



FI 000107697B



SUOMI - FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 107697 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

28.09.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 9/16, 9/50, 9/52

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

920661

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

14.02.1992

(24) Alkuperä - Löpdag

12.06.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

14.02.1992

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP91/01097

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

14.06.1990 FR 9007417 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Aplicaciones Farmaceuticas, S.A. de C.V., Heriberto Frias, 1035, Colonia del Valle Delegacion Benito Juarez, 03100 Mexico D.F., MEKSIKO, (MX)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Uribe, Juan Angeles, Cureno, 191, Valle de Aragon, 57100 Mexico, MEKSIKO, (MX)
2 •Josue, Garza Flores, Tulipanes 33, Las Margaritas, 54050 Mexico, MEKSIKO, (MX)

(74) Asiamies - Ombud: Papula Oy
Fredrikinkatu 61 A, 6.krs, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä kiinteiden, ei-huokoisten mikropallosten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av fasta, ej-porösa mikrosfärer

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee parenteraalisesti injektoitavaa, hitaasti vapautuvaa koostumusta, joka koostuu kiinteistä, koon mukaan luokitelluista mikropalloista (5-300µm), jotka sisältävät farmaseuttisesti aktiivista ainetta (kuten morfiini) järjestettynä ko. pallomaiseen rakenteeseen, joka on muodostuettu yhdestä tai useammasta farmaseuttisesti inaktiivisesta kantaja-aineesta (kuten kolesteroli), jota esiintyy luonnostaan vastaanottaja-organismissa ollen farmakodynaamisesti inaktiivinen valmisteessa annettuna annoksena. Kantaja-aineen sulamispiste on yli 60°C ja se on stabiili kiinteässä tilassa vastaanottajan fysiologisessa väliaineessa. Valmiste voi hidastaa ja pidentää liian nopeasti fysiologisiin väliaineisiin liukenevien (vaikuttaen

keskushermosto- tai autonomiseen hermostojärjestelmään vasodilaattoreina, anti-histamiineina, hormoneina, ehkäisyvalmisteina jne.) aktiivisten aineiden vaikutusta.

Uppfinningen avser en parenteralt injicerbar, långsamt frigörande sammansättning, vilken består av fasta, enligt storleksordning klassificerade mikrosfärer (5 - 300 μm), vilka innehåller farmaceutiskt aktiva substanser (såsom t.ex. morfin) anordnade i ifrågavarande sfäriska struktur, vilken har formats av en eller flera farmaceutiskt inaktiva bärarsubstanser (såsom t.ex. kolesterol), vilka är naturligt förekommande i mottagarorganismen och farmakodynamiskt inaktiva i den givna dosen av preparatet. Bärarsubstansens smältpunkt är högre än 60°C och den är stabil i fast tillstånd i mottagarens fysiologiska medium. Preparatet kan göra långsammare och förlänga den aktiva substansens verkan, vilken löser sig (inverkar på det centrala eller autonoma nervsystemet såsom vasodilatorer, antihistaminer, hormoner, preventivmedel osv.) alltför snabbt i fysiologiska medier.

MENETELMÄ KIINTEIDEN, EI-HUOKOISTEN MIKROPALLOSTEN VALMISTAMISEKSI

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää valmistaa kiinteitä ja ei-huukoisia mikropalloja, joiden halkaisija on 5 - 300 µm ja jotka sisältävät ainakin yhtä farmaseuttisesti aktiivista ainetta, joka soveltuu annettavaksi parenteraalisena injektiona nisäkkäälle, ko. pallomaisessa rakenteessa, joka on muodostettu ainakin yhdestä farmaseuttisesti inaktiivisesta kantaja-aineesta.

Biologisesti aktiivisia aineita, jotka liukevat heikosti fysiologiseen väliaineeseen, on aikaisemmin käytetty partikkelisuspension muodossa ja annettu intramuskulaarisena injektiona hitaan liukenemisen ja siten pidentyneen vaikutuksen aikaansaamiseksi ihmis- tai eläinorganismissa. Noretisteronia ja mestranolia on esimerkiksi kokeiltu kidejauheen vesisuspension muodossa intramuskulaarisesti injektoitavan ehkäisyvalmisteen valmistamiseksi (J. Garza Flores et al., Contraception, toukokuu 1988, Vol. 35, no 5, 471-481).

Luultavasti partikkelikoon vaihteluista ja partikkelimuodon epäsäännöllisyyksistä johtuen näillä aikaisemmin tunnetuilla koostumuksilla on tavallisesti useita epäkohtia:

- Aktiivisten aineiden vapautumista kuvaavassa kuvajassa on terävä huippu heti injektion jälkeen ja sitten kuvaaja laskee, jolloin riittävän, kestävän vaikutuksen aikaansaamiseen tarvittavaa kokonaisannosta on lisättävä.
- Suspensiossa esiintyy ajoittain kasaumia ja kuoretumista.
- Halkaisijaltaan suurien hypodermisten neulojen käyttö on välttämätöntä ruiskuneulan tukkeutumismahdollisuuden välttämiseksi.

Tiettyjen aineiden tapauksessa aktiivisen partikkelin suora kontakti (hyvin suuri paikallinen

pitoisuus) ympäröivän elävän kudoksen kanssa voi aiheuttaa inflammatorisia reaktioita tai vaurioita. Aineita, jotka liukenevat helposti fysiologiseen väliaineeseen, ei voida antaa tässä muodossa haluttaessa "viivästynyttä vaikutusta". Tunnettu menetelmä tällaisten aineiden liukoisuuden hidastamiseksi on niiden päällystäminen tai mikrokapselointi.

Patenttijulkaisu EP 257 368 (American Cyanamid Co) kuvaa koostumusta parenteraalista käyttöä varten, joka koostuu luonnon tai synteettistä alkuperää olevien, matalan sulamispisteen omaavien (40° - n. 60°) rasvojen ja/tai vahojen mikropallosista, joihin on sisällytetty polypeptidipartikkeleita esim. kasvuhormoneja. Injektoitaessa tällaisia koostumuksia karjaan kasvuhormonin liukeneminen viivästyy vaha- tai rasvapäällysteen ansiosta, jolloin lääkeaine pysyy kauemmin eläinorganismissa aikaansaaden kasvun tai maidon tuoton lisääntymistä. Nämä mikropalloset pyrkivät pehmentymään ja muuttamaan muotoaan, liimautumaan tai sulautumaan yhteen, kun vallitseva lämpötila on korkea kuten trooppisten maiden tapauksessa (40 - 60°), mistä voi aiheutua käsittely- ja varastointiongelmia.

Koska aktiivisen polypeptidin osuus partikkelissa on käytännössä rajoittunut 30 - 40 %:iin, näiden partikkeleiden injektoinnin yhtenä epäkohtana on, että organismi saa tälle vierasta kantaja-ainetta (mehiläisvaha, rasvaa, joka on peräisin kasvista tai mineraalista tai on synteettistä) määränä, joka on ainakin 1.5 - 3 kertaluokkaa aktiivisesta aineesta. Aikaisemmin on käytetty myös muita päällystys- tai mikrokapselointimenetelmiä, joita on kuvattu esim. teoksessa, Encyclopedia of Chemical Technology, 3. painos, vol 15, ss 470-493 (1981), John Wiley and Sons. Näin saatut mikrokapselit sisältävät kooltaan vaihtelevia "keskuspartikkeleita" tai ei lainkaan keskuspartikkeleita.

Patenttijulkaisu EP 210 875 (Teragenix Corp.)
kuvaa radioaktiivisesti varattujen mikrolasihelmien
injektointia kehoon esim. maksaan syöpäkasvaimen pai-
kallisesti hoitamiseksi. Helmien poistumattomuus hoi-
5 don jälkeen on hyväksyttävissä vain vakavissa tapauk-
sissa. Kantaja-aineen eliminoituminen elimistössä pit-
kin metabolisia reittejä voi olla vaikeaa; tällainen
aine sopii oraalisesti annettavaksi ihmisen lääkkeeksi
(eliminoituminen tapahtuu ruuansulatuskanavan kautta)
10 ja siten se sopii huomattavasti paremmin parenteraalisena injektio-
na annettavaksi ihmisen lääkkeeksi.

Steroidihormoneja on edelleen käytetty
ihonalaisten implanttien muodossa ehkäisy- ja hoitotarkoituk-
siin. Tällaiset, pituudeltaan 0.5 - 2 cm implantit
15 voidaan valmistaa sulattamalla ja muotoilemalla sulas-
sa tilassa olevaa hormonia yksin tai seostettuna li-
poidikantajaan. Näitä valmistusmenetelmiä on kuvattu
esim. julkaisussa WO-88/07816 (Endocon) tai patentti-
julkaisussa US 4 244 949 (Gupta). Implanttien vaiku-
20 tuksen kesto voi olla yksi vuosi; sitä vastoin tämä
järjestelmä ei sovi tapauksiin, joissa haluttu vaiku-
tuksen kesto on vain muutamia viikkoja. Mainittu jär-
jestelmä on, tarpeen mukaan, asetettava paikoilleen
kirurgisella avaamisella tai troakaarilla ja poistet-
25 tava poistoleikkauksella.

Tarkoituksena on tuoda esiin hitaasti vapau-
tuvina valmisteita annettavaksi parenteraalisena injek-
tiona neulan kautta ihmiselle tai muulle nisäkkäälle
siten, että farmaseuttisesti aktiivisten aineiden
30 kontrolloitu vapautuminen on mahdollista ja että väl-
tytään aikaisemmin tunnetuilla partikkeli- tai mikro-
kapselisuspensioilla esiintyviltä epäkohdilta.

Keksintö toteutetaan menetelmällä, jossa mai-
nitut aineet saatetaan kiinteiden, ei-huokoisten mik-
35 ropallosten muotoon, joiden halkaisija on 5 - 300 mik-
ronia ja jotka sisältävät ainakin yhtä farmaseuttises-
ti aktiivista ainetta järjestettynä ko. pallomaiseen

rakenteeseen, joka on muodostettu ainakin yhdestä farmakologisesti inaktiivisesta kantaja-aineesta, jota esiintyy luonnostaan mainitun nisäkkään elimistössä ja joka pysyy stabiilina kiinteässä tilassa ainakin 60°C

5 lämpötilaan saakka ja nisäkkään fysiologisessa väliaineessa, kantaja-aineen liukenemiskinetiikan ollessa hitaampi vastaanottajanisäkäsorganismissa kuin aktiivisen aineen vapautumiskinetiikka samassa organismissa seuraavasti: a) dispergoidaan aktiivinen aine kantaja-

10 aineeseen ja sulatetaan kantaja-aine inertissä atmosfäärissä, b) suihkutetaan sula materiaali pisarapilvenä paineen alaisena inertissä atmosfäärissä, c) jäähdytetään kylmällä inertillä atmosfäärillä ja d) erotetaan partikkelikoon mukaan fraktioiksi. Näitä

15 mikropallosia käytetään parenteraaliseen injektioantoon tarkoitettujen valmisteiden valmistuksessa.

Stabiili kiinteässä tilassa 60°C lämpötilaan saakka -määritelmällä tarkoitetaan, että mikropalloset ovat tällöin sulamattomia ja ne ovat lisäksi pehmentymättömiä ja yhteenliimaantumattomia.

20

Stabiili kiinteässä tilassa -määritelmällä ei tarkoiteta tässä yhteydessä ehdotonta stabiiliutta, jota tavataan esim. lasimikropallosilla, vaan riittävää stabiiliutta siten, että stabiiliusajan kesto

25 (pallosten häviäminen tapahtuu yksinkertaisella hitaalla liukenemisella tai metabolisella kemiallisella toiminnoilla) ei ole lyhyempi kuin lääkeaineen haluttu vaikutuksen kesto: toisin sanoen, kantaja-aineen liukenemiskinetiikka vastaanottajanisäkkään elimistössä

30 pitää olla hitaampi kuin aktiivisen aineen vapautumiskinetiikka samassa organismissa.

Mikäli suihkutetus/jäähdytysmenetelmää käytetään mikropallosten valmistuksessa, kantaja-aineen pitää olla kemiallisesti stabiili sen sulamispisteen

35 lämpötilassa ja sulassa tilassa ainakin yhdellä, menetelmälle tarkoituksenmukaisella lämpötila-alueella.

Mikropallosten liukenemisnopeus annetussa liuotinväliaineessa on palloksen säteen funktio (huomioitaessa palloksen tilavuuden, pinnan alan ja säteen väliset yhteydet). Esillä olevan keksinnön mukaisesti
5 kiinteiden, ei-huokoisten pallosten käyttö mahdollistaa tarkkojen tietojen saamisen massapinta-alan suhteesta partikkeleihin ja siten pallosten koon, so. säteen tai säteiden jakauman, valinnan avulla annetun aktiivisen aineosan tai annettujen aktiivisten aineosien vapautumisnopeuden kontrolliparametrin säätel-

10 misen.

Aktiivisten aineosien liukenemisnopeus riippuu myös mikropallosten rakenteesta ja erityisesti liuottimen pääsemisestä sen sisäosaan. Inaktiivinen
15 aine, joka esimerkiksi omaksuu turvonneen geelin rakenteen fysiologisessa väliaineessa (esim. kollageenifraktio), aikaansaa vain vähäisen viiveen aktiivisen aineen vapautumisessa, kun taas aine, jolla on tiivis hydrofobinen rakenne, aikaansaa maksimiviivevaikutuk-

20 sen. Edelleen keksinnön mukaisesti mikropalloset määrittelevän ja muodostavan molekyylin valinnalla mahdollistetaan aktiivisten aineosien viivästyneen vapautumisen aikaansaaminen viiveen vaihdellessa muutamasta tunnista useisiin viikkoihin.

25 Mikäli farmaseuttisesti aktiivinen aine on kiinteän liuoksen muodossa (esim. eutektinen) kantaja-aineessa tai mikropallosten halkaisijan (10 - 300 μm) suhteen pienten dispergoitujen partikkeleiden oleellisesti homogeenisen suspension muodossa, sen liukeneminen on hidastunut riippuen pitoisuuksista.

30

Mikäli aktiivinen aine on suurempien partikkeleiden muodossa, jotka on päällystetty hydrofobisesta aineesta koostuvalla ulkokerroksella, liukenemisen alkaminen on viivästynyt. Valmistukseen liittyvistä
35 teknisistä syistä johtuen päällystettyjen partikkeleiden koko on rajoittunut suhteessa mikropallosten halkaisijaan: suihkutetus/jäähdytysmenetelmässä partikkeli-

koko on edullista rajoittaa 1/10 mikropallosten koosta.

Näiden erilaisten parametrien sovittamisesta johtuen on keksinnön mukaisesti mahdollista kontrolloida tarkasti aktiivisten aineosien vapautumista. Tällaisella tarkalla kontrolloinnilla, jolla vältetään yliannokset tai tarve kompensoida liian alhaisia annoksia, on mahdollista vähentää biologisesti aktiivisen aineen tai aineiden annettavaksi määritettyä kokonaismäärää vaadittavaan minimimäärään halutun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi ja siten ei-toivottujen sivuvaikutusmahdollisuuksien vähentämiseksi potilaalla.

Injektoitava annos, joka on suuruudeltaan 200 mg mikropallosia per ampulli sisältäen 50 mg aktiivista aineosaa, voidaan katsoa kohtuulliseksi.

Yhdistelmä voi sisältää muita lisäaineita, jotka eivät ole suoranaisesti aktiivisia vastaanottaja-organismeissa, ainakaan tarkoitettussa käyttösovellutuksessa, tai jotka muodostavat perustan pallomaiselle rakenteelle. Yhdistelmä voi sisältää erilaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä apuaineita aineiden tai koko rakenteen stabiiliuden tai kemiallisen yhtenäisyyden parantamiseksi: pinta-aktiivisia aineita, antioksidantteja, antimikrobiaineita, puskuria tai vastavaa. Voi olla erityisen hyödyllistä alentaa sulamispistettä tai inhiboida hajoamisreaktiota mikropallosten valmistusprosessin yhteydessä (esim. sulatus/jäähdytys).

Verrattaessa aikaisemmin tunnettuihin, puh-
taiden, muodoltaan epäsäännöllisten partikkeleiden muodossa olevien, aktiivisten aineosien suspensioihin, esillä olevan keksinnön mukaisten mikropallosten etuna on, että niillä on vähemmän pyrkimystä liimautua yhteen ja ne läpäisevät juoksevamasti hypodermisen neulan. Toisaalta keksinnön mukaisia mikropallosia voidaan erotella, fraktioida ja luokitella tarkemmin ja

helpommin koon mukaan kuin muodoltaan epäsäännöllisiä partikkeleita.

Esillä olevan keksinnön mukainen annosmuoto voi olla mikropallosista koostuvan jauheen muodossa, joka on saatettu lääkepulloihin/ampulleihin suspension valmistamista varten, tai valmiiksi valmistetun suspension muodossa, joka on pakattu injektoitaviin ampulleihin tai suoraan ruiskuihin sellaisenaan annettavaksi ihmis- tai eläinlääketieteellisiin tarkoituksiin. Suspensioväliaineena voidaan käyttää vettä, suolaliuosta tai öljyä, ja se voi sisältää puskureita, pinta-aktiivisia aineita, säilöntäaineita jne., joita farmasian ammattilaiset käyttävät yleisesti injektointien aineiden tai muiden aineiden tai yhdistelmien valmistamiseksi, ja jotka eivät vaikuta aineiden fysiikkaaliseen tai kemialliseen yhtenäisyyteen suspensiossa ja ovat sopivia vastaanottajaorganismille. Mikäli halutaan välttää aktiivisen aineosatason äkillinen alkunousu vastaanottajaorganismin elimistössä, käyttövalmiiden suspensioiden tapauksessa on edullista käyttää nestemäisiä kantajia, joihin aktiiviset aineosat ovat käytännöllisesti katsoen liukenemattomia. Aktiivisten aineiden tapauksessa, jotka liukenevat osaksi haaleaan kantajaan, mutta ovat tähän liukenemattomia alhaisessa lämpötilassa, on edullisempaa farmakologiselta kannalta tarkasteltaessa välttää saostumien muodostumista (ns. "kakunmuodostus"-vaikutus) valmistamalla valmiitteet erillisen mikropallosista koostuvan jauheen ja injektointihetkellä seostettavan nestekantajan muotoon.

Eläinlääketieteellisissä sovellutuksissa, joissa halutun vaikutuksen kesto voi olla hyvin pitkä (esim. täysikasvuisen naaraspuolisen eläimen imetysaika), voidaan käyttää suuruudeltaan muutaman sadan mikronin halkaisijoita. Mikäli halutaan rajoittaa injektioruiskun neulan halkaisijaa potilaan mukavuutta ajatellen, voidaan mikropallosten halkaisija rajoittaa

300 mikroniin ja edullisemmin 100 mikroniin. Sitä vastoin hyvin lyhyitä vaikutuksen kestoja varten (esim. sirkadiaanit) mikropallosten halkaisija voidaan rajoittaa 5 mikroniin.

- 5 Useimmissa ihmislääketieteen sovellutuksissa (aktiivisen aineosan vaikutuskesto sirkadiaani-kierron ja kuukautiskierron välillä) on edullista käyttää mikropallosia, joiden halkaisija on 5 - 100 mikronia riippuen aktiivisten aineiden/kantaja-aineiden yhdistelmistä.

- 10 Mikropallosten erottelu niiden halkaisijan mukaan voidaan suorittaa valmistusvaiheen aikana käyttäen tunnettuja menetelmiä: erottelu suoritetaan esim. syklonierottelijoiden avulla, seulomalla käyttäen il-
 15 maimua tai seulomalla vesiliuoksessa. Käytännössä riittää, että yli 70 % mikropallosista on halkaisijaltaan 70 - 130 % spesifioidusta halkaisijasta. Ideaalinen liukenemiskuvaaja, joka on määritetty ehdotetulla käyttösovellutuksella, voidaan tarvittaessa muodostaa
 20 sekoittamalla halkaisijaltaan erilaisia, sopivia eriä keskenään. Partikkelit, jotka eivät täytä vaatimuksia, voidaan lisäksi uudelleenkierrättää.

- Menetelmät mikropallosten muodossa olevien kiinteiden tuotteiden valmistamiseksi mekaanista hankaus-
 25 kausta käyttäen ovat tunnettuja. Toisissa menetelmissä käytetään sekoitusta muodostamaan esim. nestekantajaan, johon tuote on sekoittumaton, mikropisarasuspensio sulatetusta tuotteesta ja sitten suoritetaan tuotteen jähmettäminen. Esillä olevan keksinnön mu-
 30 kaisten mikropallosten saamiseksi oli edullista kehittää menetelmä, jossa suihkutetaan paineen alaisena ja/tai kuumaa kaasua käyttäen (valinnaisesti värähtelyä käyttäen) pallosten muodostukseen tarkoitettua sulatettua ainetta, jossa farmakologisesti aktiiviset
 35 aineet ovat joko liuonneessa tai partikkeleiden muodossa, jotka ovat $< 5 \mu\text{m}$, ja sitten jäädytetään nopeasti näin saatu pilvi. Suihkutus-jäädytysmenetelmällä

on kuitenkin vaikeaa valmistaa halkaisijaltaan alle 2 μm mikropalloja, jotka sisältävät kiinteitä päällystettyjä partikkeleita.

Esillä olevan keksinnön mukaiset farmakodynaamisesti inaktiiviset aineet, joiden sulamislämpötila on suurempi kuin n. 70°C ja jotka ovat tai voidaan saattaa lämpöstabiiliksi niiden sulamispisteen yläpuolella siten, että ne voivat läpikäydä valmistusprosessin, mahdollistavat stabiilien mikropallosten (ei pehmenemistä tai yhteenliimautumista) aikaansaamisen alhaisissa tai keskimääräisissä vallitsevissa lämpötiloissa.

Koska suspension aktiivinen aine kestää korkeita lämpötiloja ilman hajoamista tai sulamista/erottumista, mikropallosten rakenteen muodostamiseen on kuitenkin edullista valita kantaja-aine, jonka sulamislämpötila on yli 90°C , jotta vältettäisiin mikropallosten modifioitumismahdollisuus lämpötilan kohotessa äkillisesti voimakkaasti (kuljetus, varastointi).

Edullisista kantaja-aineista voidaan mainita mikropallosten rakenteen muodostavina, inaktiivisina aineina:

1. Koprosteroli, jonka sulamispiste on 101°C , on saatu steroidien metaboloitutuotteena ja osallistuu steroidien ja sappihappojen muodostukseen.

2. Glykokoolihappo, jonka sulamispiste on 130°C ja joka kuuluu sappisuoloihin.

3. Kolesterolili, jonka sulamispiste on $148 - 149^{\circ}\text{C}$, on nisäkkäiden pääasiallinen steroli ja esiintyy käytännössä kaikissa ihmisorganismin kudoksissa, sekä sen esterit.

Voi kuulostaa yllättävältä injektoida kolesterolipartikkelisuspensioita ihmiseen huomioitaessa tämän aineen osuus useissa sydän-verisuonitaudeissa. Mutta verrattaessa fysiologisessa väliaineessa luonnostaan esiintyvään, vapaassa tilassa olevaan 8 - 10 g

määrään, 50 - 200 mg injektio on pieni määrä. Lisäksi tämän aineen suhteellisen hitaan metaboloitumisen ansiosta sitä voidaan pitää farmakodynaamisesti inaktiivisena näillä injektointiannoksilla. Sen fysikaaliset ominaisuudet ovat toisaalta erinomaiset kantaja-aineeksi esillä olevan keksinnön mukaisessa rakenteessa.

Farmakologisesti aktiivisia aineita, jotka soveltuvat erityisen hyvin tähän annosjärjestelmään, ovat sellaiset, jotka 1/ liukenevat (tai reagoivat) biologiseen nesteeseen, 2/ vaikka pyrkivätkin hajoamaan hyvin korkeissa lämpötiloissa, jotka ovat lähellä niiden sulamispistettä tai sitä korkeampia, pysyvät fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiileina inaktiivisen rakenneaineen sulamispisteessä.

Esimerkkinä mainittakoon metoklopramidi, joka on vapaasti veteen liukeneva, antiemeettinen lääkeaine.

Toisena esimerkkinä mainittakoon morfiiniemäs, joka on narkoottinen analgeettinen lääkeaine, jonka sulamispiste on 254 - 256°C muuttuen fysikaalisesti ja kemiallisesti epästabiiliksi lähestyessä 200°C:ta. Morfiini (partikkelit n. 1 - 5 µm tai pienempiä) voidaan dispergoida nestemäiseen kolesteroliin (sp. = 148°C) sen hajoamatta. Saatu seos suihkutetaan ja jäähdytetään mikropallosiksi. Tässä muodossa morfiini voidaan antaa esim. päivittäisenä injektiona sairaalaympäristössä, jolloin voidaan käyttää 50 mg morfiinia sisällytettynä 200 mg mikropallosiin/ampuliiin (johtuen yksilöllisestä reagoimisesta morfiinille annos voi vaihdella huomattavasti); avohoito-potilaale on edullista sovittaa anto-muoto (annos ja pallosten rakenne) siten, että injektio annetaan 2 - 3 päivän tai viikon välein.

Aktiivisista aineista, jotka ovat liian liukoisia fysiologiseen väliaineeseen annettavaksi vapaassa muodossa viivästynyttä vaikutustarkoitusta var-

ten ja ovat riittävän stabiileja korkeissa lämpötiloissa lisättäväksi kolesteroliin, voidaan mainita seuraavat:

- a) aineet, jotka vaikuttavat keskushermostojärjestelmään (rauhottavat lääkkeet kuten LORATSEPAA-MI, HALOPERIDOLI, antiparkinsonlääkkeet kuten BIPERIDEENI, TRIHEKSYYLIFENIDYYLI HCL, kouristuslääkkeet kuten KLONATSEPAAMI, nukutusaineet kuten MORFIINIEMÄS).
 - b) aineet, jotka vaikuttavat neurovegetatiiviseen järjestelmään (antiemeettiset aineet kuten METOKLOPRAMIDI, ASEPROMATSIINIMALEAATTI, gastrokineettiset lääkkeet kuten DOMPERIDONA).
 - c) perifeeraaliset vasodilaattorit (verisuonten laajentajat) kuten VINKAMIINI, NYLIDRIINI HCL, FLUNARITSIINI, PITSOTIFEENI, DIHYDROERGOTAMIINI, tai bronkiittiset lääkkeet kuten BROMOHYDRAATTI, FENOTEROLLI, TOLBUTEROLI, KLENBUTEROLI ja SALBUTAMOLI.
 - d) antihistamiinit (ASTEMITSOLI, KLOORIFENAMIINIMALEAATTI ja ATSATADIINI)
 - e) H_2 -reseptoriantagonistit, FAMOTIDIINI.
 - f) Useat steroidit (DEKSAMETASONI, BETAMETASONI) ovat myös käyttökelpoisia.
- Useiden, jopa huonosti tai hitaasti veteen liukenevien analgeettien kuten indometasiinin tai naprokseenin liukenemista voidaan vielä hidastaa ja viivyttää sisällyttämällä näitä aineita kolesterolirakenteeseen (tällä mahdollistetaan injektiovälien pidentäminen, koska yksikköannosta voidaan lisätä).
- Esillä olevaa keksintöä selostetaan yksityiskohtaisemmin seuraavien esimerkkien ja kuvien avulla, rajoittumatta kuitenkaan näihin, joissa
- kuva 1 esittää kaaviokuvaa kolesterolimikropallosten eräästä keksinnön mukaisesta valmistusmenetelmästä,
- kuva 2 esittää mikrovalokuvaa (elektronimikroskooppi) eräistä kolesterolimikropalloista,

- kuva 3 esittää partikkelikokojakautta eräästä kolesterolimikropallofraktiosta (keskimääräinen halkaisija 15 μm),
- kuva 4 esittää partikkelikokojakautta eräästä kolesterolimikropallofraktiosta (keskimääräinen halkaisija 25 μm),
- kuva 5 esittää erästä koejärjestelyä mikropallosten liukenemisnopeuden määrittämiseksi,
- kuvat 6 ja 7 esittävät 17- β -estradiolimikropallosten liukenemisprofiilia (kuva 6) käytettäessä kolesterolia kantajana verrattuna 17- β -estradiolikiteiden liukenemisprofiiliin (kuva 7),
- kuvat 8 ja 9 esittävät diatsepaamimikropallosten, joiden kantajana käytetään kolesterolia, liukenemisprofiilia (kuva 8) verrattuna diatsepaamikiteiden liukenemisprofiiliin (kuva 9),
- kuva 10 esittää diatsepaamin plasmatasoja, jotka on saatu kaniineilta injektoidessa liuosta (kuvaaja 0), kidesuspensiota (kuvaaja 1) ja diatsepaami/kolesteroli-mikropallosia (kuvaaja 2),
- kuvat 11, 12 ja 13 esittävät 17- β -estradiolin plasmatasoja, jotka on saatu kaniineilta injektoidessa liuosta (kuvaaja 0), mikronoitua estradioli/kolesteroli-ateriaaliseen (kuvaaja 1) ja estradioli/kolesteroli-mikropallosia (kuvaaja 2).

Esimerkki 1: Kolesterolimikropallosten valmistus

- Viitaten kuvaan 1 esikuumennettua tyyppiä syötetään paineen alaisena syöttöputkea A₁ pitkin suihkutuslaitteeseen, ja se edetessään kulkeutuu säädettävän kuumennusalueen B läpi, jossa sen lämpötila kohoaa 160 - 190°C:een, ennen kuin se saapuu suihkuttimeen D. Suihkutin D on putken välityksellä yhteydessä kuumentuun kammioon C, jossa kolesterolia säilytetään sulatetussa tilassa (sp. = 148°C) ja typpipaineen alaisena (sisääntulo A₂). Typpivirta kuljettaa kolesterolia sekoittuen siihen kolesterolin suihkuttami-

seksi suihkuttimen D ulostulosuuttimen kautta pilveksi
 .suihkutus/jäähdytyskammioon F. Säiliö E sisältää nes-
 tetyypeä, joka haihtuu ja johtuu useiden putkien kaut-
 ta ultra-kylmänä kaasuna ja suurella nopeudella suih-
 5 kutus/jäähdytyskammioon F, jossa se kohtaa kolestero-
 lipilven. Välittömästi suihkuttimesta suihkuamisen
 jälkeen pisaroita ympäröi jääkylmä kaasuvirta, joka
 kiteyttää ne mikropallosiksi ja estää niitä kosketta-
 masta sivuseinämiä ennen niiden täydellistä jähmetty-
 10 mistä. Lämpötila suihkutuspölyn/jäähdytyskammion ulostulos-
 sa on $-15 - (-50)^{\circ}\text{C}$. Kaikilla tässä kammiossa F val-
 mistetuilla mikropalloilla on täydellinen ympyrämuo-
 to. Kammion F ulostulossa on kaksi sarjaan kytkettyä
 syklonierottajaa G_1 ja G_2 (yleiseltä rakenteeltaan
 15 tunnettuja). Mikropalloset kerätään keräysastioihin H_1
 ja H_2 ; syklonien ulostulossa kaasu johdetaan puhdis-
 tussuodattimeen I, jossa hienoista vakuumia, joka vas-
 taa ensimmäisessä syklonissa vallitsevaa painetta,
 pidetään yllä pumpun avulla. Kuva 2 on mikrovalokuva
 20 (käytetty elektronimikroskooppia) eräästä talteenotet-
 tujen mikropallosten fraktiosta.

Esimerkki 2: Partikkelikokojakauma

Kolesterolimikropalloset, jotka on valmistet-
 25 tu edellä esitetyissä käyttöolosuhteissa, erotetaan
 fraktioiksi. Kuvat 3 ja 4 esittävät partikkelikokoja-
 kaunia fraktioista, jotka ovat keskittyneet 15 m ja
 vast. 25 m ympärille.

30 Esimerkki 3: 17- β -ekstradioli/kolesteroli -mikropal- losten valmistus

Esimerkin 1 mukaista menetelmää sovelletaan
 17- β -ekstradioli/kolesteroliseokselle, jonka painosu-
 de on 1/9. Käyttöolosuhteet:
 35 Sulatus: 149°C , typpiatmosfäärissä.
 Suihkutus: venttiiliä käyttäen ilmanpaineessa 2.5 psi
 (200 g/cm^2).

Jäähdytys: ilmaa käyttäen -20°C :ssa, 4 kg/cm^2 paineen alaisena.

Talteenotto: sykloneita käyttäen.

Valinta: vesiliuoksessa ja seuloen partikkelikoon mukaan.

Esimerkki 4: Diatsepaami/kolesteroli -mikropallosten valmistus

Esimerkin 1 mukaista menetelmää sovelletaan diatsepaami/kolesteroliseokselle, jonka painosuhte on $1/2$. Käyttöolosuhteet:

Sulatus: 138°C , typpiatmosfäärissä.

Suihkutus: venttiiliä käyttäen ilmanpaineessa 1.5 psi (100 g/cm^2).

Jäähdytys: ilmaa käyttäen -20°C :ssa, 4 kg/cm^2 paineen alaisena.

Talteenotto: sykloneita käyttäen.

Valinta: vesiliuoksessa ja seuloen partikkelikoon mukaan.

Esimerkki 5: kofeiini/kolesteroli -mikropallosten valmistus.

Esimerkin 1 mukaista menetelmää sovelletaan kofeiini/kolesteroliseokselle, jonka painosuhte on $1/2$. Käyttöolosuhteet:

Sulatus: 165°C , typpiatmosfäärissä.

Suihkutus: venttiiliä käyttäen ilmanpaineessa 2 psi (140 g/cm^2).

Jäähdytys: ilmaa käyttäen -20°C :ssa, 4 kg/cm^2 paineen alaisena.

Talteenotto: sykloneita käyttäen.

Valinta: vesiliuoksessa ja seuloen partikkelikoon mukaan.

Vertaileva UV- ja IR-spektrofotometrinen analyysi ennen ja jälkeen mikropallosten muodostuksen

On välttämätöntä tarkistaa, että aineelle ei ole sattunut mitään kemiallisia vahinkoja suihkutuspääjähdytys -vaiheen aikana, joka voisi muuttaa aineen terapeuttisia ominaisuuksia. Lähtöaineille (kiteet) ja suihkutuspääjähdytyksestä saaduille mikropalloille suoritetaan vertailu UV- ja IR spektrofotometrisesti. UV-spektrien tulee olla aina päällekkäin asetettavissa ja IR-spektrien tulee vastata aina toisiaan. Mikäli infrapunaspektissä ilmenee eroavuuksia, on tarkistettava HPLC-järjestelyn ja diodiriviteamentien avulla, johtuuko eroavaisuudet polymorfiaailmiöstä. Differentiaalilämpöanalyysiä käytetään sulamispisteiden tarkistamisen lisäksi määrittämään, tapahtuuko endotermisia tai eksotermisia siirtymiä, jotka johtuvat joko rakenteellisista muutoksista tai polymorfista, jotka puolestaan voivat vaikuttaa mikropallosten informaatioon, tai lämmön indusoimista kemiallisista reaktioista.

Ultraviolettispektroskopiassa käytetty laitteisto: Hewlett Packard, malli 8452A, ja fotodiodijärjestely sekä kvartsisolu säteellä 0.1 cm. Liuottimet: etanoli 17-beta-estradiolille ja kolesterolille; 0.1 N HCl diatsepaamille, butyylihioksiinibromidille ja kofeiinille. Saadut tulokset eivät osoita merkkejä muutoksista.

Infrapunaspektrofotometriassa käytetty laitteisto: Nicolet 205 FT-IR. Dispersioväliaine: kaliumbromidi. Kromatografia: HPLC-laite ja fotodiodirivitektori, malli Waters 990, ja Nec powermate 2 -työasema. Saadut tulokset eivät osoita merkkejä muutoksista kolesterolin, 17-beta-estradiolin ja diatsepaamimikropallosten muodostumisen jälkeen. Sitä vastoin ilmenee, että butyylihioksiinibromidin tapauksessa mikroferulointi tuottaa kemiallisia muutoksia.

Terminen analyysi: Shimadzu DSC 50 -kalorimetri ja CR4A-työasema. Differentiaalitermogrammoista ei ilmene 17-beta-estradiolin, diatsepaamin ja kofeiinin hajoamista.

Kuvassa 5 on esitetty koejärjestely in vitro liukenemiskokeille. Näytteen sisältävä infuusioelementti 1 johtaa liuotusväliaineastiaan 2 (sekoituksella varustettu); molempia pidetään vesihauteessa 3. Väliaineen optista tiheyttä rekisteröidään spektrofotometrillä 4 ja väliaine palautetaan astiaan. Nestelukko 5 ja peristalttinen pumppu 6 täydentävät piirin.

Seuraavissa esimerkeissä on verrattu kooltaan verrattavissa olevien kiteiden ja mikropallosten liukenemiskuvaajien alkuvaiheiden toistettavuutta saman tuotteen tapauksessa. Useita (3 - 6) mittauspiirejä (liuotuselementit ja putkistot), jotka sisältävät samat näytteet, tutkitaan rinnakkaisesti samaa peristaattista pumppua käyttäen ja mittaukset suoritetaan samanaikaisesti.

Esimerkki 6: 17-beta-estradioli/kolesteroli(1/9) -mikropallosten liukeneminen:

Käytetään kuvassa 5 esitetyn mukaista laitetta.

Käytetty liuotusväliaine: H₂O HPLC-laatua ja 0.01 % Tween 80:tä.

Näyte: 50 mg.

Partikkelikoko: 50 - 100 mikronia.

Näytteidenottovälit: 0, 3, 6, 9, 12, 24 h.

Spektrofotometrinen aallonpituus: 282 nm.

Mikropallosten liukenemiskuvaajat on esitetty kuvassa 6. Niitä voidaan verrata liukenemiskuvaajiin, jotka on saatu materiaalista, joka koostuu samoista lähtökomponenteista sulatettuna, jäähdytettynä, murskattuna ja mekaanisesti mikronoituna (kuva 7).

Esimerkki 7: Diatsepaami/kolesterolin (1/2) liukeneminen:

Käytetty liuotusväliaine: H₂O HPLC-laatua ja 0.01 % Tween 80:tä.

Näyte: 50 mg.

Partikkelikoko: 50 - 100 mikronia.

Näytteidenottovälit: 0, 1, 2, 4, 8 h.

Spektrofotometrinen aallonpituus: 286 nm.

Mikropallosten liukenemiskuvaajat on esitetty kuvassa 8, kun taas mikronoitujen kiteiden liukenemis-
5 kuvaajat on esitetty kuvassa 9.

Esimerkki 8: Butyylihioksiinibromidi/kolesteroli(1/4)
-mikropallosten liukeneminen:

Käytetään kuvassa 5 esitetyn mukaista laitetta.

10 Käytetty liuotusväliaine: H₂O HPLC-laatua ja 0.01 %
Tween 80:tä.

Näyte: 50 mg.

Partikkelikoko: 50 - 100 mikronia.

Näytteidenottovälit: 0, 1, 2, 4, 8 h.

15 Spektrofotometrinen aallonpituus: 284 nm.

Liukenemiskuvaajat, joita ei ole esitetty
tässä yhteydessä, vastaavat läheisesti edellä esitet-
tyjä kuvaajia.

20 Esimerkki 9: VALMISTEITA

Valmiste 1

	17-beta-estradioli/kolesteroli* -mikro-		
	palloset	25	mg
25	Polyetyleeniglykoli 800	20	mg
	Natriumkarboksimeetyyliselluloosa		1.66 mg
	Polysorbaatti 80	2.0	mg
	Propyyliparabeeni	0.14	mg
	NaCl	1.2	mg
30	H ₂ O cbp	1	ml

* vastaa 2.5 mg 17-beta-estradiolia.

Valmiste 2

35	Diatsepaami/kolesteroli -mikropalloset	33%	33.3	mg
	Polyetyleeniglykoli 4000		3.0	mg
	NaCl		8.5	mg

Bentsyylialkoholi 9.0 mg
 Natriumhydroksidi tai HCl:
 riittävästi pH:n saamiseksi pH 5-6
 H₂O cbp 1 ml

5

* vastaa 10 mg diatsepaamia.

Esimerkki 10: KANIINIEN 17-BETA-ESTRADIOLI/KOLESTERO-
 LIN PLASMATASOJEN TUTKIMINEN

10 Kokeessa verrataan vaikutusta kaniinin plas-
 matasoihin annettaessa parenteraalisesti estradiolia
 öljyliuoksen muodossa (kuva 11) ja estradioli/koleste-
 rolipartikkeleiden vesisuspensiota (kuva 12) sekä val-
 misteen 3 mukaista estradioli/kolesteroli mikropallos-
 15 ten vesisuspensiota.

Estradiolia annetaan 5 mg yhtenä intramusku-
 laarisena annoksena 10 uroskaniinille, jotka ovat New
 Zealand-rotua ja joiden keskimääräinen paino on 3.5
 kg.

20 Näytteidenottoväli on 1, 2, 4 ja 24 h 20 päi-
 vän ajan ja sitten joka 3. päivä 30 päivään saakka.

2 ml näytteet otetaan laskimopunktiolla ja
 sentrifugoidaan ja pidetään 20°C, kunnes ne analysoi-
 daan radioimmunomääritystä käyttäen.

25

Esimerkki 11: DIATSEPAAMIN ÖLJYLIUOKSEN JA MIKROPAL-
 LOSUSPENSION (Valmiste 2) PLASMATASOJEN KEHITYKSEN
 ARVIOINTI

30 Koe-eläimet: New Zealand-rotua olevat kanii-
 nit, joiden ikä on n. 5 kuukautta ja paino keskimäärin
 3.7 kg.

Vertailunäyte on 5 ml verta, joka on otettu
 sydänpunktiona, jonka jälkeen annetaan 2 ml koevalmis-
 tetta intramuskulaarisesti alempaan oikeaan jalkaan.

35

Analytyttiset näytteet otettiin 30 min välein
 2 h ajan ja 60 min välein 6 h saakka. Tietyissä tapa-

uksissa, lääkevalmisteen kineettisistä ominaisuuksista riippuen, otettiin lisänäytteitä.

Myös 2 ml analyttiset näytteet otettiin sydänpunktiona, saatettiin Vacutainer-laitteeseen, joukkoon lisättiin hepariinia sekä seos sentrifugoitiin 3000 rpm 10 min ajan ja plasma erotettiin ja jäädytettiin kyroputkissa -20°C:een, kunnes ne analysoitiin.

10 Kromatografiset olosuhteet:

UV-detektointi 220 nm

10-mikronin Novapack C₁₈ -pylväs

Liikkuva faasi: pH 3.5 fosfaattipuskuri/asetonitriili 59:41 V/V

15 Virtausnopeus: 1.6 ml/min

Sisäinen standardi: ibuprofeeni

Kuvassa 10 on esitetty plasmatasojen kehitys injektioista 30 h ajalta injektioitaessa vastaavasti öljyliuosta (kuvaaja 0), esimerkin 8 valmisteen 2 mukaista mikropallosuspensiota (kuvaaja 2) ja samalla tavoin valmistettua epäsäännöllisten partikkeleiden (ns. "kiteet") suspensiota, joka on saatu seostamalla kolesterolia ja diatsepaamia, sulattamalla seos, uudelleenjäädymällä se ja murskaamalla se pieniksi partikkeleiksi (kuvaaja 1). Mikropallosten tapauksessa voidaan havaita, että vältetään alussa ilmenevä plasmahuippu.

Yhteenvetona, edellä esitetyt tulokset osoittavat, että liukenemistapahtuman alkuvaiheessa farmaseuttisesti aktiiviset aineet omaavat huomattavasti enemmän toistettavia numeerisia arvoja ja huomattavasti tasaisempia profiileja koon mukaan luokiteltujen mikropalloerien muodossa kuin satunnaisen muodon omaavat partikkelit. Tällöin on mahdollista laskea tarkemmin farmaseuttisesti vaikuttava annos. Edelleen, alussa ilmenevän liukenemishuipun poistuminen (tai ainakin sen dramaattinen laskeminen verrattaessa kiteisiin tai

satunnaisiin partikkeleihin) sekä viivästynyt ja kokonaisuudessaan pidentynyt liukenemistapahtuma mahdollistavat suurempien yksikköannosten laskemisen, jotka on tarkoitettu annettavaksi pidemmin aikaväleihin.

5 Edellä esitetyt tulokset osoittavat lisäksi, että tällaista rakennetta voidaan käyttää sekä lääkevalmisteiden valmistukseen, joiden vaikutusaika on suhteellisen lyhyt, so. useasta tunnista muutamaa päivään, (esim. analgeettinen lääke), että lääkeval-

10 misteiden valmistukseen, joiden tarkoitettu vaikutusaika kestää muutamia viikkoja. Jälkimmäisistä voidaan mainita sukupuolihormonien käyttö (kuten progesteroni tai 17- β -estradioli) ehkäisyvalmisteen valmistuksessa, joka on tarkoitettu kuukausittain annettavaksi paren-

15 teraaliseksi injeksioksi, tai synnytyksen jälkeisen ehkäisyvalmisteen valmistuksessa, tai parenteraaliseen injektioantoon tarkoitettun lääkevalmisteen valmistuksessa, joka on tarkoitettu osteoporoosin estämiseksi naisilla, joilla on meneillään vaihdevuodet.

20 Edellä kuvatut valmistusmenetelmät, pallomaiset rakenteet ja saadut valmisteet sekä niiden käyttö parenteraalisina injektioina, eivät luonnollisestikaan rajoitu edellä esimerkkeinä annettuihin aineisiin, vaan keksintö soveltuu kaikille farmaseuttisille aineille,

25 neille, jotka ovat kemiallisesti stabiileja mikronoinnin aikana, ehdolla, että mikropallosten muodostumiseen liittyvät farmaseuttiset modifikaatiot (lyhyt tai pitkä kesto riippuen halkaisijasta, plasmaprofiilien säätely) ovat terapeuttisesti hyödyllisiä tai tarkoituksenmukaisia ja että annettavat annokset eivät ylitä kohtuullista tilavuutta. Riippuen halutusta käyttöso-

30 vellutuksesta antomenetelmänä voi olla hypoderminen injektio, subkutaaninen injektio, intramuskulaarinen injektio, intra-artikulaarinen (nivelensisäinen) injektio tai intrarakidiaaninen (selkärangansisäinen)

35 injektio.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä valmistaa kiinteitä, ei-huukoisia mikropallosia, jotka parantavat injektoitavan, farmaseuttisesti aktiivisen aineen farmakokineettisten ja farmakologisten ominaisuuksien kontrollointia ja jota farmaseuttisesti aktiivista ainetta voidaan antaa parenteraalisena injektiona nisäkkäälle, tunnettu siitä, että kiinteät, ei-huukoiset mikropalloset, joiden halkaisija on 5 - 300 μm ja jotka sisältävät ko. farmaseuttisesti aktiivista ainetta pallomaisessa rakenteessa, joka on muodostettu ainakin yhdestä farmakologisesti inaktiivisesta kantaja-aineesta, jolloin pallomaisen rakenteen muodostava kantaja-aine esiintyy luonnostaan nisäkäsorganismissa ja on stabiili kiinteässä tilassa ainakin 60°C lämpötilaan saakka ja jolloin kantaja-aineen liukenemiskinetiikka nisäkäsorganismissa on hitaampi kuin aktiivisen aineen vapautumiskinetiikka samassa organismissa, valmistetaan seuraavasti:

- a. dispergoidaan aktiivinen aine kantaja-aineeseen ja sulatetaan kantaja-aine inertissä atmosfäärissä,
- b. suihkutetaan sula materiaali pisarapilvenä paineen alaisena inertissä atmosfäärissä,
- c. jäädytetään kylmällä inertillä atmosfäärillä ja
- d. erotetaan partikkelikoon mukaan fraktioiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä tunnettu siitä, että fraktioihin erottelua jatketaan, kunnes yli 70 %:lla mikropallosista on halkaisija, joka on 70 - 130 % spesifioidusta halkaisijasta.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kantaja-aine on koprosteroli, glykokoolihappo, kolesteroli tai kolesteroliesteri.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kantaja-aine on kolesteroli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että farmaseuttisesti aktiivinen

aine on aine, joka vaikuttaa keskushermostojärjestelmään kuten rauhoittava lääke, erityisesti loratsepaami, haloperidoli ja diatsepaami, antiparkinsonlääke, erityisesti biperideeni, triheksyylifenyli-HCL, kouristuslääke, erityisesti klonatsepaami, tai nar-

5 koottinen aine, erityisesti morfiiniemäs ja morfiinijohdannaiset.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että farmaseuttisesti aktiivinen

10 aine on aine, joka vaikuttaa neurovegetatiiviseen järjestelmään, kuten antiemeettinen lääke, erityisesti metoklopramidi, asepromatsiinimaleaatti, tai gastrokiineettinen lääke, erityisesti domperidona.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

15 tunnettu siitä, että farmaseuttisesti aktiivinen aine on perifeeraalinen vasodilaattori, erityisesti vinkamiini, nylidriini, flunaritsiini, pitsotifeeni, dihydroergotamiini tai bronkiittinen lääke, erityisesti bromohydraatti, fenoteroli, tolbuteroli, klenbuteroli tai salbutamoli.

20

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että farmaseuttisesti aktiivinen aine on antihistamiini, erityisesti astemitsoli, kloorifenamiinimaleaatti, atsatadiini tai H₂-reseptorian-

25 tagonisti, erityisesti famotidiini.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että farmaseuttisesti aktiivinen aine on steroidi, erityisesti deksametasoni, betametasoni tai 17-beta-estradioli.

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av en fast, ej porös mikrosfär, vilken förbättrar kontrollen av en injicerbar farmaceutiskt aktiv substans farmakokinetiska och farmakologiska egenskaper och vilken farmaceutiskt aktiva substans kan ges som en parenteral injektion åt ett däggdjur, k ä n n e t e c k n a t därav, att den fasta, ej porösa mikrosfären, vars diameter är 5 - 300 μm , och vilken innehåller ifrågavarande farmaceutiskt aktiva substans anordnad i en sfärisk struktur, vilken är formad av åtminstone en farmakologiskt inaktiv bärarsubstans, varvid bärarsubstansen som bildar den sfäriska strukturen är naturligt förekommande i däggdjursorganismen och är stabil i fast form åtminstone ända upp till en temperatur på 60 °C och varvid bärarsubstansens upplösningskinetik i däggdjursorganismen är långsammare än den aktiva substansens frigörelsekinetik i samma organism, framställs på följande sätt:
- 20 a. det aktiva ämnet dispergeras i bärarsubstansen och bärarsubstansen smälts i en inert atmosfär,
b. det smälta materialet sprutas som ett droppmoln under tryck i den inerta atmosfären,
c. kyls med kall inert atmosfär och
25 d. separeras enligt partikelstorlek i fraktioner.
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att separeringen i fraktioner fortsätts tills över 70 % av mikrosfärerna har en diameter, som är 70 - 130 % av den specificerade diametern
30 tern
3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att bärarsubstansen utgörs av koprosterol, glykocholsyra, kolesterol eller kolesterolester.
- 35 4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att bärarsubstansen utgörs av kolesterol.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att den farmaceutiskt aktiva
substansen urgörs av en substans, vilken verkar på det
centrala nervsystemet, såsom ett lugnande läkemedel,
5 företrädesvis lorazepam, haloperidol och diazepam,
såsom ett antiparkinsonläkemedel, företrädesvis bipe-
riden, trihexylfenidyl-HCl, såsom ett kramphindrande
medel, företrädesvis klonazepam, eller bland en narko-
tiska substans, företrädesvis morfinbas och morfinde-
10 rivat.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att den farmaceutiskt aktiva
substansen utgörs av en substans, som verkar på det
neurovegetativa systemet, såsom ett antiemetiskt läke-
15 medel, företrädesvis metoklopramid, acepromazinmaleat,
eller ett gastrokinetiska läkemedel, företrädesvis
domperidona.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att den farmaceutiskt aktiva
20 substansen utgörs av en perifer vasodilator, före-
trädesvis vinkamin, nylidrin, flunarizin, pizotifen,
dihydroergotamin, eller ett bronkitiskt läkemedel,
företrädesvis bromohydrat, fenoterol, tolbuterol,
klenbuterol eller salbutamol.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att den farmaceutiskt aktiva
substansen utgörs av en antihistamin, företrädesvis
astemizol, klorfenaminmaleat, azatadin, eller ett H₂-
receptorantagonistiskt läkemedel, företrädesvis famo-
25 tidin.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att den farmaceutiskt aktiva
substansen utgörs av en steroid, företrädesvis dexam-
tason, betametason eller 17-betaestradiol.

35

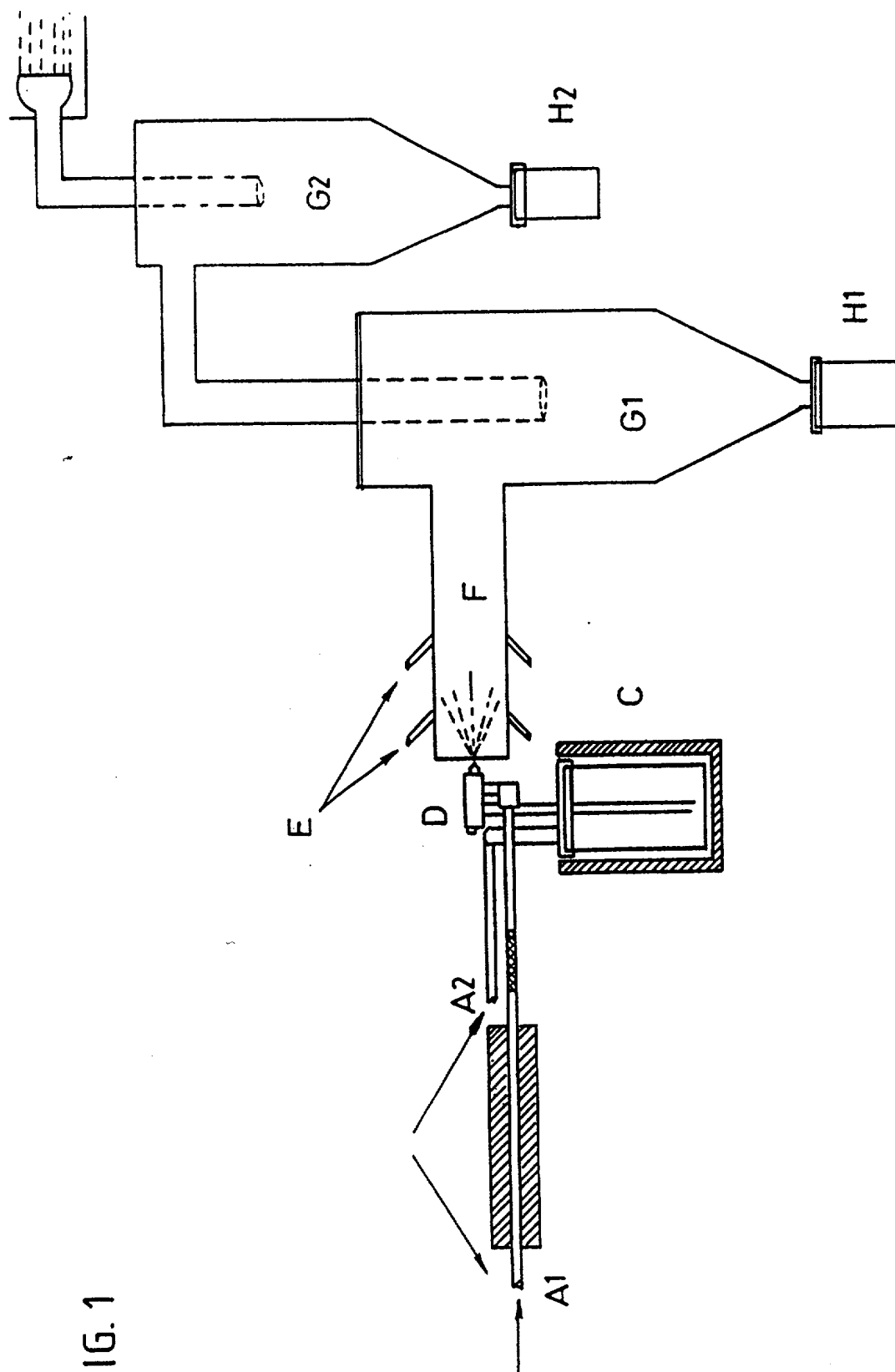


FIG. 1

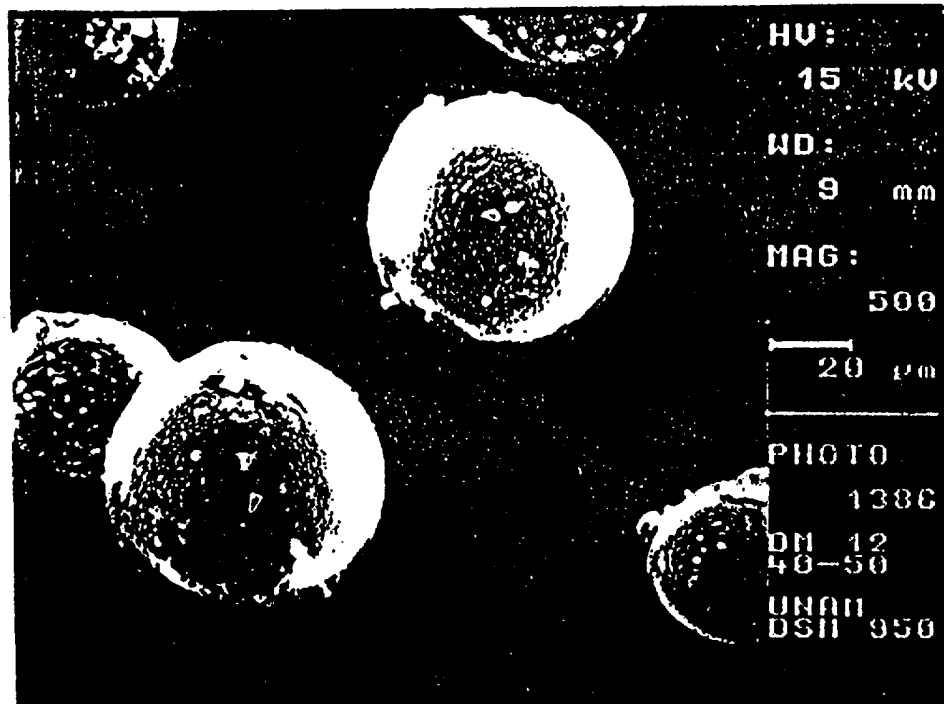


FIG. 2

FIG. 3

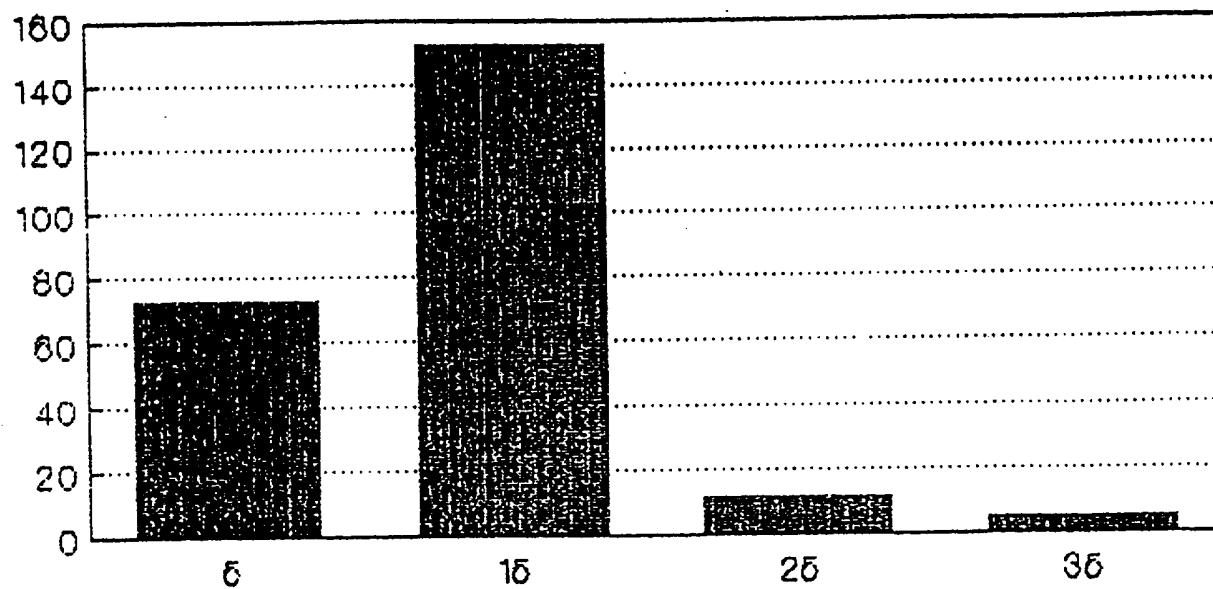


FIG. 4

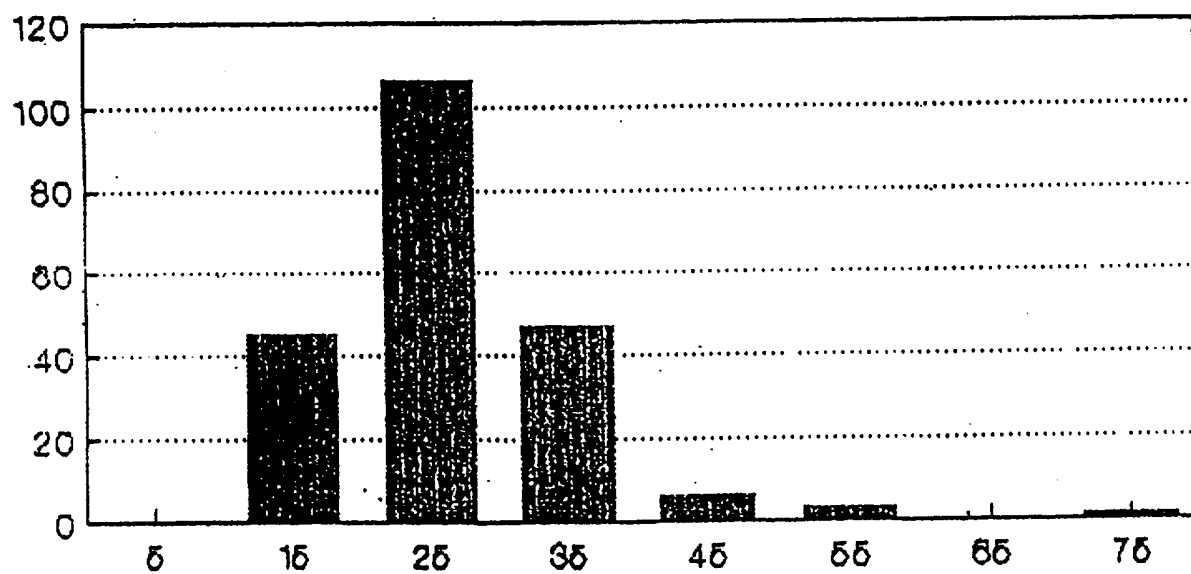


FIG. 5

