гідрогеновмісний хлорофлуорокарбоний пропелент або не-CFC і CFC пропеленти і їх суміші. Приклади придатних пропелентів включають тетрафлуороетан (наприклад, HFA 134a, тобто 1,1,1,2 тетрафлуороетан), гептафлуороетан, диметилфлуоропропан, тетрафлуоропропан, бутан, ізобутан, диметилетер і діетилетер.

Пропелент є рідким під тиском і розпилює фармацевтичну рецептуру з каліброваного аерозольного дозатора тонкорозпилим струменем. Дозатор має калібрувальний клапан, калібрувальна камера якого, бажано, має розмір не менше приблизно 10, 50, 250, 540 або 570мкл, але не більше приблизно 660 або 630мкл. У втіленнях, де використовується інсулін, бажаний розмір клапану ста-

новить приблизно від 540 до 660мкл, хоча може бути меншим, до 50мкл.

Кількість пропеленту, що має бути доданий у калібрований аерозольний дозатор залежить від ряду факторів, включаючи розмір герметизованого балону і кількість фармацевтичної рецептури у ньому. Кількість пропеленту вибирають такою, щоб забезпечити введення належної кількості фармацевтичного агента за одне уприскування, без небажаних явищ, наприклад, спінування. В одному з втілень, де фармацевтичним агентом є інсулін, кількість фармацевтичної рецептури становить від 50, 67, 71, 77 або 83 частин на 1000 частин повної композиції у балоні (тобто фармацевтичної рецептури плюс пропелент). Бажано, щоб кількість фармацевтичної рецептури не перевищувала 91 частин на 1000 частин повної композиції у балоні.

Кількість фармацевтичного агента, що виприскується одноразово з дозатора залежить від ряду факторів, включаючи природу і кількість фармацевтичної рецептури у балоні, природу і кількість пропеленту у балоні, розмір балону і розмір калібрувального клапану дозатора.

Рецептури згідно з винаходом можуть бути приготовлені змішуванням фармацевтичного агента з міцелоутворюючими сполуками і, як варіант, з стабілізаторами і або добавками у придатному для цього розчиннику. Сполуки можна додавати однією операцією або послідовно. В останньому випадку вони можуть бути додані у будь-якому порядку за умови відсутності проблем, пов'язаних з розчинністю. Змішування міцел можна проводити будь-яким перемішуванням інгредієнтів, але бажаним є енергійне перемішування для забезпечення розміру міцел приблизно від 7 до 11мкм. Таке перемішування можна здійснити використанням будь-яких швидкісних перемішувачів, наприклад, магнітних, пропелерних або ультразвукових.

В одному з втілень, де фармацевтична рецептура містить інсулін, Розчин III приготують з двох розчинів (Розчини I і II), змішуючи їх у розчиннику згідно з наведеним далі протоколом.

Приготування Розчину I

Розчин I, основний інсуліновий розчин, що містить 200 одиниць інсуліну, приготують у такий спосіб. Абсолютні кількості кожного інгредієнта у Розчинах I, II і III можуть бути обчислені, базуючись на кінцевій кількості Розчину III. Слід відзначити, що кількість одиниць інсуліну на мг комерційного інсуліну є різною для різних комерційних інсулінових продуктів і становить взагалі приблизно від 25,3 до 28,3 одиниць на мг інсуліну. Кількість одиниць на мг можна визначити з специфікацій продукту.

Операція - 1

Додати 10±5% (маса/маса) ін'єкційної води у мензурку належного розміру з магнітним стрижневим перемішувачем

↓

Операція - 2

Повільно краплями додати 5M NaOH у мензурку до досягнення рН 12,5

↓

Операція - 3
Додати 200 одиниць синтетичного людського інсуліну кристалами (отриманого з використанням рДНК),

↓

Операція - 4
Перемішувати розчин, уникаючи завихорень, до повного розчинення інсуліну (рН має бути 7-8)

↓

Операція - 5
За необхідності доданням 5М NaOH або 7М HCl довести рН розчину до 7-8.

Приготування Розчину II

Розчин II є водним розчином міцелоутворюючих сполук, що мають бути додані до Розчину I.

Операція - 1

Додати 50±5% (маса/маса) води для ін'єкцій у мензурку належного розміру з магнітним стрижневим перемішувачем

↓

Операція - 2
Повільно додати 0,25% (маса/маса) гліцерину у мензурку і з постійним обережним перемішуванням

↓

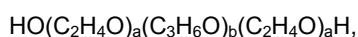
Операція - 3
Додати 0,06% (маса/маса) глікохолату натрію і перемішувати до розчинення

↓

Операція - 4
Додати 0,02% (маса/маса) лаурилсульфату натрію і перемішувати до розчинення

↓

Операція - 5
Додати 2,00% (маса/маса) блочного співполімеру поліоксиетилену і поліоксипропілену формули



де $a=12$ і $b=20$ (Pt, URONIC L44 від BASF) і перемішувати до розчинення

Приготування інсулінової рецептури (Розчин III)

Розчин III є фармацевтичною рецептурою згідно з одним з втілень винаходу.

Операція - 1

Додати Розчин I до Розчину II

↓

Операція - 2
Довести за необхідності рН розчину до 7-8 доданням 5М NaOH або 7М HCl↓

Операція - 3

Додати води для ін'єкцій до кінцевого об'єму

↓

Операція - 4
Перенести розчин у мензурку для зберігання і перемішувати розчин приблизно 5хв. Зберігати при 2-8°C.

Калібрований аерозольний дозатор, що містить Розчин III

Згідно з одним з аспектів, винахід також включає калібрований аерозольний дозатор, що містить рецептуру (наприклад, Розчин III) згідно з винаходом.

В одному з втілень винаходу калібрований аерозольний дозатор 10 (Фіг.1-4) має виконавчий орган 12, 28-мілілітровий алюмінієвий аерозольний балон 14 і калібрувальний клапан 16. В аерозольний балон 14 відомим методом внесено 2мл Розчину II. Балон 14 заряджають приблизно 27,06г пропеленту HFA-134a.

Аерозольний балон 14 (Фіг.2-4), бажано, має циліндричний відкритий кінець 18 з розмірами і формою, пристосованими для сполучення з манжетою (див. нижче) калібрувального клапану 16. Балон 14 у цьому втіленні виготовляють з алюмінію, але може бути використана також нержавіюча сталь.

На Фіг.3, 4 калібрувальний клапан 16 включає корпус 20 з 3 щілинами і ковзним стрижнем 22 усередині. Бажаним матеріалом для трьохщільного корпусу і стрижня є поліестер, але придатними є також ацетатні смоли. Калібрувальний клапан 16 має манжету 24, розміри і форма якої дозволяють охоплювати нею ззовні відкритий кінець 18 аерозольного балону 14 з гофруванням для закріплення калібрувального клапану на балоні. Бажаним матеріалом для манжети є алюміній. Ущільнююча прокладка 26 забезпечує герметизацію між відкритим кінцем 18 балону і манжетою 24. Бажаним матеріалом для прокладки є нітрильна (Buna) гума. Калібрувальна камера 28 у корпусі 20 розташована між першою прокладкою 30 стрижня і другою прокладкою 32 стрижня. Бажаним матеріалом для цих прокладок є нітрильна (Buna) гума. Стрижень 22 включає верхній стрижень і нижній стриж, причому верхній стрижень має U-подібний утримувальний канал 34 з кінцями 36 і 38, а нижній стрижень має канал 40 з кінцями 42 і 44. Утримання базується на певній геометрії основи стрижня, яка дозволяє проходження рідини під дією різниці тисків з аерозольного балону до калібрувальної камери клапану після активування, але не дозволяє рідині (під дією тяжіння) проходити назад в аерозольний балон капілярною дією утримувального каналу.

Стрижень 22 пересувається між положенням (закритим) спокою і відкритим положенням. У положення спокою (Фіг.3) вхідний кінець 36 утримувальний канал 34 знаходиться над першою прокладкою 30, і тому вміст аерозольного балону 14 може проходити в утримувальний канал 34. Вихідний кінець 38 утримувального каналу 34 знаходиться нижче першої прокладки 30 і усередині калібрувальної камери 28. Вхідний кінець 42 і вихідний кінець 44 канал 40 знаходяться поза калібрувальною камерою 28 і тому рідина не може проходити з калібрувальної камери 28 у канал 40. У відкритому положенні (Фіг.4) вхідний кінець 36 і вихідний кінець 38 утримувального каналу 34 знаходяться над першою прокладкою 30 стрижня калібрувальної камери 28, відвертаючи проходження рідини з аерозольного балону 14 до калібрувальної камери 28. При цьому вхідний кінець 42 каналу 40 знаходиться над другою прокладкою 32 стрижня і усередині калібрувальної камери 28, дозволяючи проходження рідини з калібрувальної камери 28 через канал 40. Стрижень 22 зсувається пружиною 46 у положення спокою (Фіг.3). Калібрува-

льна камера 28 у калібрувальному клапані 16 може містити повний об'єм (приблизно 600мкл). Великі дози зумовлюються тим, що великі молекули (наприклад, інсуліну) погано абсорбуються в епітеліальних мембранах, легко руйнуються ензимами слини і є відносно нерозчинними. Для компенсації цих втрат необхідно вводити більше ліків у булакьну порожнину.

Вузол 12 виконавчого органу (Фіг.1, 3, 4) включає мундштук 50, стрижневий блок 48 і зумпф 52 виконавчого органу Зумпф 52, розташований у стрижневому блоці, має вхідний кінець 54, за розмірами і формою пристосований приймати нижній кінець 56 стрижня 22 клапану, і вихідний кінець 58, який є отвором уприскування. Отвір 58 уприскування зумпфу 52 виконавчого органу має розміри і форму, пристосовані для спрямовування ліків у булакьну порожнину і задню частину глотки. Отвір 58 має круглу форму або може мати овальну, прямокутну або іншу подовжену форму, завдяки якій ліки спрямовуються у бік рота і з високою імовірністю потрапляють у булакьну порожнину. У бажаних втіленнях отвір 58 уприскування має діаметр приблизно від 0,58 до 0,62мм. Бажано, щоб форма зумпфу 52 виконавчого органу забезпечувала суттєво знижений об'єм, не більший 45мм³. Більш бажані зумпфи виконавчого органу мають об'єм не більше 42мм³, найкраще не більше 37мм³. Наведені об'єми зумпфу є достатніми для

створення потоку рідини високого тиску після активування каліброваного аерозольного дозатора.

Виконавчий орган 12 може також включати ковпачок 60, який щільно сидить на виконавчому органі 12 і аерозольному балоні 14. Ковпачок 60 бажано ковзати і знімно закріплювати на виконавчому органі 12; одним з способів такого закріплення є закріплення тертям, що дозволяє знімати і встановлювати ковпачок 60 і виконавчий орган 12, просто тягнучи за ковпачок 60. Виконавчий орган 12 може також включати пилозахисну кришку 68, яка закриває мундштук 50.

У цьому втіленні пропелент знаходиться у балоні під тиском у формі рідини, утворюючи єдину фазу з Розчином III. Однак, в інших втіленнях, з різними відношеннями фармацевтичної рецептури до пропелента, водна фаза може відділятися від фази пропеленту. У такому випадку рекомендовано струшувати дозатор перед використанням.

Після активування виконавчого органу Розчин III, який містить інсулін з тонким розприскуванням викидається з калібрувального клапану. У цьому втіленні кожного разу викидаються приблизно від 7 до 13 одиниць інсуліну (у середньому 10 одиниць), що є еквівалентним приблизно 0,27-0,50мг інсуліну у кожному такому введенні.

Подальші деталі стосовно Розчину III і каліброваного аерозольного дозатора 10 наведено у Таблиці I

Таблиця I

Рецептура у балоні		400 одиниць інсуліну/балон			
Розчин III	Рецептура (без пропелента) г/мл	г на 2мл у балоні (без пропелента)	% (маса/маса) (від пропелента плюс рецептура)	% маса/маса) (від рецептури без пропелента)	на активування (г)
Інсулін (200 один)	0,0077	0,0144	0,050	0,77	0,00036
Гліцерин	0,0025	0,0050	0,017	0,25	0,00013
Глікохолат натрію	0,0006	0,0012	0,004	0,06	0,00003
Лаурилсульфат натрію	0,0002	0,0004	0,001	0,02	0,00001
Pluronic L44	0,0200	0,0400	0,138	2,0	0,00100
Ін'єкційна вода	0,9690	1,939	6,672	96,9	0,04848
Пропелент134(a) HFA	13,53	27,060	93,118		0,67650

Інші втілення рецептури

Інші втілення рецептури згідно з винаходом

зведено у таблиці нижче (у табл. РОЕ(9) - поліоксидилен-9-лаурилетер.

Таблиця II

Рецептура	Розчин IV	Розчин V
Одиниць інсуліну	1250	625
	% (маса/маса)	% (маса/маса)
Інсулін	4,650	2,370
Гліцерин	4,830	4,930
Глікохолат натрію	0,290	0,300
Лаурилсульфат натрію	0,290	0,300
Фенол	0,290	0,300
m-крезол	-	-
РОЕ(9)	2,420	2,460
Pluronic L44	-	-
Ін'єкційна вода	87,240	89,350

Таблиця III

Рецептура	Розчин VI	Розчин VII
Одиниць інсуліну	200	200
	% (маса/маса)	% (маса/маса)
Інсулін	0,77	0,77
Гліцерин	0,25	0,25
Глікохолат натрію	0,06	0,06
Лаурилсульфат натрію	0,02	0,02
Фенол	0,2	0,1
m-крезол	-	-
POE(9)	-	-
Pluronic L44	2	2
Ін'єкційна вода	96,7	96,8

Таблиця IV

Рецептура	Розчин VIII	Розчин IX	Розчин X
Одиниць інсуліну	3000	2100	1000
	% (маса/маса)	% (маса/маса)	% (маса/маса)
Інсулін	11,180	7,452	3,86
Гліцерин	0,048	0,25	0,25
Глікохолат натрію	0,003	0,058	0,06
Лаурилсульфат натрію	0,003	0,02	0,02
Фенол	0,290	0,193	0,2
m-крезол	-	-	-
POE(9)	-	-	-
Pluronic L44	-	2	2
Ін'єкційна вода	88,480	90,027	93,61

Таблиця V

Рецептура	Розчин XI	Розчин XII	Розчин XIII
Одиниць інсуліну	3000	3000	3000
	% (маса/маса)	% (маса/маса)	% (маса/маса)
Інсулін	11,180	11,180	11,570
Гліцерин	4,830	4,830	4,830
Глікохолат натрію	0,480	0,390	0,290
Лаурилсульфат натрію	-	0,015	0,015
Фенол	0,290	0,290	0,290
m-крезол	-	-	-
POE(9)	-	-	-
Pluronic L44	-	-	-
Ін'єкційна вода	83,220	83,300	83,400

Таблиця VI

Рецептура	Розчин XIV	Розчин XV	Розчин XVI
Одиниць інсуліну	2500	3000	3000
	% (маса/маса)	% (маса/маса)	% (маса/маса)
Інсулін	9,300	11,178	11,180
Гліцерин	5,000	4,831	4,830
Глікохолат натрію	0,300	0,290	0,060
Лаурилсульфат натрію	0,300	0,290	0,020
Фенол	0,300	0,290	0,290
m-крезол	-	-	-
POE(9)	2,240	2,415	-
Pluronic L44	-	-	-
Ін'єкційна вода	82,590	80,706	83,620

Спосіб введення

Винахід також включає спосіб введення пацієнту фармацевтичної рецептури винаходу, який полягає в уприскуванні рецептури у рот каліброваним дозатором (аерозольним або неаерозольним).

Наведені далі приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його.

Приклад I

Було проведено дослідження для визначення різниці у фармакокінетичних/фармакодинамічних (PK/PD) профілях Розчину IV при введенні одиночною або розділеною дозою до або після прийому їжі. Були також порівняні біозасвоюваність і глюкодинамічний профіль Розчинів IV і V (при введенні розділеною дозою) з введенням ін'єкцією інсуліном Humulin™ (рекомбінантно отриманий людський інсулін від Eli Lilly and Company). Дослідження включало такі фази.

Фаза перенесення

У цій фазі 19 кваліфікованих пацієнтів (тобто таких, що відповідають певним критеріям здоров'я) отримували різні дози Розчину IV протягом трьох днів для визначення належної дози для кожного пацієнта.

У перший день пацієнти отримали 16 уприскувань Розчину IV протягом 8-хвилинного періоду безпосередньо перед тестовим прийомом їжі (рідкої стандартизованої їжі, Ensure Plus: 20ккал на кг маси ідеального тіла), з інтервалом 30сек. Моніторинг глюкози виконали безпосередньо перед тестовим прийомом їжі (за 30хвил. до цього (-30хвил.) 1 безпосередньо перед цим (0хвил.) і через 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 і 240хвил. після тестової дози сніданку.

У другий день цієї фази пацієнти отримали однією дозою 13 уприскувань Розчину IV протягом 6,5-хвилинного періоду безпосередньо перед тестовим прийомом їжі з інтервалом 30сек. Рівні глюкози спостерігали як у перший день.

У третій день цієї фази пацієнти отримали однією дозою 10 уприскувань Розчину IV протягом 5-хвилинного періоду безпосередньо перед тестовим прийомом їжі з інтервалом 30сек. Рівні глюкози спостерігали як у перший день.

Пацієнти, що отримали дозу 16 уприскувань і у будь-який момент мали рівень глюкози ≥ 200 мг/дкл або мали три послідовних рівнів вище 180мг/дкл, не були допущені до участі у фазі перехресного лікування.

Фаза перехресного лікування

У цій фазі ті ж 19 пацієнтів були піддані чотирьом режимам лікування у різні дні:

- Інсулін Humulin™ (ін'єкцією)
- Розчин IV однією дозою - перед їжею
- Розчин IV розділеною дозою - $\frac{1}{2}$ до їжі і $\frac{1}{2}$ після їжі
- Розчин V розділеною дозою - $\frac{1}{2}$ до їжі і $\frac{1}{2}$ після їжі

Кожне лікування проводили протягом 24год.

Однодозовий режим передбачав введення 16 уприскувань Розчину V протягом 8хвил. з інтервалом 30сек., причому час першого уприскування був вибраний таким чином, щоб останнє уприскування проводилось за 30сек. перед тестовим прийомом їжі.

У режимі з розділеною дозою для Розчину IV цей розчин вводили за 4хвил. перед їжею (перша половина дози, одне уприскування кожні 30сек., усього 8 уприскувань, з інтервалом 30сек. між останнім уприскуванням і тестовим прийомом їжі). негайно після прийому стандартизованої їжі, пацієнт отримував два ковтки води і потім другу половину дози (8 уприскувань кожні 30сек.), починаючи приблизно через 2хвил. після їжі

У режимі з розділеною дозою для Розчину IV цей розчин вводили за 4хвил. перед їжею (перша половина дози - одне уприскування кожні 30сек., усього 8 уприскувань, з інтервалом 30сек. між останнім уприскуванням і тестовим прийомом їжі). негайно після прийому стандартизованої їжі, пацієнт отримував два ковтки води і потім другу половину дози (8 уприскувань з інтервалом 30сек.), починаючи приблизно через 5хвил. після їжі.

Кожне уприскування Розчин IV містило у середньому приблизно 50 одиниць інсуліну

Кожне уприскування Розчину V містило у середньому приблизно 25 одиниць інсуліну.

Для порівняння цій же групі з 19 пацієнтів у різні дні ін'єкцією вводили 5 одиниць інсуліну Humulin™ за 15хвил. перед прийомом їжі.

Під час фази перехресного лікування пацієнти отримали 3 стандартизовані їжі (а рідка стандартизована їжа, Ensure Plus: 20ккал на кг маси ідеального тіла) у кожному періоді лікування. Стандартизовану їжу вживали чотирма рівними об'ємами протягом 30хвил.

У кожному періоді лікування брали зразки крові на -30хвил., безпосередньо перед (0хвил.) і на 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 і 240хвил. після сніданкової тестової дози. У кожному зразку виміряли рівні глюкози і інсуліну.

Середній рівень глюкози у крові для кожної групи нанесли на графік (Фіг.5), де блакитна лінія репрезентує Розчин IV, введений розділеною дозою, зелена лінія репрезентує Розчин V, введений розділеною дозою, оранжева лінія репрезентує Розчин IV в одній дозі і чорна лінія (кола) репрезентує інсулін Humulin, введений ін'єкцією.

На Фіг.5 можна бачити, що Розчини IV і V є ефективними для контролю рівня глюкози у крові, причому Розчин IV, введений однією дозою, дав трохи кращий результат, ніж Розчин IV, введений однодозово.

Приклад II

Було проведено 12-денне дослідження для порівняння ефективності Розчину III з інсуліном (ін'єкцією) і для оцінювання безпечності і прийнятності для пацієнта Розчину III. Порівнювалась дія на рівень глюкози у крові Розчину III при введенні у булаву порожнину описаним вище каліброваним аерозольним дозатором, і дія введеного ін'єкцією інсуліну. Фруктозамін, параметр протеїнового токування визначали як частину панелі моніторингу безпечності.

Брали участь 10 пацієнтів з цукровим діабетом типу 1, які постились протягом 2 днів, і мали рівні глюкози нижче 140мг/дкл і через 1год. після обіду - рівні глюкози нижче 200мг/дкл.

Протягом 12 днів пацієнти отримували звичайну основну гларгінову інсулінову терапію (2/3 уранці і 1/3 ввечері).

У перші три дні кожний пацієнт отримував регулярну дозу інсуліну Humulin™ (рекомбінантно виготовлений людський інсулін від Eli Lilly and Company) ін'єкцією за 30хвил. перед кожним з трьох прийомів їжі: сніданком, обідом і вечерею. Кількість введеного інсуліну визначали з розрахунку 0,1 одиниць інсуліну на кг маси пацієнта. Пацієнти могли отримати легку закуску у першій і другій половині дня і при цьому за бажанням отримували введення до 4 одиниць (у цьому випадку це лікування реєстрували в індивідуальній картці дієти).

Між 4 і 12 днями кожний пацієнт отримував 5-8 уприскувань Розчину III у рекомендованій дозі (визначеній у попередніх експериментах) перед і після кожного прийому їжі (сніданок, обід, вечеря). Розчин III вводили у булавну порожнину описаним вище каліброваним аерозольним дозатором. Якщо рівень глюкози у проміжку 30-60хвил. після їжі перевищував 100мг/дкл, після кожного прийому їжі проводили до 4 негайних уприскувань. Отже, повна максимальна доза Розчину III для кожного прийому їжі становила 20 уприскувань (60 уприскувань щодня).

На додаток до основної їжі пацієнти могли отримати легку закуску у першій і другій половині дня і при цьому за бажанням отримували до 5 уприскувань розділеною дозою (наприклад, 2 уприскування перед і 2 або 3 уприскування після закуски).

Кожне уприскування Розчину III містило середньому приблизно 10 одиниць інсуліну.

Протягом усіх 12 днів брали зразки крові, починаючи з моменту за 30хвил. перед сніданком і до 4год. після сніданку. На сніданок давали стандартизовану їжу (Ensure Plus: 4,8ккал на кг маси ідеального тіла) о 8:00 год. ранку (0хвил.). Зразки крові брали на -30-й хвил., безпосередньо перед (0хвил.) і через 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 і 240хвил. після сніданку. Периферійні концентрації глюкози визначали двічі, використовуючи систему Roche Aescu-Check. Подвійні вимірювання гліколізованого гемоглобіну (HbA_{1c-II}) і фруктозаміну проводили, використовуючи комерційний аналіз Roche.

Протокол експерименту вимагав, щоб передобідний рівень глюкози становив менше 100мг/дкл. Тому додатковими підшкірними ін'єкціями інсуліну

Humulin™ або уприскуваннями Розчину III проводили корекцію гікемії вранці і у середині дня після закуску.

Середні концентрації глюкози у крові, отримані у цьому дослідженні, наносили на графік (Фіг.6), де чорна лінія репрезентує концентрації глюкози для 10 пацієнтів у функції часу, усереднені за 3 дні ін'єкцій інсуліну Червона лінія репрезентує концентрації глюкози у крові для 10 пацієнтів у функції часу, усереднені на інтервалі 4-12 дні, протягом якого вводили Розчин III каліброваним аерозольним дозатором.

Фіг.6 показує, що інсулін Humulin™ і Розчин III викликають однакові глюкодинамічні реакції. Розчин III забезпечує належний гікемічний контроль згідно з індивідуальними щоденними гікемічними кривими і, зокрема, нормалізує передобідну гікемію. Вимірювання протеїнового глікування показують тенденцію до нижчих значень після 12-денного періоду експериментів. Отже, Розчин III є безпечним при довготерміновому застосуванні.

Приклад III

Дослідження, подібне до описаного у Прикладі I, було проведено для визначення різниці фармакокінетичних/фармакодинамічних (PK/PD) профілів Розчин XIV (табл. VI) при введенні однією дозою і розділеною дозою до і після їжі. Було проведено порівняння біозасвоюваності і глюкодинамічного профілю Розчину XIV з інсуліном Humulin™, введеним ін'єкцією. У цьому дослідженні за тим же протоколом брали участь ті ж 19 пацієнтів, згадані у Прикладі.

Результати нанесено на графік (Фіг.7). Можна бачити, що Розчин XIV при введенні перед їжею розділеною дозою, дає кращий глюкодинамічний профіль, ніж профіль, отриманий при однодозовому введенні Розчину XIV. Крім того, експерименти показують, що введення Розчин XIV розділеною дозою дає нижчі післяобідні рівні глюкози, ніж одноступене введення цього розчину або однодозова ін'єкція інсуліну перед їжею. Високі післяобідні рівні глюкози у крові є фактором ризику серцево-судинних хвороб і застосування режиму розділеної дози мінімізує цей ризик.

Описані вище втілення винаходу є лише ілюстративними. Винахід припускає різні варіації у межах Формули винаходу.

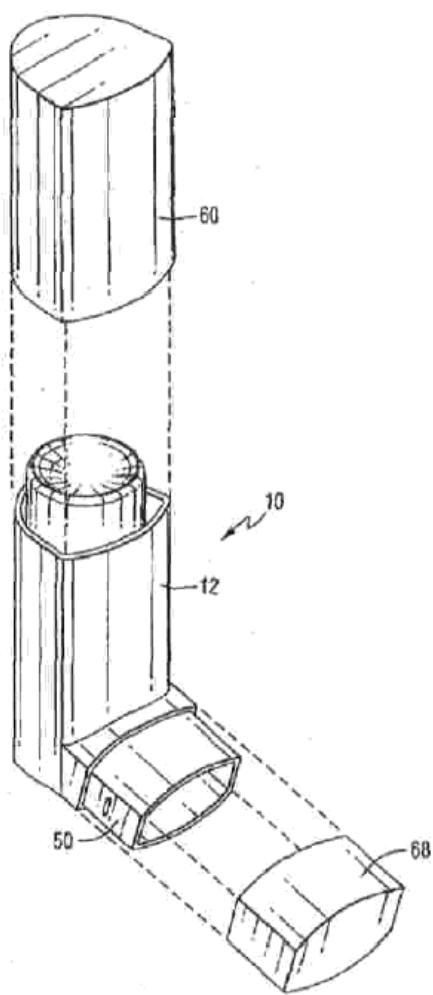


Fig. 1

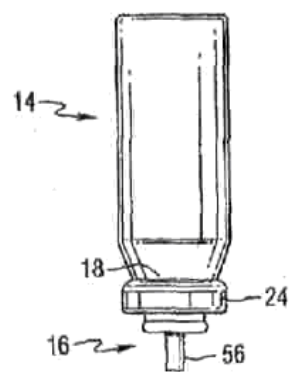


Fig. 2

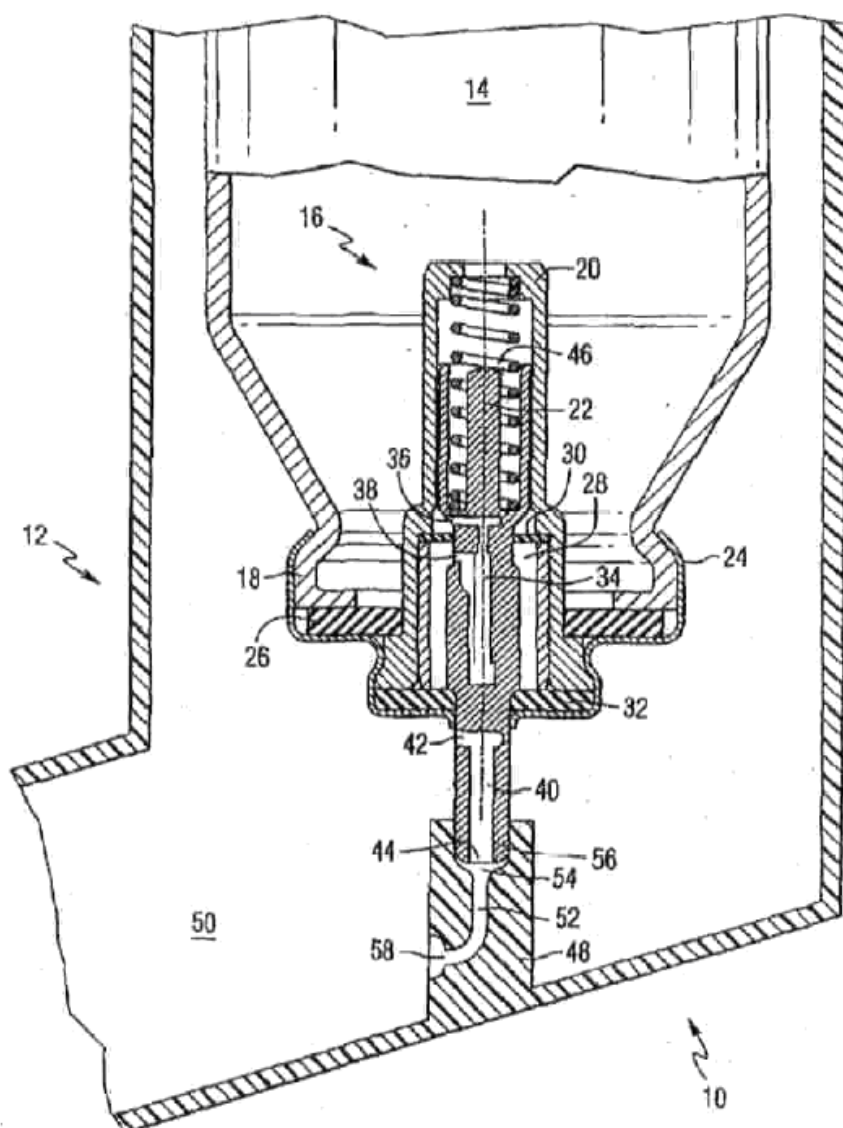


Fig. 3

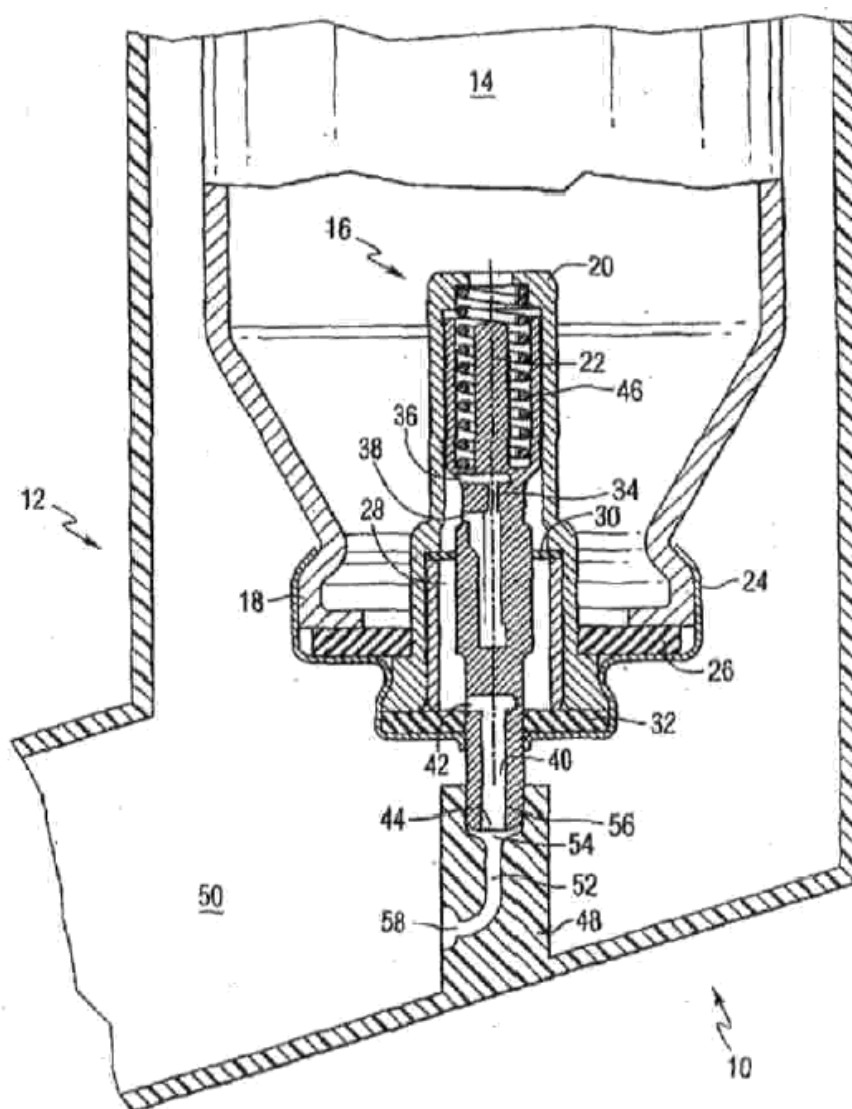


Fig. 4

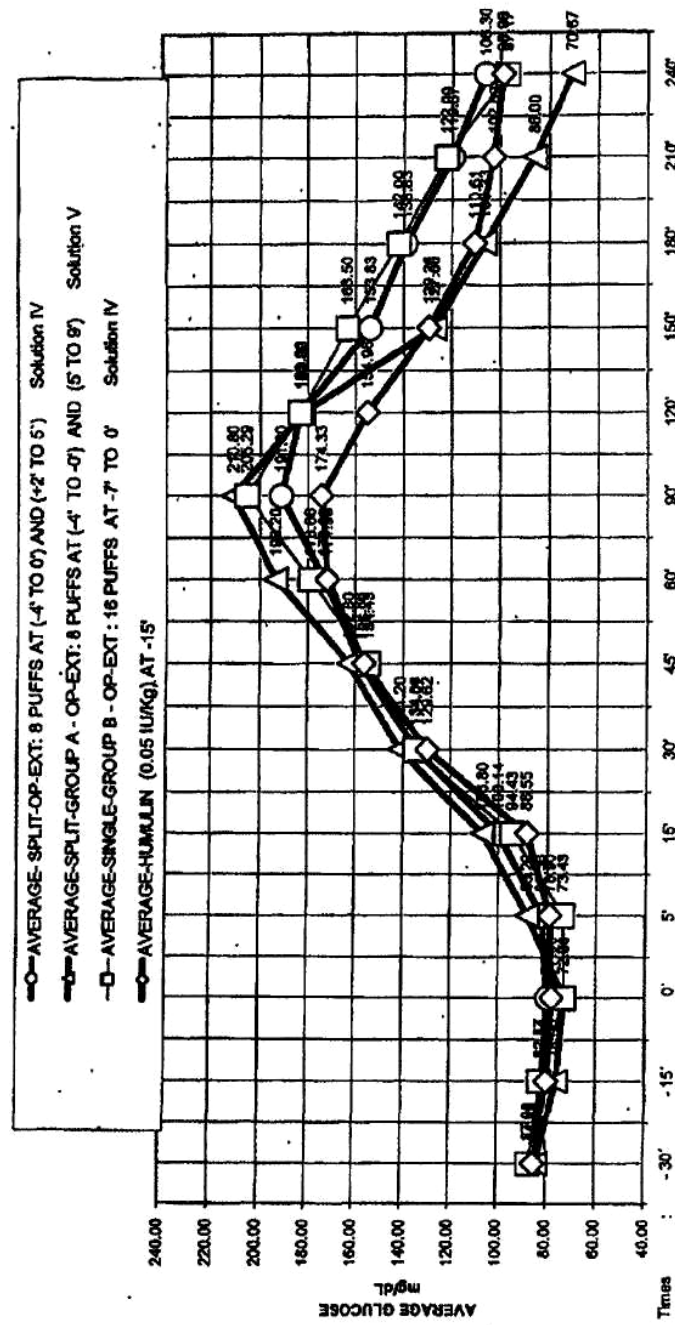


Fig. 5

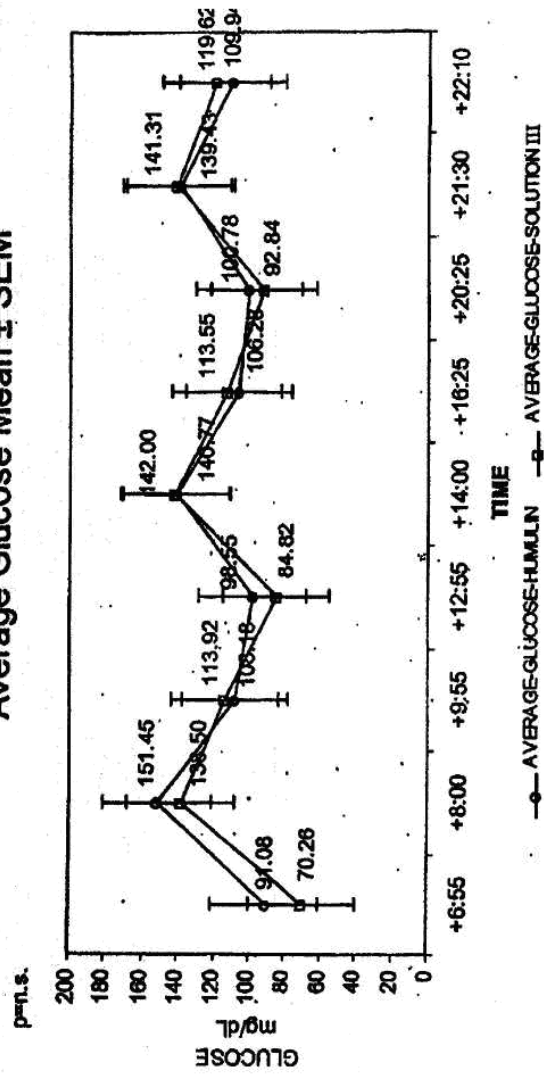
Average Glucose Mean \pm SEM

Fig. 6

Glucodynamics of Solution XIV at Single vs. Split Dose vs. Humulin Injected Insulin

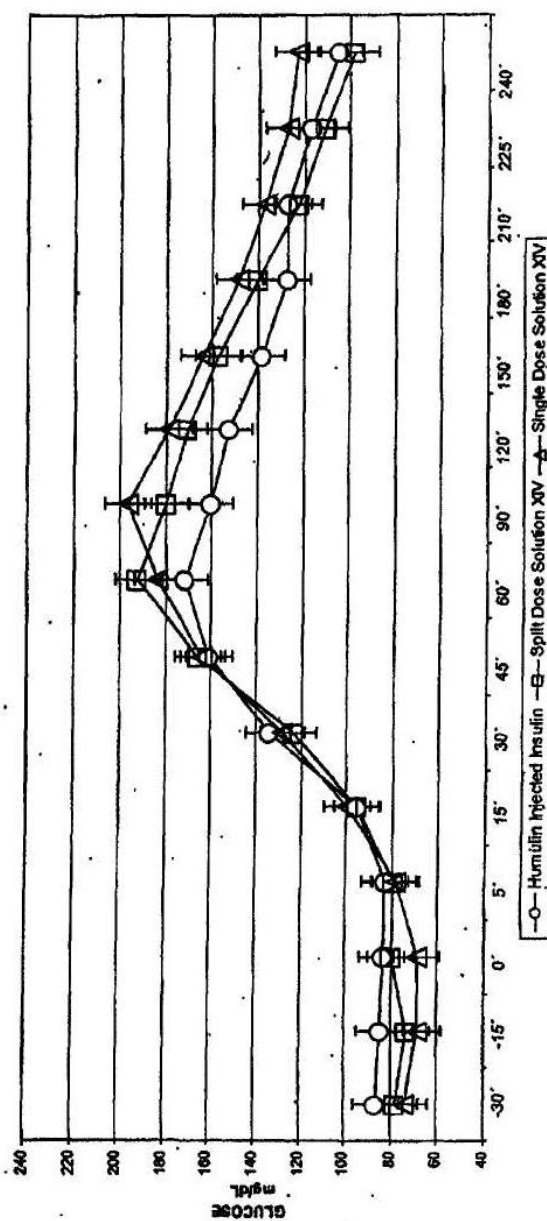


Fig. 7