

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

301 947

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-2157**
 (22) Přihlášeno: **22.11.1999**
 (30) Právo přednosti: **16.12.1998 US 09/212,986**
 (40) Zveřejněno: **12.09.2001**
 (**Věstník č. 9/2001**)
 (47) Uděleno: **30.06.2010**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.08.2010**
 (**Věstník č. 32/2010**)
 (86) PCT číslo: **PCT/US1999/027705**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/035423**

(56) Relevantní dokumenty:

US 5439688; WO 91/18602; US 5456917.

(73) Majitel patentu:

Aventisub II Inc., Greenville, 19807, DE, US

(72) Původce:

Kohn Rachel S., Springfield, NJ, US

Hanley Stephen J., Lebanon, NJ, US

Comiskey Stephen J., Doylestown, PA, US

(74) Zástupce:

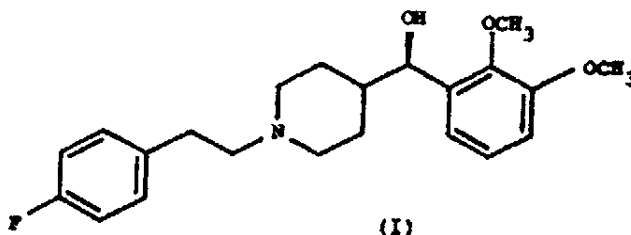
TRAPLOVÁ HAKR KUBÁT Advokátní a patentová
kancelář, Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby farmaceutické kompozice
vykazující aktivitu antagonisty serotoninového
receptoru a farmaceutická kompozice
vykazující uvedenou aktivitu**

(57) Anotace:

Předmětem řešení je způsob výroby farmaceutické kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, při kterém se farmaceuticky účinná sloučenina v zorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl mísí s biodegradovatelným polymerem, majícím teplotu přechodu do skelného stavu T_g nižší než 60 °C, k získání suché směsi farmaceuticky účinné sloučeniny a biodegradovatelného polymeru, načež se tato suchá směs smykově mísí k dosažení změknutí biodegradovatelného polymeru a vytvoření ztekuceného média, přičemž je farmaceuticky účinná sloučenina dostatečně rozpuštěna a k vytvoření pevného roztoku a tato homogenně dispergovaná směs se převede do formy pásu, který se následně peletizuje a získané pelety se roztělní na prášek k získání mikročástic biodegradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné sloučeniny schopných pozvolna uvolňovat farmaceuticky účinnou látku, přičemž získané mikročástice mají distribuci velikosti částic v rozmezí od 10 do 200 μm , jakož i farmaceutická kompozice vykazující uvedenou aktivitu, která je zejména vhodná pro použití při inhibici psychóz a při léčení obsesivně-kompulzivní poruchy, symptomu odřikání drog, koronárního vasospasmu, angíny, trombotického onemocnění a poruch spánku.



(I)

Způsob výroby farmaceutické kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru a farmaceutická kompozice vykazující uvedenou aktivitu

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby farmaceutické kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, jakož i farmaceutické kompozice vykazující uvedenou aktivitu. Taková kompozice je vhodná pro léčení souboru nemocí zahrnujících některé psychózy, mezi které
10 například patří schizofrenie, nutková porucha, úzkost a bipolární poruchy.

Dosavadní stav techniky

15 Je již dlouho známo, že pozvolné plynulé uvolňování některých léčivých látek v průběhu relativně dlouhé doby následující po jediném podání by mohlo mít vhodný praktický význam v klinické praxi. Je rovněž velmi dobře známo, že transport léčivé látky do místa jejího terapeutického účinku, jakým je například centrální nervová soustava (CNS), může být velmi obtížný vzhledem k tomu, že aby byl uvedený transport úspěšný, musí být překonány četné chemické
20 a fyzikální bariéry. Obzvláště obtížným problémem je dlouhodobé podávání léčivé látky pacientovi trpícímu nemocí souvisejícími s centrální nervovou soustavou. To zejména platí pro pacienty trpící četnými nemocemi zasahujícími centrální nervovou soustavu, mezi které patří například schizofrenie, nutková porucha, poruchy spánku, deprese, úzkost, anorexie a odříkání drog. Kromě toho je zde zapotřebí udržet u pacientů trpících těmito nemocemi stálou hladinu léčivé
25 látky, aby bylo dosaženo zlepšené účinnosti léčení při nižších špičkových koncentracích léčivé látky.

V důsledku toho byly vyvinuty četné metody umožňující účinný transport léčivých látek do centrální nervové soustavy. Jedna z těchto metod zahrnuje přípravu formulací s pozvolným uvolňováním léčivé látky. Takové formulace s pozvolným uvolňováním léčivé látky mohou však být
30 formulacemi různých typů. Takto může být například léčivá látka chemicky modifikována do formy označované jako prekurzor, který je schopen pozvolného převedení do jeho aktivní formy a to buď před nebo po překonání hematoencefalické bariéry. Příklad takového prekurzorového transportního systému je tvořen neurotransmitorem dopaminem připojeným k molekulární masce odvozené od v tuku rozpustného vitamínu niacinu. Tento modifikovaný dopamin je absorbován
35 mozkem, kde je potom pozvolna oddělován od své prekurzorové masky za vzniku volného dopaminu.

Dalšími metodami používanými pro přípravu formulací s pozvolným uvolňováním léčivé látky zahrnují tvorbu mikročástic, ve kterých je biologicky účinná látka obsažena společně
40 s biologicky odbouratelným polymerem. V rámci dosavadního stavu techniky jsou popsány četné metody, které využívají široké spektrum organických rozpouštědel pro přípravu uvedených mikročástic.

45 Tak například se v patentovém dokumentu US 4 389 330 popisuje způsob vytvoření mikročástic rozpouštěním nebo dispergováním účinné látky společně s materiálem tvořícím stěnu mikročástic v rozpouštědle. Obvyklá rozpouštědla použitá pro tvorbu takových mikročástic zahrnují chlorované uhlovodíky, zejména methylenchlorid, aceton, alkoholy a obdobná rozpouštědla. Nicméně vzhledem k ekologickým a toxikologickým omezením není možné získat některé z formulací
50 léčivých látek za použití rozpouštědel. Existují totiž četná regulační omezení související s ukládáním rozpouštědlového a pevného odpadu produkovaného v průběhu výroby uvedených formulací léčivých látek.

Kromě toho má rozpouštědlový způsob výroby formulací tvořených mikročásticemi obsahujícími
55 léčivou látku mnoho nevýhod. Tento způsob je především neekonomický při provádění v prů-

myslovém měřítku. Tento způsob rovněž obtížně splňuje kvalitativní ukazatele platné pro vyrobené mikročástice, mezi které zejména patří reprodukovatelnost struktury mikročástic a homogenní distribuce léčivé látky v polymerní matrici. Poslední nevýhodou uvedeného rozpouštědlového způsobu výroby mikročástic je skutečnost, že tímto způsobem lze produkovat pouze mikrosféry v práškové formě.

S cílem překonat některé z problémů vyskytujících se při uvedeném rozpouštědlovém způsobu výroby mikročástic byly vyvinuty postupy, které jsou realizovány vytlačováním z taveniny pevné směsi léčivé látky a některého z polymerních pojiv.

Tak například v patentovém dokumentu US 5 439 688 se popisuje způsob přípravy farmaceutické kompozice s pozvolným uvolňováním léčivé látky. Všechny zde popsání účinné látky jsou však tvořeny syntetickými nebo případně se vyskytujícími peptidy.

V patentovém dokumentu US 5 456 923 se popisuje způsob výroby pevné disperze léčivé látky rozpuštěné nebo dispergované v polymeru nebo ředidlu za použití dvoušnekového vytlačovacího stroje. Nicméně žádný z těchto odkazů dosavadního stavu techniky neposkytuje informace týkající se přípravy farmaceutických kompozic s pozvolným uvolňováním účinné látky za použití procesu vytlačování z taveniny, při kterém by byly získány kompozice, které by byly vhodné pro

lčení některých z výše uvedených nemocí centrální nervové soustavy. Kromě toho žádný odkaz dosavadního stavu techniky nepopisuje způsob tvorby mikročástic, ve kterých by léčivá látka byla rozpuštěna v polymerní matrici a které by byly vhodné pro přípravu injikovatelných formulací pro léčení nemocí souvisejících s centrální nervovou soustavou.

V patentovém dokumentu US 4 389 330 se popisuje mikrokapsulační způsob tvorby mikročástic obsahujících účinnou látku, zahrnující řadu stupňů využívajících rozpouštědlo.

V patentovém dokumentu US 4 801 460 se popisuje způsob přípravy pevných farmaceutických forem za použití injekčního vstřikování nebo vytlačování z taveniny.

V patentovém dokumentu US 5 360 610 se popisují polymerní mikrosféry jako injikovatelný systém transportu léčivé látky pro použití v rámci transportu biologicky účinných látek do míst jejich terapeutického účinku v centrální nervové soustavě.

V patentovém dokumentu US 5 439 688 a v odkazech zde uvedených se popisují způsoby přípravy farmaceutických kompozic pro pozvolné nebo/a regulované uvolňování léčivé látky za použití biologicky odbouratelného polymeru a zabudovaných solí přírodního nebo syntetického peptidu ve funkci účinné látky.

V patentovém dokumentu US 5 456 917 se popisuje způsob přípravy implantovatelného biologicky erovatelného materiálu pro použití při pozvolném uvolňování léčiva.

V patentovém dokumentu US 5 456 923 se popisuje způsob výroby pevné disperze, ve které je léčivá látka rozpuštěna nebo dispergována v polymerním nosiči nebo ředidle. Tyto pevné disperze se připraví ve dvoušnekovém vytlačovacím stroji.

V patentovém dokumentu US 5 505 963 se popisuje způsob přípravy farmaceutické kompozice prosté organických rozpouštědel, která je výhodná pro orální podání. Při tomto způsobu se používá ztuhlý granulát účinné látky ve směsi s tavitelnou pomocnou látkou, která je rozpustná při zvýšené teplotě v účinné látce.

V J. Controlled Release, 28(1994), 121 až 129 se popisuje přehled transportních systémů účinných látek, ve kterých se používají různé typy biologicky odbouratelných polymerů.

V *Pharmacy International*, (1986), 7(12), 316 až 18 se popisuje přehled systémů regulovaného uvolňování účinných látek z monolitných biologicky erodovatelných polymerních forem.

5 V souladu s výše uvedeným je cílem vynálezu poskytnout způsob vytlačování z taveniny vhodný pro tvorbu mikročastic, ve kterých je léčivá látka v podstatě rozpuštěna v polymerní matrici za vzniku pevného roztoku.

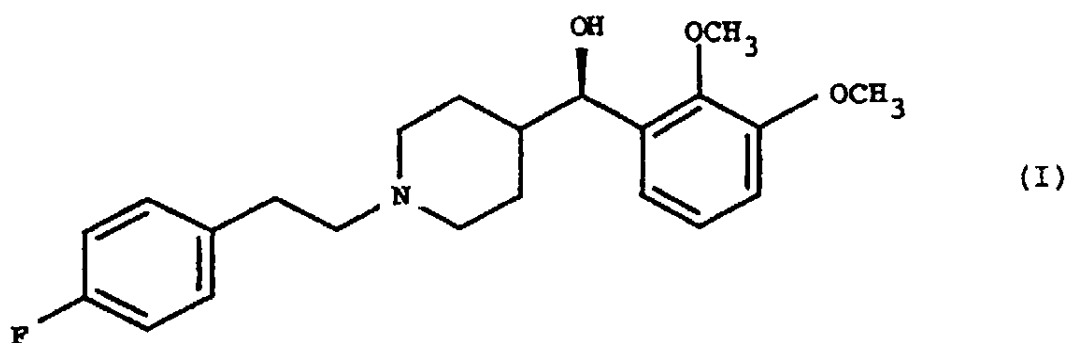
10 Dalším cílem vynálezu je poskytnout mikročastice, které budou schopné uvolňovat léčivou látku pozvolna po relativně dlouhou časovou periodu.

15 Konečně je cílem vynálezu rovněž poskytnout injikovatelné formulace na bázi mikročastic určené pro léčení různých onemocnění centrální nervové soustavy zahrnujících nemoci nebo stavy, které jsou léčitelné antagonizováním účinků serotoninu v úrovni receptoru $5HT_2$ a kterými jsou například schizofrenie, nutková porucha, poruchy spánku, deprese, úzkost, anorexie a odříkání drog.

Podstata vynálezu

20 Předmětem vynálezu je způsob výroby farmaceutické kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) farmaceuticky účinná sloučenina vzorce I



25 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl mísí s biodegradovatelným polymerem, majícím teplotu přechodu do skelného stavu T_g nižší než 60°C , po dostatečnou dobu a při dostatečné teplotě a tlaku k získání suché směsi farmaceuticky účinné sloučeniny a biodegradovatelného polymeru, načež se

30 b) získaná suchá směs smykově mísí za použití jednošnekového vytlačovacího stroje za dostatečné teploty a tlaku a po dostatečnou dobu k dosažení změknutí biodegradovatelného polymeru a vytvoření ztekuceného média, přičemž je farmaceuticky účinná sloučenina dostatečně rozpuštěna k vytvoření pevného roztoku představujícího homogenně dispergovanou směs farmaceuticky účinné látky a biodegradovatelného polymeru a tato homogenně dispergovaná směs se převede
35 do formy pásu,

c) tento pás se následně peletizuje a

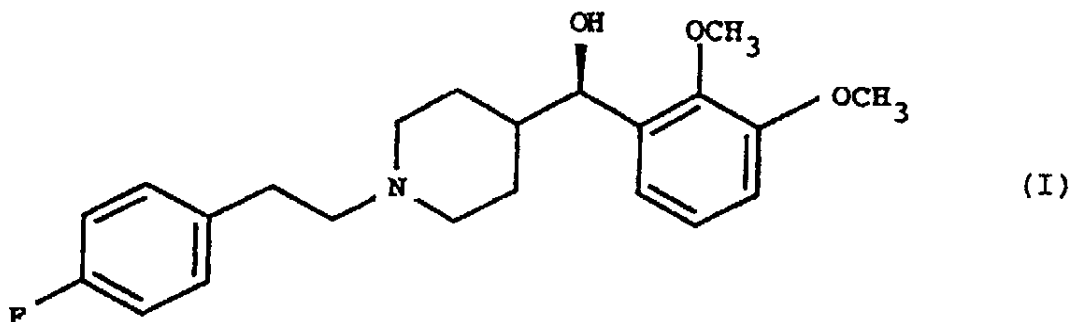
40 d) získané pelety se rozmělní na prášek k získání mikročastic biodegradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné sloučeniny schopných pozvolna uvolňovat farmaceuticky účinnou látku, přičemž získané mikročastice mají distribuci velikost částic v rozmezí od 10 do $200\ \mu\text{m}$, což je dostatečná distribuce velikosti částic k vytvoření injikovatelné formulace.

Výhodně je biodegradovatelný polymer zvolen ze souboru sestávajícího z polyesterů, polyamidů, polyanhydridů, polyortoesterů, polykarbonátů, polyfosfoesterů, polyfosfazenů, polyiminokarbonátů a jejich směsí.

- 5 Výhodně je biodegradovatelný polymer zvolen ze souboru sestávajícího z polyaktidu, polyglykolidu, polylakti-koglykolidu, polyhydroxybutyrátu, polykaprolaktonu, polytartrátu a jejich směsí. Výhodněji je biodegradovatelným polymerem polylaktid-ko-glykolid. Výhodně má polylaktid-ko-glykolid střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 20 000 až 100 000. Výhodněji má polylaktid-ko-glykolid střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 30 000 až 45 000.
- 10 Výhodně polylaktid-ko-glykolid obsahuje 45 až 90 molárních procent laktidu a 10 až 55 molárních procent glykolidových jednotek. Výhodně se mísící stupeň (a) provádí při teplotě okolí. Výhodněji se mísící stupeň (a) provádí při teplotě 20 až 30 °C. Výhodně se stupeň smykového míšení (b) provádí při teplotě 60 až 140 °C. Výhodněji se stupeň smykového míšení (b) provádí při teplotě 80 až 120 °C. Ještě výhodněji se stupeň smykového míšení (b) provádí při teplotě 95 až 115 °C. Výhodně je hmotnostní poměr farmaceuticky účinné sloučeniny k biodegradovatelnému polymeru roven 5:95 až 25:75. Výhodněji je hmotnostní poměr farmaceuticky účinné sloučeniny k biodegradovatelnému polymeru je roven 10:90 až 20:80. Výhodně je farmaceuticky účinná sloučenina rozpuštěna v biodegradovatelném polymeru v množství alespoň rovném 90 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné sloučeniny přítomné ve farmaceutické kompozici. Výhodně se mikročástice biodegradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné sloučeniny přidají k farmaceuticky přijatelnému roztoku k získání injikovatelné suspenze. Výhodně injikovatelná suspenze při podání pacientovi uvolňuje farmaceuticky přijatelnou sloučeninu po dobu alespoň 2 týdnů v dávce dostatečné k dosažení antagonizmu účinků serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A}. Výhodněji injikovatelná suspenze při podání pacientovi uvolňuje farmaceuticky přijatelnou sloučeninu po dobu 2 týdnů až jednoho měsíce v dávce dostatečné k dosažení antagonizmu účinků serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A}.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby farmaceutické kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, jehož podstata spočívá v tom, že se

- 30 a) farmaceuticky účinná sloučenina vzorce I



- 35 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl mísí s polylaktid-koglykolidovým polymerem při teplotě 25 °C a atmosférickém tlaku po dobu dostatečnou k získání směsi farmaceuticky účinné sloučeniny a polylaktid-ko-glykolidového polymeru, přičemž hmotnostní poměr farmaceuticky účinné sloučeniny k polylaktid-ko-glykolidovému polymeru je roven 10:90 až 15:85 a polylaktid-ko-glykolidový polymer má teplotu přechodu do skelného stavu T_g nižší než 60 °C,

- 40 b) načež se získaná směs suší za vakua při teplotě 25 °C po dobu dostatečnou k dosažení obsahu vlhkosti získané směsi nižšího než 0,02 % hmotnosti, načež se

- 45 c) získaná suchá směs vede skrze vyhřívaný dvoušnekový vytlačovací stroj s alespoň jedním levotočivým prvkem při dostatečném smykovém namáhání, teplotě 95 až 115 °C a po dostatečnou dobu ke změknutí polylaktid-ko-glykolidového polymeru k vytvoření ztekuceného média a k rozpuštění farmaceuticky účinné sloučeniny v polylaktid-ko-glykolidovém polymeru za

vzniku pevného roztoku představujícího homogenně dispergovanou směs farmaceuticky účinné sloučeniny v polylaktid-ko-glykolidové polymerní matrici a získaná homogenně dispergovaná směs se vytlačí do formy pásu, přičemž se použije dostatečné smykové namáhání k dosažení toho, že alespoň jedno hmotnostní procento farmaceuticky účinné sloučeniny reaguje s polylaktid-ko-glykolidovým polymerem,

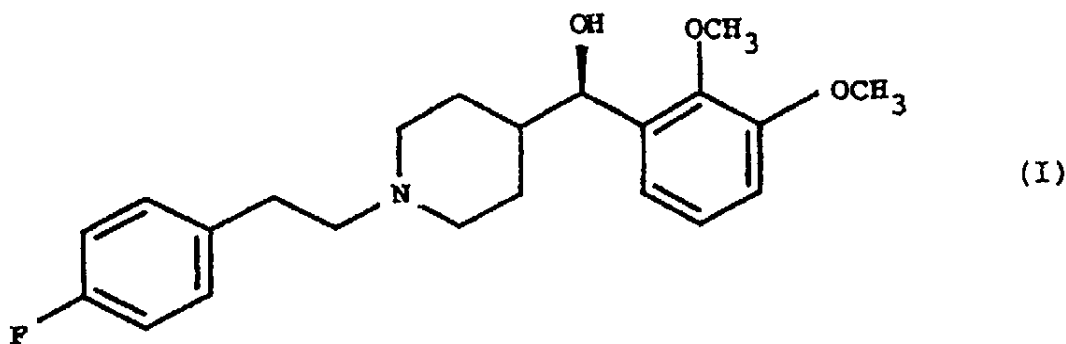
d) načež se získaný pás peletizuje a

e) získané pelety se rozmělní a prosejí k získání injikovatelných mikročástic majících distribuci velikosti částic rovnou 10 až 100 μm .

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje mikročástice, které mají distribuci velikosti částic rovnou 10 až 100 μm a které jsou tvořené:

a) biodegradovatelným polymerem v množství 80 až 95 % hmotnosti, přičemž biodegradovatelný polymer má teplotu přechodu do skelného stavu T_g nižší než 60 $^{\circ}\text{C}$, a

b) farmaceuticky účinnou sloučeninou vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelnou solí v množství 5 až 20 % hmotnosti, přičemž farmaceuticky účinná sloučenina působí jako antagonist receptoru $5\text{HT}_{2\text{H}}$, který je rozpuštěn a jednotně dispergován v biodegradovatelném polymeru.

Výhodně je biodegradovatelným polymerem je polylaktid-ko-glykolid. Výhodně má polylaktid-ko-glykolid střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 20 000 až 100 000. Výhodněji má polylaktid-ko-glykolid střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 30 000 až 45 000. Výhodně polylaktid-ko-glykolid obsahuje 45 až 90 molárních procent laktidu a 10 až 55 molárních procent glykolidových jednotek. Výhodně je farmaceuticky účinná sloučenina rozpuštěna v uvedeném polymeru alespoň v množství rovném 50 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné sloučeniny přítomné ve farmaceutické kompozici. Výhodněji je farmaceuticky účinná sloučenina rozpuštěna v uvedeném polymeru alespoň v množství rovném 90 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné sloučeniny přítomné ve farmaceutické kompozici. Výhodně jsou mikročástice biodegradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné sloučeniny obsaženy ve fyziologicky přijatelném roztoku a tvoří injikovatelnou suspenzi. Výhodně farmaceutická kompozice při podání pacientovi uvolňuje farmaceuticky účinnou sloučeninu po dobu alespoň 2 týdnů v dostatečné dávce k antagonizování účinků serotoninu v úrovni receptoru $5\text{HT}_{2\text{A}}$.

Předmětem vynálezu je také uvedená farmaceutická kompozice pro použití při antagonizování účinků serotoninového receptoru, výhodně pro použití při antagonizování serotoninového receptoru po dobu 2 týdnů až jednoho měsíce, výhodně pro použití při antagonizování účinků serotoninu v úrovni receptoru $5\text{HT}_{2\text{A}}$, výhodně pro použití při antagonizování účinků serotoninu v úrovni receptoru 5HT_2 po dobu 2 týdnů až jednoho měsíce.

Předmětem vynálezu je také uvedená farmaceutická kompozice pro použití při inhibici psychóz, při léčení obsesivně-kompulzivní poruchy, při léčení symptomů odříkání drog, při léčení koronárního vasospasmu, při léčení angíny, při léčení trombotického onemocnění a při léčení poruchy spánku.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že pevný roztok biologicky degradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné látky může být získán vytlačováním z taveniny. Některé z výhod dosažených prováděním způsobu podle vynálezu jsou individuálně nebo v kombinaci:

- a) farmaceuticky účinná sloučenina je v podstatě rozpuštěna v matrici biologického polymeru za tvorby pevného roztoku;
- b) kompozice podle vynálezu mohou být snadno formulovány do formy mikročástic; a
- c) kompozice podle vynálezu mohou být formulovány do formy injikovatelých formulací s pozvolným uvolňováním účinné sloučeniny.

Výhodně jsou kompozice podle vynálezu užitečné pro léčení různých nemocí centrální nervové soustavy.

V následující části popisu budou definovány některé výrazy, které byly uvedeny v předcházející části popisu a které ještě budou uvedeny v následující části popisu.

Pod pojmy „biologicky odbouratelný“, „biologicky absorbovatelný“ nebo „biologicky erodovatelný“ polymer se zde rozumí každý polymerní materiál, který je schopen podstoupit odbourání v biologickém prostředí, například při konzumaci lidským tělem, a který je takto převeden na produkty, které mohou být snadno eliminovány z lidského těla.

Pod pojmy „účinná látka“, „biologicky účinná látka“, „léčivá látka“, „léčivo“ nebo „účinná sloučenina“ se zde rozumí každá organická sloučenina nebo látka, která má biologickou účinnost a která je uzpůsobena nebo použita pro terapeutické účely.

Pod pojmy „mikročástice“, „mikrosféry“ nebo „mikrokapsle“ se zde rozumí každý volně tekoucí prášek tvořený sférickými částicemi o průměru nejvýše 500 mikrometrů, obvykle o průměru nejvýše 200 mikrometrů.

Pojmem „monolitní“ se zde označuje kompozice, ve které je účinná látka v podstatě homogenně dispergovaná v celé v podstatě terapeuticky inertní matrici.

Pod pojmem „pacient“ se zde rozumí teplokrevný živočich, jakým je například krysa, myš, pes, kočka, morče a primáti, jako například člověk.

Výraz „farmaceuticky přijatelná sůl“ zde uvádí ty soli, které nejsou v podstatě toxické při dávkách podávaných za účelem dosažení požadovaného účinku a které nezávisle nemají významnou farmakologickou účinnost. Solemi spadajícími například do rozsahu pojmu „farmaceuticky přijatelná sůl“ jsou soli kyseliny bromovodíkové, kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny dusičné, kyseliny mravenčí, kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny jantarové, kyseliny glykolové, kyseliny mléčné, kyseliny jablečné, kyseliny vinné, kyseliny citronové, kyseliny askorbové, kyseliny alfa-ketoglutarové, kyseliny glutamové, kyseliny asparagové, kyseliny maleinové, kyseliny hydroxymaleinové, kyseliny pyrohroznové, kyseliny fenyl-octové, kyseliny benzoové, kyseliny p-aminobenzoové, kyseliny anthranilové, kyseliny p-hydroxybenzoové, kyseliny salicylové, kyseliny hydroxyethansulfonové, kyseliny ethylsulfonové, kyseliny halogenbenszensulfonové, kyseliny toluensulfonové, kyseliny naftalensulfonové, kyseliny methansulfonové a kyseliny sulfanilové.

Pod pojmem „farmaceuticky přijatelný nosič“ se zde rozumí rozpouštědlo, dispergační činidlo, pomocná látka, přísada nebo jiný materiál, který má přijatelnou toxicitu a který je smíšen s kompozicí podle vynálezu za účelem umožnění tvorby farmaceutické kompozice, tj. dávkové formy schopné podání pacientovi. Jedním z příkladů takového nosiče je farmaceuticky přijatelný olej, který se obvykle používá pro parenterální podání.

Pod pojmem „pevný roztok“ se zde rozumí skutečnost, že farmaceuticky účinná látka je v podstatě rozpuštěna v polymeru za tvorby systému majícího pouze jedinou fázi.

Pod pojmem „pozvolné uvolňování“ se zde rozumí skutečnost, že kompozice po podání pacientovi je schopná uvolňovat účinnou látku konstantní rychlostí po dobu alespoň dvou týdnů, výhodně po dobu asi dvou týdnů až jednoho měsíce nebo po dobu ještě delší v případě, že je to žádoucí.

Pod pojmem „terapeuticky účinné množství“ se zde rozumí množství sloučeniny, které je účinné při léčení výše uvedených poruch nebo stavů.

Pod pojmy „léčit“ nebo „lечение“ se zde rozumí zmírnit symptomy uvedených poruch nebo stavů, odstranit dočasně nebo permanentně příčinu symptomů uvedených poruch nebo stavů nebo předejít nebo zpomalit nástup symptomů uvedených poruch nebo stavů.

Jednou z výhod způsobu podle vynálezu je skutečnost, že tímto způsobem se získají mikročástice s dobře definovanou distribucí velikostí částic, ve kterých je farmaceuticky účinná látka rozpuštěna v matrici biologicky odbouratelného polymeru za vzniku pevného roztoku. Toho se dosáhne použitím v průmyslovém měřítku proveditelným procesem vytlačování z taveniny, čímž se eliminuje použití nežádoucích rozpouštědel, jejichž použití je jinak nezbytné při konvenčních způsobech. Způsob podle vynálezu takto nejen nabízí ekologické výhody (tj. eliminuje nutnost ukládání odpadních rozpouštědel), nýbrž také hospodárný způsob výroby formulací s pozvolným uvolňováním účinné látky.

Další významnou výhodou způsobu podle vynálezu je, že prováděním způsobu podle vynálezu mohou být získány dobře definované mikročástice s úzkou distribucí velikosti částic, které jsou použitelné pro tvorbu různých injikovatelných formulací.

Ještě další výhoda způsobu podle vynálezu je skutečnost, že tímto způsobem může být snadno získán pevný roztok biologicky odbouratelného polymeru a farmaceuticky účinné látky, ve kterém je účinná látka neuroaktivní, nepeptidovou malou molekulou a může obsahovat reaktivní skupinu, jakou je například hydroxy-skupina.

Při odborném provádění způsobu podle vynálezu se získají mikročástice, které jsou v podstatě prosté jakýchkoliv dalších reakčních produktů farmaceuticky účinné látky a biologicky odbouratelného polymeru. Způsob podle vynálezu překvapivě nabízí farmaceutické kompozice, u kterých je zlepšena biologická dostupnost farmaceuticky účinné látky v důsledku toho, že účinná látka je v podstatě rozpuštěna v polymerní matrici. Takto jsou mikročástice získané způsobem podle vynálezu v podstatě „monolitní“, což znamená, že účinná látka je jednotně dispergovaná v celé polymerní matrici.

Je třeba uvést, že mnohé ze znaků zde uvedených nejsou snadno dosažitelné většinou konvenčních způsobů, včetně rozpouštědlových způsobů a ostatních způsobů prováděných vytlačováním z taveniny.

V souladu s vynálezem je poskytnut způsob výroby farmaceutických kompozic. U způsobu podle vynálezu první stupeň zahrnuje míšení vhodného množství farmaceuticky účinné látky s vhod-

ným množstvím biologicky odbouratelného polymeru za vhodných teplotních a tlakových podmínek po dobu dostatečnou k vytvoření suché směsi.

5 Uvedené míšení biologicky odbouratelného polymeru a farmaceuticky účinné látky může být provedeno za okolních atmosférických podmínek, výhodně při teplotě v teplotním rozmezí od asi 20 do 30 °C a za atmosférického tlaku. Doba potřebná pro míšení závisí na množstvích biologicky odbouratelného polymeru a farmaceuticky účinné látky a může se pohybovat od 30 minut do 2 hodin nebo ještě déle.

10 Biologicky odbouratelný polymer a farmaceuticky účinná látka mohou být použity ve formě, v jaké byly získány z komerčních zdrojů, obvykle ve formě prášku nebo pelet. Bylo však pozorováno, že je výhodné semlít prášek nebo pelety za vzniku dobře promísené suché směsi. K tomuto účelu může být použita každá známá mlecí, drtící nebo jiná desintegrační technika, včetně kryogenního mletí.

15 Bylo rovněž pozorováno, že sušení uvedené suché směsi polymeru a farmaceuticky účinné látky má rovněž příznivý vliv na odstranění zbytkové vlhkosti v polymeru nebo ve farmaceuticky účinné látce. Z několika výhod sušení suché směsi lze uvést dvě klíčové výhody sušení suché směsi: a) omezení na pokud možno nejmenší míru degradace polymeru a b) omezení na pokud
20 možno co nejmenší míru jakékoliv potenciální reakce mezi polymerem a farmaceuticky přijatelnou látkou.

K výše uvedenému účelu může být použita libovolná sušící technika. Takto může být například sušení směsi provedeno při dosažení požadovaného výsledku při asi okolní teplotě, tj. při teplotě
25 20 až 30 °C po dobu 2 až 48 hodin nebo po dobu ještě delší.

Jak již bylo uvedeno výše, může být v rámci vynálezu použito široké spektrum nepeptidových farmaceuticky přijatelných účinných látek majících molekulovou hmotnost nižší než asi 600. Výraz „nepeptidový“ je zde třeba chápat tak, že se jedná o látky, které nejsou peptidy, tj. látky,
30 které nejsou vytvořeny reakcí dvou nebo více přírodně se vyskytujících aminokyselin. V rámci vynálezu může být použito široké spektrum biologicky odbouratelných polymerů, i když biologicky odbouratelné polymery mající teplotu přechodu do skelného stavu (T_g) nižší než asi 60 °C jsou obzvláště výhodnými polymery.

35 Výraz „teplota přechodu do skelného stavu“ se zde vztahuje k teplotě změknutí polymeru, tj. k přechodové teplotě, nad kterou nekystalický polymer má dostatek tepelné energie k tomu, aby se dlouhé segmenty každého polymerního řetězce nahodile pohybovaly. Řečeno jinými slovy, mají polymerní molekuly při teplotě vyšší než je teplota přechodu do skelného stavu dostatek pohybu k tomu, aby byly mobilní, což je zde označováno jako „ztekucené medium“.

40 Ve druhém stupni způsobu podle vynálezu se suchá směs získaná v prvním stupni podrobí vhodnému smykovému míchání za vhodných teplotních a tlakových podmínek po takovou dobu, že polymer změkne za vzniku ztekuceného média. Pod pojmem „smykové míchání“ se zde rozumí míchání suché směsi při zvýšené teplotě, výhodně při teplotě vyšší, než je teplota přechodu do skelného stavu tohoto uvedeného polymeru, za smykového namáhání dosažitelného za použití libovolného ze známých postupů. Výhodně se smykové míchání provádí v míchací kádì nebo ve
45 vytlačovacím stroji. Přitom se udržují takové podmínky, které by umožnily rozpuštění farmaceuticky účinné látky ve ztekuceném polymerním médiu a vytvoření v podstatě homogenní směsi farmaceuticky účinné látky a biologicky odbouratelného polymeru.

50 K dosažení nejlepších výsledků při způsobu podle vynálezu je důležité, aby farmaceuticky účinná látka byla dostatečně mísitelná nebo rozpustná v polymerní matici, jak to již bylo uvedeno výše.

55 Za účelem stanovení množství farmaceuticky účinné látky rozpuštěné v polymerní matici mohou být použity různé o sobě známé techniky a to v závislosti na typu použitého biologicky odboura-

telného polymeru a na typu použité farmaceuticky účinné látky. V případě, že farmaceuticky účinná látka má definovanou teplotu tání, potom může být ke stanovení množství farmaceuticky účinné látky rozpuštěné v biologicky odbouratelném polymeru použita diferenční skanovací kalorimetrie (DSC). Z tepla tání stanoveného z píku teploty tání farmaceuticky účinné látky je možné

5 vypočíst množství rozpuštěné farmaceuticky účinné látky. Takto čím více farmaceuticky účinné látky je rozpuštěno v biologicky odbouratelném, tím se odpovídajícím způsobem zmenší velikost píku teploty tání. Pík teploty tání je zcela nepřítomen v případě, že veškerá farmaceuticky účinná látka je rozpuštěna v polymeru.

10 Kromě toho teplota přechodu do skelného stavu (T_g) polymeru klesá s rostoucí rozpustností farmaceuticky účinné látky.

Ke stanovení homogennosti farmaceutické kompozic podle vynálezu mohou být také použity i další techniky, mezi které například patří i skanovací elektronová mikroskopie (SEM). Neroz-

15 puštěná farmaceuticky účinná látka se v tomto případě ukáže jako separátní fáze.

Ve třetím stupni způsobu podle vynálezu se ztekucená směs polymeru a farmaceuticky účinné látky ochladí k vytvoření pásu a peletizuje. Výraz „peletizuje“ zde znamená tvorbu pelet z pásu vytvořeného v rámci vynálezu. K vytvoření uvedeného pásu a k peletizování směsi biologicky odbouratelného polymeru a farmaceuticky účinné látky může být použita libovolná z o sobě

20 známých metod. Tak například roztavená tekutá směs může být vytlačována do pásu průchodem skrze vytlačovací otvor. Potom vytlačovaný pás odebírá dopravníkový pás, který je promýván suchým dusíkem nebo vzduchem. Tento pás je nakonec veden do peletizéru, kde se z něho vytvoří pelety.

25 V posledním stupni se pelety získané ve třetím stupni rozmělní na prášek za vzniku mikročástic biologicky odbouratelného polymeru a farmaceuticky účinné látky schopných pozvolna uvolňovat účinnou látku. Výraz „rozmělní na prášek“ se zde vztahuje k převedení pelet vytvořených v rámci vynálezu do formy malých částic za použití libovolné ze známých metod k vytvoření

30 mikročástic podle vynálezu, například za použití kryogenního mletí, které již bylo zmíněno výše.

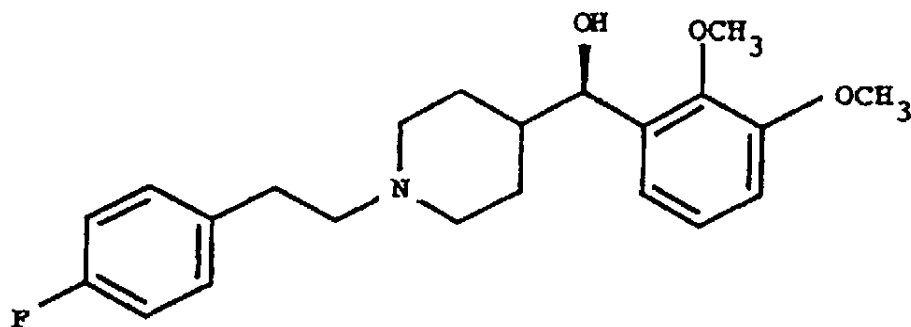
Takto vytvořené mikročástice se prosejí k získání podílu, který má distribuci velikosti částic v rozmezí od asi 10 do 200 mikrometrů, výhodněji v rozmezí od 10 do 100 mikrometrů. Tyto mikročástice jsou potom vhodné pro vytvoření injikovatelné formulace.

35 Jak již bylo uvedeno výše, jsou pro provádění způsobu podle vynálezu výhodnými farmaceuticky účinnými látkami neuroaktivní látky nebo činidla. Příklady neuroaktivních látek nebo činidel, které mohou být zapouzdřeny a použity v rámci vynálezu jsou neurotransmitory a neurotrofní faktory, zahrnující činidla, jakými jsou norepinefrin, epinefrin, serotonin, dopamin, látka P, somatostatin a agonisté a antagonisté těchto účinných látek nebo činidel.

40

Výhodnými farmaceuticky účinnými látkami jsou látky, které jsou schopné vykazovat antagonistickou účinnost vůči serotoninovému receptoru. Obzvláště výhodnými farmaceuticky účinnými látkami pro provádění způsobu podle vynálezu jsou antagonistické receptoru 5HT_{2A}. Nejvý-

45 hodnější farmaceuticky účinnou látkou je v tomto ohledu (+)-izomer α -(2,3-dimethoxyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]-4-piperidinmethanolu, což je sloučenina vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5 Za výše popsaných určitých specifických podmínek může být použit libovolný známý biologicky odbouratelný polymer. Tak například při tvorbě mikročástic podle vynálezu může být použit polymer mající teplotu přechodu do skelného stavu nižší než 60 °C za předpokladu, že farmaceuticky účinné látky podle vynálezu jsou dostatečně rozpustné v takové polymerní matici při provádění způsobu podle vynálezu.

10 Dále je třeba uvést, že takový biologicky odbouratelný polymer je vhodný jako surovina při výrobě farmaceutických produktů a jeho funkce není nežádoucím způsobem ovlivněna stupněm smykového míchání (tj. stupněm b) způsobu podle vynálezu).

15 Příklady takových polymerů jsou polyestery, polyamidy, polyanhydridy, polyortoestery, polyuhličitany, poly(fosfoestery), poly(fosfazeny) a poly(iminokarbonáty).

Je třeba uvést, že může být použita i směs obsahující dva nebo více z těchto polymerů.

20 Tyto polymery se snadno připraví postupy popsanými ve zde citované literatuře a mohou být získány komerčně od odborné veřejnosti dobře známých specializovaných výrobců.

25 Obzvláště výhodnými polymery pro provádění způsobu podle vynálezu jsou polyestery. Specifické příklady polyesterů například zahrnují polylaktid, polyglykolid, polylaktid-ko-glykolid, polyhydroxybutyrát, polykaprolakton a polytartrát. Rovněž mohou být použity směsi dvou nebo více těchto polymerů. Obzvláště výhodným polyesterem je polylaktid-ko-glykolid (PLGA).

30 Polymer PLGA vykazuje četné výhody, které ho činí obzvláště výhodně použitelným pro provádění způsobu podle vynálezu. Výhodou polymeru PLGA je to, že je podobný materiálům, které se v současné době používají pro výrobu biologicky absorbovatelného šití. Další jeho výhodou je to, že tento materiál je biokompatibilní s tkáněmi centrální nervové soustavy, přičemž při jeho biologickém odbourání nedochází ke tvorbě toxických vedlejších produktů.

35 Významnou výhodou tohoto materiálu v rámci tohoto vynálezu je jeho schopnost modifikovat dobu uvolňování léčivé látky manipulací s kinetikou biologického odbourávání polymeru, tj. modifikováním poměru laktidu a glykolidu v polymeru. To je obzvláště důležité vzhledem k tomu, že schopnost dodávat neuroaktivní látky regulovanou rychlostí v průběhu předem stanovené časové periody představuje účinnější a tedy žádanější terapii ve srovnání s dosud běžnými způsoby podání.

40 Mikročástice vyrobené z tohoto polymeru plní dvě funkce: chrání léčivou látku před degradací a uvolňují účinnou látku regulovanou rychlostí v průběhu předem stanovené časové periody. Jak již to bylo uvedeno výše, i když již polymery byly dříve popsány pro použití při zapouzdřování léčivých látek, včetně polymeru PLGA, jsou fyzikální, chemické a lékařské parametry takových zapouzdřovacích polymerů pro farmaceuticky účinné látky, které mají být použity v rámci vynálezu, úzké. To zejména platí pro tvorbu injikovatelných farmaceutických kompozic s po-
45

uvolňováním účinné látky pro dodávku léčivých látek účinných v rámci centrální nervové soustavy v rámci vynálezu.

Tak například polymer PLGA, který je vhodný pro provádění způsobu podle vynálezu, může mít široké rozmezí střední molekulové hmotnosti za předpokladu, že jeho teplota přechodu do skelného stavu je nižší než 60 °C. Nicméně výhodně leží střední molekulová hmotnost polymeru PLGA v rozmezí od asi 20 000 do asi 100 000, a výhodněji mezi asi 30 000 a 45 000.

Polymer PLGA dále obsahuje 45 až 90 molárních procent laktidových jednotek a 10 až 55 molárních procent glykolidových jednotek.

Míšení za sucha biologicky odbouratelného polymeru a farmaceuticky účinné látky ve stupni a) způsobu podle vynálezu se provádí při okolní teplotě, tj. za v podstatě atmosférických teplotních a tlakových podmínek. Výhodněji se uvedené míšení za sucha provádí při teplotě v rozmezí od asi 20 °C do asi 30 °C za atmosférického tlaku.

Smykové míchání suché směsi ve stupni b) způsobu podle vynálezu může být provedeno za použití různých o sobě známých technik. Tak například může být použito míchání v kádí vybavené topným členem a míchacími lopatkami. Komerčně lze získat různé typy míchacích kádí. Dalším výhodným způsobem provádění smykového míchání je míchání ve vytlačovacím stroji. Pro provádění smykového míchání ve stupni b) způsobu podle vynálezu může být použit jak jednošnekový, tak i dvoušnekový vytlačovací stroj. Obzvláště výhodný je dvoušnekový vytlačovací stroj.

Dvoušnekovým vytlačovacím strojem je výhodně extrudérový peletizér s předním výstupem, který je charakterizován použitím páru šneků, které odlišují tento vytlačovací stroj do jednošnekového vytlačovacího stroje.

Jednošnekový vytlačovací stroj má jediný šnek a často používá normalizovaný prefabrikovaný šnek, v důsledku čehož nemohou být šnekové prvky obměňovány, což je naopak možné u dvoušnekového vytlačovacího stroje, jak to bude popsáno dále.

Dvoušnekový vytlačovací stroj obsahuje napájecí jednotku s regulovatelným přívodem, pracovní válec, šneky, lopátkové prostředky, hřídele šneků, prostředky pro ohřívání/chlazení pracovního válce, výstupní hubice (chlazená hubice, vyhřívaná hubice, tvářecí hubice) a řezačku extrudátu (vytlačovaného pásu) a je vybaven možností změny míchacího tlaku a teploty, volbou geometrie šneků, rychlosti otáčení šneků a šnekových prvků, které mají být uspořádány na šnekových hřídelích. Kromě toho v případě nutnosti může mít pracovní válec různé kombinace délek a typů podle zamýšleného použití, přičemž v případě, že je to žádoucí, může být regulována i teplota pracovního válce.

Dvoušnekový vytlačovací stroj zpracovává vsázku pomocí dvou šneků a umožňuje změnu kombinace axiálních šnekových prvků, takže lze za použití dvoušnekového vytlačovacího stroje dosáhnout oproti jednošnekovému vytlačovacímu stroji mnoho výrazných výhod, mezi které patří zejména:

1) ve srovnání s jednošnekovým vytlačovacím strojem je dvoušnekový vytlačovací stroj charakterizován pozitivním transportem materiálů mezi šneky, což umožňuje snadnější míšení smykově senzitivních nízkoviskózních materiálů. Takto například lepšího smíšení konzistenčně odlišných materiálů, jakými jsou například olej a voda, může být dosaženo ve dvoušnekovém vytlačovacím stroji;

2) ve srovnání s jednošnekovým vytlačovacím strojem je dvoušnekový vytlačovací stroj výrazně lepší, pokud jde o smykové namáhání vytlačovacího materiálu, směšovací účinnost a transportní kapacitu.

Kromě toho je třeba uvést, že rozumná volba šnekových prvků je extrémně důležitá pro dosažení požadovaného zamýšleného vyššího účinku způsobu podle vynálezu. Předpokládá se, že vhodná volba šnekových prvků může ovlivnit míru rozpustnosti farmaceuticky účinné látky v polymerní matrici. Šnekové prvky dále ovlivňují homogenitu farmaceutické kompozice. Bylo například
 5 pozorováno, že použití jednoho nebo více levotočivých prvků minimalizuje degradaci polymeru a zvyšuje rozpustnost farmaceuticky účinné látky v polymerní matrici. Navíc bylo pozorováno, že správná volba hnětacích prvků ještě dále zlepšuje homogennost míšení a rozpustnost farmaceuticky účinné látky v polymerní matrici.

10 Procesní parametry, mezi které například patří tlak, teplota, rychlost přivádění polymeru a farmaceuticky účinné látky, množství a rychlost přivádění přísad, pokud jsou takové přísady použity, jsou závislé na typu použité farmaceuticky účinné látky a typu použitého biologicky odbouratelného polymeru a na použitém smykovém směšovací zařízení. Je důležité zvolit takovou kombinaci uvedených parametrů, aby farmaceuticky účinná látka, biologicky odbouratelný
 15 polymer a další případné pomocné látky byly udržovány na teplotě nižší, než je jejich teplota rozkladu, a měnit procesní parametry v závislosti na požadovaných charakteristikách finálních produktů. Takto je důležité, aby teplota přechodu do skelného stavu (T_g) použitého biologicky odbouratelného polymeru byla výhodně nižší než 60 °C, aby smykové míchání mohlo být provedeno při mírné teplotě, jak to bude popsáno níže.

20 Obecně se smykové míchání ve stupni b) provádí při teplotě v rozmezí od asi 60 do asi 140 °C, výhodně v rozmezí od asi 80 do asi 120 °C a výhodněji v rozmezí od asi 95 do asi 115 °C.

Směšovací hmotnostní poměr farmaceuticky účinné látky k biologicky odbouratelnému polymeru závisí na typu farmaceuticky účinné látky, biologicky odbouratelného polymeru a na zamýšleném
 25 použití farmaceutické kompozice. Výhodně se tento hmotnostní poměr farmaceuticky účinné látky k biologicky odbouratelnému polymeru pohybuje v rozmezí od asi 5:95 do asi 25:75, výhodněji v rozmezí od asi 10:00 do asi 20:80 a nejvýhodněji v rozmezí od asi 10:90 do asi 15:85.

30 Jak již bylo uvedeno výše, je významnou výhodou dosaženou způsobem podle vynálezu skutečnost, že farmaceuticky účinná látka je dostatečně rozpuštěna v polymerní matrici. Množství farmaceuticky účinné látky rozpuštěné v polymerní matrici se reguluje v závislosti na požadovaném finálním použití a zamýšlené rychlosti uvolňování farmaceuticky účinné látky. Výhodně je alespoň 50 % hmotnosti farmaceuticky účinné látky rozpuštěno v polymeru, výhodněji je farmaceuticky účinná látka rozpuštěna v polymeru alespoň v množství asi 90 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné látky přítomné ve farmaceutické kompozici.
 35

40 Jak již bylo uvedeno výše, jsou farmaceutické kompozice ve formě mikročástic obzvláště vhodné pro tvorbu injikovatelných kompozic a tedy pro parenterální podání. Za účelem parenterálního podání mohou být uvedené mikročástice dispergovány nebo/a rozpuštěny ve fyziologicky přijatelném farmaceutickém nosiči a podány buď jako suspenze nebo jako roztok. Ilustrativními příklady vhodných farmaceutických nosičů jsou voda, fyziologický roztok, dextrózové roztoky, fruktózové roztoky, ethanol nebo oleje živočišného, rostlinného nebo syntetického původu. Farmaceutický nosič může rovněž obsahovat konzervační činidla, například benzylalkohol, pufrý a obdobné přísady obvyklé ve farmaceutických kompozicích. Některými oleji, které mohou být
 45 použity pro intramuskulární injekční podání, jsou sezamový olej, olivový olej, podzemnicový olej, kukuřičný olej, mandlový olej, olej ze semen bavlníku, arašídový olej a ricínový olej, přičemž nejvýhodnějším z těchto olejů je sezamový olej.

50 Formulace s pozvolným uvolňováním účinné látky se výhodně podává intramuskulárně, subkutánně nebo intravenózně, přičemž výhodným způsobem podání je intramuskulární podání, i když i další způsoby podání, jakými jsou orální podání nazální podání za použití spreje, a podobně, mohou být použity v případě, že to odpovídá potřebám pacienta.
 55

Uvedené mikrokapsle mohou být smíšeny s libovolným inertním nosičem a použity při laboratorních testech za účelem stanovení koncentrace farmaceuticky účinné látky uvolněné z mikročástic do moče, krevního séra a podobně, jak je to známo v rámci dosavadního stavu techniky.

- 5 V souladu s tím suspenze nebo roztok získaný způsobem podle vynálezu a podaný pacientovi uvolňuje farmaceuticky účinnou látku po dobu alespoň asi 2 týdnů v dávce dostatečné pro anta-
- 10 nizování účinků serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A}, výhodněji po dobu asi 2 týdnů až asi jednoho měsíce. Nicméně mohou být připraveny i suspenze nebo roztoky, které jsou schopné uvolňovat farmaceuticky účinnou látku po dobu delší než je jeden měsíc v případě, že je nezbytné

podávat takovou suspenzi nebo roztok pacientovi, který tento způsob podání farmaceuticky účinné látky potřebuje.

V rámci výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu je poskytnut způsob produkce farma-

- 15 ceutické kompozice, který zahrnuje následující stupně.
- Ve stupni a) této výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se výhodné množství farma-
- 20 ceuticky účinné látky schopné vykazovat účinnost antagonisty serotoninového receptoru smísí s vhodným množstvím biologicky degradovatelného polyesteru za atmosférických podmínek a při teplotě z rozmezí od asi 20 do 30 °C po dobu dostatečnou ke vzniku velmi dobře promísené

- suché směsi farmaceuticky účinné látky a biologicky odbouratelného polyesteru. V tomto výhodném provedení může být použit libovolný z výše popsaných polyesterů. Jak již bylo uvedeno
- 25 výše, měl by mít tento polyester teplotu přechodu do skelného stavu nižší než asi 60 °C.
- Ve stupni b) uvedeného výhodného provedení se suchá směs ze stupně a) vede ve dvoušnekovém

- 30 vytlačovacím stroji vybaveném vhodnými hnětacími a míchacími prvky při vhodné teplotě a tlaku po dobu dostatečnou k tomu, aby polymer změkkl za vzniku ztekuceného média a aby alespoň 50 % hmotnosti farmaceuticky účinné látky bylo rozpuštěno ve ztekuceném polyesterovém

- 35 médiu k vytvoření v podstatě homogenně dispergované směsi farmaceuticky účinné látky a polyesteru. Tato homogenní směs se potom tvaruje do výše popsaného pásu vytlačovaného materiálu.
- V rámci výhodnější formy tohoto výhodného provedení bylo pozorováno, že použití alespoň

- 40 jednoho levotočivého prvku při vytvoření šneku pozoruhodně zlepšuje kvalitu vytvořených mikrokapslí. Mikrokapsle podle tohoto provedení vykazují větší množství farmaceuticky účinné látky rozpuštěné v polyesterové matici, v důsledku čehož jsou tyto částice homogennější.
- Kromě toho bylo pozorováno, že použití úzkého teplotního rozmezí asi 95 až asi 115 °C dále

- 45 zlepšuje kvalitu farmaceutických kompozic.
- Ve stupni c) uvedeného výhodného provedení se pás farmaceutické kompozice ze stupně b) peletizuje výše popsaným způsobem.
- Konečně ve stupni d) tohoto výhodného provedení se pelety rozmělní na prášek výše popsaným

- 50 způsobem za vzniku injikovatelných mikročástic farmaceutické kompozice s pozvolným uvolňováním farmaceuticky účinné látky. Tyto mikročástice se potom prosejí za vzniku jednotných mikročástic majících distribuci velikosti částic od asi 10 do 2000 mikrometrů.
- V rámci jiné výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se pevné roztoky obsahující polymer PLGA a sloučeninu I získají výše uvedeným způsobem. Při tomto výhodném provedení se míšení za sucha polymeru PLGA a sloučeniny I provádí při teplotě asi 25 °C. Výhodný hmot-

Karla Fishera. Sušení minimalizuje degradaci polymeru PLGA a výraznou měrou omezuje tvorbu jakéhokoliv transesterifikačního produktu reakcí PLGA se sloučeninou I.

Podle dalšího znaku vynálezu je poskytnuta farmaceutická kompozice s pozvolným uvolňováním léčivé látky obsahující mikročástice, které mají distribuci velikosti částic od asi 10 do 100 mikrometrů a které jsou tvořené:

a) výše popsaným biologicky odbouratelným polymerem v množství asi 80 až 95 % hmotnosti, přičemž tento polymer má teplotu přechodu do skelného stavu (T_g) nižší než asi 60 °C a

b) výše popsanou farmaceuticky účinnou sloučeninou I nebo její farmaceuticky přijatelnou solí v množství asi 5 až do 20 % hmotnosti,

přičemž sloučenina vzorce I je v podstatě rozpuštěna a jednotně dispergována v matrici polymeru PLGA.

V rámci výhodnější formy tohoto znaku vynálezu je výhodným polymerem polylaktid-ko-glykolidový polymer (PLGA). Výhodný hmotnostní poměr sloučeniny vzorce I k polymeru PLGA činí 15:85 až 5:95.

Jak již bylo uvedeno výše, mohou být kompozice podle vynálezu smíšeny s farmaceuticky přijatelným nosičem schopným podání výhodným způsobem k dosažení pozvolného uvolňování sloučeniny vzorce I. Tato sloučenina vzorce I, kterou je (+)-alfa-(2,3-dimethoxyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]-4-piperidinmethanol, může být takto dodávána pacientovi po dobu dnů nebo týdnů. Výhodně formulace s pozvolným uvolňováním účinné látky obsahuje mikročástice podle vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič pro parenterální podání ve formě vodné suspenze, roztoku v oleji, olejové suspenze nebo emulze. Výhodněji farmaceutické kompozice podle vynálezu podané pacientovi uvolňují sloučeninu vzorce I po dobu alespoň asi 2 týdnů a nejvýhodněji po dobu od asi 2 týdnů do asi 1 měsíce v dávce dostatečné antagonizovat účinky serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A}.

Poněvadž částice podle vynálezu uvolňují (+)-alfa-(2,3-dimethoxyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]-4-piperidinmethanol („účinná složka“) do pacientova těla za účelem dosažení terapeutického účinku, jsou mikročástice podle vynálezu použitelné pro všechny aplikace, v rámci kterých je účinná složka užitečná. Některé z těchto indikací byly popsány v patentech genericky zahrnujících uvedenou účinnou složku (patent US 4 783 471) nebo specificky nárokuje uvedenou účinnou složku (patenty US 5 134 149, US 5 561 144, US 5 618 824, US 5 700 812, US 5 700 813 a US 5 721 249 a mezinárodní přihláška PCT/US97/02597). Tyto patentové dokumenty popisují indikace zahrnující psychózy (včetně schizofrenie), nutkavou poruchu, trombotické onemocnění, koronární vasospasmus, intermitentní klaudikaci, anorexii nervosa, Raynaudsův fenomén, extrapyramidální vedlejší účinky, úzkost, arytmii, depresi a bipolární poruchu, poruchy spánku a odřikání drog (například kokainu a nikotinu). Některé z těchto indikací jsou zahrnuty ve výše citovaných patentech a v patentech US 4 877 798 a US 5 021 428.

Zde uvedenými psychózami jsou stavy, kdy pacient prožívá výraznou mentální poruchu organického nebo/a emočního původu charakterizovanou poruchou osobnosti a ztrátou kontaktu s realitou mnohdy spojenou s falešnými představami, halucinacemi nebo iluzemi. Reprezentativní příklady psychotických onemocnění, která mohou být léčena kompozicemi podle vynálezu, zahrnují schizofrenii, schizofrenoidní poruchy, schizoafekční poruchy, poruchy klamného vnímání, krátké psychotické poruchy, sdílené psychotické poruchy, jinak nespecifikované psychotické poruchy a látkou indukované psychotické poruchy. V tomto ohledu je doporučována publikace Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4. vydání, American Psychiatric Association. Uvedená účinná složka se v současnosti klinicky testuje při léčení schizofrenie.

- Uvedená účinná složka má profil atypického antipsychotika v četných preklinických neurochemických a elektrofyziologických modelech a modelech chování vykazujícího antipsychotickou účinnost. Tyto účinky zahrnují snížení MDMA-indukovaného uvolňování dopaminu ve striatu, selektivní účinky na A10 vs. A9 neuronální účinnost po chronickém podání, blokádu amfetamin-stimulované lokomace a reverzi agonistou 5-HT₂ indukovaný deficit v prepulzní inhibici a latentní inhibici. Viz Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 266: 684 až 691 (1993), S. M. Sorensen a kol., „Characterization of the 5-HT₂ receptor antagonist MDL 100,907 as a putative atypical antipsychotic: behavioral, electrophysiological and neurochemical studies“; Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 277:968 až 981 (1996), J. H. Kehne, „Preclinical characterization of the potential of the putative atypical antipsychotic MDL 100,907 as a potent 5-HT_{2A} antagonist with a favorable CNS safety profile“; a CNS Drug Reviews, 3(1): 49 až 67 (1997, C. J. Schmidt a kol., „MDL 100,907: A selective 5-HT_{2A} receptor antagonist for the treatment of schizophrenia“.
- Pacienti trpící nutkavou poruchou (obsessive-compulsive disorders, OCD) nedokáží inhibovat nebo „odfiltrovat“ dotěrné, neodbytné a stresující myšlenky nebo obrazy. Poněvadž porucha OCD je charakterizována deficitní „poznávací filtrací“ a aberantní metabolickou aktivitou v obvodu spojujícím orbitální kůru mozkovou a striatum, bylo předpokládáno, že pacienti s poruchou OCD by mohly vykazovat deficitní PPI (prepulzní inhibice). Bylo zjištěno, že uvedená účinná složka restauruje narušenou PPI. O tom viz Psychopharmacology 124: 107 až 116 (1996), R. A. Padich a kol., „5HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating: II. Effects of 5HT_{2A} antagonist MDL 100,907 on disruption of sound and light prepulse inhibition produced by 5HT agonists in Wistar rats“.
- Uvedená účinná složka je rovněž účinná v rámci prevence akutní trombózy, zejména trombózy koronárních arterií. Tato sloučenina snižuje míru agregace krevních destiček v důsledku malých alterací v endoteliální výstelce vaskulatury a takto preventivně brání vzniku akutních patologických trombů. O tom viz patent US 5 561 144.
- Úzkost, variantní angína, anorexia nervosa, Raynaudův fenomén a koronární vasospasmus jsou zde chápány ve smyslu definovaném ve 27. vydání publikace Dorland's Illustrated Medical Dictionary.
- Fibromyalgie je chronický chorobný stav, při kterém pacient trpí četnými symptomy, mezi které například patří roztroušené muskuloskeletální bolesti, únava, ranní ochablost a poruchy spánku, které mohou být charakterizovány jako neadekvátnost čtvrtého spánkového stupně.
- Extrapyramidální boční účinky často doprovázejí podání neuroleptických činidel, jakými jsou haloperidol a chlorpromazin. Pacienti mnohdy zažívají parkinsonoidní syndrom, v rámci kterého dochází ke svalové ztuhlosti a třesu. Jiní zažívají akathisii a akutní dystonické reakce.
- Uvedená účinná složka prodlužuje trvání akčního potenciálu myokardiální tkáně produkující prodloužení refrakční periody této tkáně a vykazuje při hodnocení za použití klasifikačního Vaughan Williamsova systému třídu III antiarytmické účinnosti.
- Farmaceutická kompozice podle vynálezu může být použita v rámci léčení spojeného s odříkáním drog. O tom viz T. F. Meert a kol., European Journal of Pharmacology 183:1924, kde antagonistu receptoru 5HT₂ inhibuje preferenci pro alkohol a kokain v modelu odříkání drog, ve kterém jsou jako pokusná zvířata použiti hlodavci. Pro demonstrování schopnosti kompozic s pozvolným uvolňováním účinné látky podle vynálezu léčit závislost pacientů na drogách mohou být použity i další zvířecí modely, jako například autostimulační model s hlodavci, který je popsán v: R. A. Frank a kol., Behavioral Neuroscience 101: 546 až 559 (1987).
- Kompozice podle vynálezu jsou použitelné při léčení pacientů trpících depresivními a bipolárními poruchami. V publikaci Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (třetí

revidované vydání) („DSM-III-R“) jsou depresivní stavy definované jako velká deprese, dystymie a depresivní porucha NOS. V rámci vynálezu jsou do této kategorie zahrnuty i velké depresivní příhody zahrnující deprese chronického typu, melancholii a sezónní depresivní stavy. Bipolární poruchy zahrnují bipolární poruchu, cyklothymii a bipolární poruchu NOS.

5

Znakem depresivních poruch je jedna nebo více period deprese bez anamnézy buď maniakálních nebo hypomaniakálních příhod. Znakem bipolárních poruch je přítomnost jedné nebo více maniakálních nebo hypomaniakálních příhod obvykle doprovázených jednou nebo více příhod velké deprese. Maniakální nebo hypomaniakální epizoda je odlišitelnou periodou, v průběhu které dochází k expanzivnímu nebo iritovatelnému zvednutí nálady predominantní nálady, které je sdruženo se symptomy maniakálního syndromu definovaného ve výše citované publikaci DSM-III-R. Jde o závažnou poruchu způsobující výrazné zhoršení zaměstnaneckého a sociálního chování pacienta.

10

Velká deprese zahrnuje jednu nebo více větších depresivních příhod. Větší depresivní příhoda je charakterizována: 1) alespoň pěti z následujících symptomů: zhoršená nálada, ztráta zájmu o zábavu (anhedonia), výrazný úbytek nebo přírůstek na váze v případě, že není držena dieta, nespavost nebo nadměrná spavost, psychomotorické vzrušení nebo psychomotorická retardace, únava nebo ztráta energie, pocit zbytečnosti nebo nadměrné nebo nepřístslušné viny, snížená schopnost myšlení nebo koncentrace nebo vracející se myšlenky na smrt včetně sebevraždy; 2) skutečností, že nebylo určeno, že poruchu inicioval a udržoval organický faktor; 3) skutečností, že nedochází k falešným představám nebo halucinacím po dobu dvou týdnů absence prominentních náladových symptomů; a skutečností, že velká depresivní příhoda není přidružená ke schizofrenii, schizofrenoidní poruše, přeludové poruše nebo psychotické poruše NOS.

25

Dystymie má anamnézu zhoršené nálady vždy po dobu několika dnů v průběhu prvních dvou roků této poruchy; tento stav nesplňuje kritéria platná pro velkou depresivní příhodu. Zhoršená nálada se u dětí a dospívajících může projevovat jako podrážděnost. Rovněž jsou v tomto případě přítomné alespoň dva z následujících symptomů: malá chuť k jídlu nebo naopak přejídání, nespavost nebo naopak nadměrné spaní, malá energie nebo únava, nízká sebeúcta, malá schopnost koncentrace, neschopnost činit rozhodnutí nebo pocit beznaděje. Tyto symptomy nejsou superponovány na chronickou psychotickou poruchu, jakou je například schizofrenie nebo přeludová porucha. Rovněž zde nelze určit, že by porucha byla iniciována nebo udržována organickým faktorem.

35

Existuje několik způsobů, jak prokázat, že kompozice podle vynálezu je užitečná při léčení depresivních poruch a bipolárních poruch, přičemž těmito způsoby jsou například pokusy prováděné na zvířecích modelech. O tom například: „Animal Models as Simulations of Depression“, Paul Willner, *TiPS* 12:131 až 136 (duben 1991); „Animal Models of Depression: An overview“, Paul Willner, *Pharmac. Ther.* 45:425 až 455 (1990). Jedním z takových modelů je chronický mírněstresový model deprese známý jako Chronic Mild Stress Model of Depression („CMS“).

40

Model CMS využívá mírné stresory, jakými jsou například odepření potravy a vody, naklonění klece, změny druhů klece a podobně. V průběhu periody několika týdnů vystavení zvířat těmto mírným stresorům zvířata postupně omezují spotřebu vysoce oblíbeného roztoku sacharózy, přičemž toto omezení přetrvává (u kontrolní skupiny zvířat) ještě po dobu několika týdnů potom, co bylo působení stresorů přerušeno. Tato snížená citlivost k odměně (roztok sacharózy) je ukazatelem anhedonie, což je symptom velké depresivní příhody (o tom viz například *Behavioral Pharmacol.* 5: dodatek 1, str. 86 (1994), kde jsou v rámci CMS testovány lithium, carbamazepin a ketoconazol; *Psychopharmacology* 93:358 až 364 (1987), kde je v rámci CMS testováno tricyklické antidepresivní činidlo; a *Behavioral Pharmacology*. 5:344 až 350 (1994), kde je v rámci CMS testován inhibitor katechol-O-methyltransferázy).

50

Následující studie CMS byla provedena za použití uvedené účinné složky kompozice podle vynálezu (dále označované jako MDL 100,907) srovnávané se známou antidepresivní sloučeninou imipraminem.

- 5 Krysí samečkové Wistar byli přivedeni do laboratoře dva měsíce před započatím experimentu, přičemž v této době činila jejich tělesná hmotnost průměrně 300 g. Pokusná zvířata byla přechovávaná v samostatných klecích, ve kterých měla volný přístup k potravě a vodě a ve kterých byl udržován 12 hodinový cyklus světlo/tma (světlo po 8 hodině dopolední) a teplota asi 22 °C.
- 10 Nejdříve byla zvířata trénována tak, aby konzumovala 1% roztok sacharózy; tento trénink spočíval v osmi jednohodinových základních testech, v průběhu kterých byla podávána do klece sacharóza a po kterých následovalo 14 hodinové odepření potravy a vody; spotřeba roztoku sacharózy byla měřena zvážением předběžně zvážení lahvi obsahující roztok sacharózy na konci testu. Následně byla konzumace sacharózy monitorována za stejných podmínek v týdenních intervalech v průběhu celého experimentu.

- 15 Na základě spotřeby sacharózy při finálním základním testu byla zvířata rozdělena do dvou srovnatelných skupin. Jedna skupina byla vystavena chronickému mírnému stresu po dobu 9 po sobě následujících týdnů. Každý týden stresového režimu sestával ze dvou period odepření potravy a vody (12 a 14 hodin, dvou period naklonění klece o 45° (12 a 14 hodin), dvou period přerušovaného osvětlení v průběhu noci (světla jsou zapnuta každé dvě hodiny), dvě 14 hodinové periody znečištěné klece (200 ml vody do pilinové podestýlky), dvě 14 hodinové periody pobytu dvou zvířat v jedné kleci, a dvě čtrnáctihodinové periody nízkointenzitního atroboskopického osvětlení (150 záblesků za minutu). Stresory byly aplikovány kontinuálně dnem i nocí a zařazovány nahodile. Kontrolní zvířata byla přechovávaná v separátní místnosti a neměla žádný kontakt se stresovanými zvířaty. Před každým sacharózovým testem jim byla po dobu 14 hodin odepřena potrava a voda, avšak jinak pro ně byla potrava a voda volně dostupná. Na základě jejich skóre spotřeby sacharózy byla po třítydenním stresu jak stresovaná, tak i kontrolní zvířata rozdělena dále do srovnatelných podskupin (n=8) a po následujících pět týdnů přijímala denní dávky vehikula (1 ml/kg intraperitoneálně (ip)), imipraminu (10 mg/kg, ip) nebo MDL 100,907 (0,002, 0,02 a 0,2 mg/kg orálně). Všechny injekce léčivých látek měly objem 1 ml/kg tělesné hmotnosti. Léčivé látky byly podávány v 10 hodin dopoledne a sacharózové testy byly provedeny 24 hodin po posledním ošetření léčivou látkou. Po pěti týdnech bylo ošetření ukončeno a jeden týden po tom byl proveden finální sacharózový test. Stres byl aplikován během celé periody ošetření a během následného týdne bez ošetření.

Výsledky se analyzují množinovou varianční analýzou a následným Fisherovým testem LSD pro srovnání středních hodnot post hoc.

- 40 Chronický mírný stres způsobuje postupné snížení konzumace 1% roztoku sacharózy, přičemž při finálním základním testu činí spotřeba sacharózy přibližně 13 g v obou skupinách. Po třech týdnech stresu (týden 0) zůstala spotřeba sacharózy na hodnotě 12,4 (±0,4) g ve skupině kontrolních zvířat, zatímco spotřeba sacharózy klesla ve skupině stresovaných zvířat na 7,2 (±0,2) (p<0,001). Tento rozdíl ve spotřebě sacharózy mezi kontrolní skupinou zvířat a skupinou stresovaných zvířat ošetřených vehikulem zůstal na stejné úrovni v průběhu celé zbylé části experimentu.

- 50 Imipramin neměl výraznější účinek na spotřebu sacharózy u kontrolních skupiny zvířat [F(1,84)=0,364; NS]. Avšak tato léčivá látka způsobila postupný vzrůst spotřeby sacharózy u stresovaných zvířat [F(1,84)=16,776; p<0,001]. Spotřeba sacharózy u imipraminem ošetřených stresovaných zvířat byla významně zvýšena oproti skóre týdne 0 po čtyřech týdnech ošetření (p=0,05) a po pěti týdnech zde nebyl žádný významný rozdíl mezi skupinou léčivou látkou ošetřených stresovaných zvířat a skupinou léčivou látkou ošetřených kontrolních zvířat a skupinou fyziologickým roztokem ošetřených kontrolních zvířat. Toto zvýšení spotřeby imipraminem ošet-

řených stresovaných zvířat bylo zachováno na stejné úrovni i jeden týden po přerušení podávání léčivé látky.

5 Léčivá látka MDL 100,907 nemá významný vliv na spotřebu sacharózy u kontrolní skupiny zvířat [léčivý efekt: $F(3,168)=0,0821$; NS léčení x týdenní interakce: $F(15,168)=0,499$; NS]. U stresovaných zvířat léčivá látka postupně reverzuje CMS-indukovaný deficit spotřeby sacharózy, což má za následek významný léčivý efekt [$F(3,168)=22,567$; $p<0,001$] a významnou hodnotu léčení x týdenní interakce ($F(15,158)=1,559$; $p=0,05$).

10 U skupiny stresovaných zvířat došlo pro dvě vyšší dávky MDL 100,907 (0,02 a 0,2 mg/kg) k významnému zvýšení konzumace sacharózy oproti výchozímu skóre (týden 0) po dvou (0,02 mg/kg) a třech (0,2 mg/kg) týdnech léčení ($p=0,03$ respektive $p=0,04$). Tento účinek dále rostl v průběhu příštích týdnů a na konci léčebné periody (týden 5) bylo množství roztoku sacharózy zkonsumované těmito zvířaty srovnatelné s množstvím roztoku sacharózy zkonsumovaným
15 vehikulem ošetřenými kontrolními zvířaty a výrazně vyšší než množství roztoku sacharózy zkonsumované vehikulem ošetřenými stresovanými zvířaty (0,02 mg/kg: $p<0,001$, 0,1 mg/kg: $p=0,002$).

20 U nejnižší dávky 0,002 mg/kg léčivé látky MDL 100,907 nebyl zjištěn žádný významný účinek na konzumaci sacharózy v průběhu celé léčebné periody. V důsledku toho se po pěti týdnech léčení konzumace sacharózy stresovaných a touto dávkou ošetřených zvířat nelišila od konzumace sacharózy vehikulem ošetřených stresovaných zvířat ($p=0,860$) a byla významně nižší než spotřeba vehikulem ošetřených kontrolních zvířat ($p<0,01$). Jeden týden po přerušení léčení se konzumace sacharózy významně neměnila u všech MDL-ošetřených kontrolních zvířat
25 (0,002 mg/kg: $p=0,2$; 0,02 mg/kg: $p=0,9$; 0,2 mg/kg: $p=0,4$) a stresovaných zvířat (0,002 mg/kg: $p=0,6$; 0,02 mg/kg: $p=0,8$; 0,2 mg/kg: $p=0,6$).

30 Nicméně pro demonstrování užitečnosti kompozic podle vynálezu při léčení deprese může být použit vyhodnocovací systém Abbreviated Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression, vztahující se ke klinickým testům prováděným na lidech. Tento vyhodnocovací systém obsahuje řadu 17 kategorií, v rámci kterých se například vyhodnocuje zhoršená nálada, pocit viny, sebevražedné úmysly, nespavost a úzkost, s cílem dojít ke skóre, které ukazuje ošetřujícímu lékaři, zda pacient trpí či netrpí depresí.

35 V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků a obsahem popisné části.

40 Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech se používají dále uvedené zkratky:

45	PLGA 50/50	poly(DL-laktid-ko-glykolid) obsahující obě složky v molárním poměru 50:50;
	DSC	diferenční skanovací kalorimetrie;
	GPC	gelová permeační chromatografie;
	HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie;
	IV	vnitřní viskozita;
50	MV	index toku taveniny;
	NMR	nukleární magnetickorezonanční spektroskopie;
	SEM	skanovací elektronová mikroskopie;
	T_g	teplota přechodu do skelného stavu;
55	T_m	teplota tání-píková hodnota.

Obecná charakterizace použitých analytických technik

Za účelem charakterizace farmaceutických kompozic podle vynálezu byly použity následující analytické techniky:

- 5 NMR: nukleární magnetickorezonanční spektroskopická analýza se provádí za použití 200 MHz spektrometru pro stanovení obsahů farmaceuticky účinných sloučenin, tj. léčivých látek použitých v rámci vynálezu; 500 MHz spektrometr byl použit pro kvantifikování míry transesterifikace; vzorky byly připraveny jako hmotnostně 1% roztoky v CDCl_3 ;
- 10 DSC: tepelné přechody byly měřeny za použití kalorimetru TA Instruments model 3200; tepelné skany od 0 do 200 °C byly připraveny v dusíkové atmosféře za použití rychlosti skanování 10 °C/minutu; pro analýzu byly použity křivky DSC získané z prvního zahřívacího běhu;
- 15 GPC: molekulové hmotnosti polymerů byly analyzovány za použití zařízení Waters 201 vybaveného detektorem indexu lomu a UV; pro analýzu byl připraven roztok obsahující 2,0 mg/ml polymeru v THF;
- 20 HPLC: obsah léčivé látky byl stanoven vysokotlakou kapalinovou chromatografií za použití systému Hewlett–Packard 1090; vzorky byly připraveny ve vodném roztoku CH_3CN ;
- 25 IV: viskozita roztoku, tj. inherentní viskozita vzorků polymeru byla měřena při teplotě 25 °C a hmotnostní koncentrací roztoku polymeru v chloroformu rovné 0,5 %;
- MV: index toku taveniny polymeru PLGA byl stanoven za použití Kayenessova kapilárního reometru; teplota komory reometru byla udržována na 125 °C a viskozitní výpočty byly vztaženy k výtlačné hubici mající délku 15 mm a průměr 1 mm;
- 30 SEM: vzorky pro SEM byly připraveny kryogenním mletím pod kapalným dusíkem za účelem obnažení vnitřní struktury; mikrografy SEM desintegrovaných vzorků byly získány po jejich povlečení zlatem při zvětšení 5 000 až 10 000x.

35
Příklad 1

Příklad 1 demonstruje, že míšením v tavenině provedeném v mixéru Haake System 90 může být dosaženo znamenitého dispergování farmaceuticky účinné látky v polymerní matici (a tedy získání pevného roztoku). Polymerem použitým tímto příkladem byl polymer PLGA 50/50 mající IV 0,7 dl/g. Farmaceuticky účinnou látkou použitou v tomto příkladu byla sloučenina vzorce I, tj. (+)-alfa-(2,3-dimethoxyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]-4-piperidinmethanol.

45 Mixér Haake System 90 byl vybaven vyhřívanou směšovací nádobou mající tři zóny s regulovanou teplotou. Ve směšovací nádobě jsou uspořádány dvě proti sobě se otáčející směšovací lopatky a tato nádoba je opatřena přívodem materiálu do nádoby a odvodem materiálu z nádoby. Rychlost otáčení v otáčkách za minutu je regulována operátorem v závislosti na požadované míře míchání. Mixér Haake System 90 je rovněž vybaven počítačovou jednotkou, která reguluje teplotu v nádobě a délku směšovacího cyklu.

50 Aby se zamezilo zvýšenému obsahu vlhkosti v průběhu skladování, jsou všechny materiály přechovávány v mrazáku obsahujícím vysoušecí prostředek (pohlcovač vlhkosti). Veškerý transport materiálu se provádí v exsikátoru. Všechny materiály jsou váženy v rukavicové skřínce pod atmosférou vysušeného dusíku. Jakmile se tyto materiály zváží, jsou nádoby s těmito materiály zataveny, umístěny do exsikátoru a transportovány do mixéru Haake System 90.

55

Míšení polymeru PLGA 50/50 se sloučeninou vzorce I bylo provedeno ve čtyřech separátních bžích následujícím způsobem.

5 56 g polymeru PLGA a 14 g sloučeniny vzorce I se v každém z uvedených běhů zváží v rukavi-
cové skřínce a zataví v separátních nádobkách. Mixér Haake System 90 se vyhřeje na požado-
vanou teplotu a rychlost otáčení míchacích lopatek se nastaví na požadovanou rychlost otáčení.
Nejdříve se do směšovací nádoby zavede asi polovina polymeru PLGA a potom polovina
10 sloučeniny vzorce I. Teprve potom se do směšovací nádoby zavede zbytek polymeru PLGA
a následně i zbytek sloučeniny vzorce I. Zavádění materiálů do směšovací nádoby se provádí
pod proudem dusíku s cílem minimalizovat jakoukoliv degradaci polymeru PLGA působením
vlhkosti. Jakmile jsou materiály zavedeny do směšovací nádoby spustí se časový spínač měřící
dobu směšovacího procesu. Potom se ponechá proběhnout směšovací proces. Když je tento smě-
šovací proces ukončen, směšovací nádoba se otevře a materiál se z ní odebere za použití měd-
ných škrabek. Takto odebraný materiál se zavede do nádobky, ve které se zataví pod dusíkovou
15 atmosférou. Číslo běhu, poměr polymeru PLGA ke sloučenině vzorce I, doba potřebná
k dosažení promíšení, teplota a rychlost otáčení lopatek (otáčky za minutu) jsou uvedeny
v následující tabulce I. V této tabulce I je rovněž uveden kontrolní běh (K), při kterém je ve smě-
šovací nádobě přítomen pouze polymer PLGA.

20

Tabulka I

Číslo běhu	Materiály	Doba	Teplota	Rychlost otáčení (ot./min)
K	100 % PLGA	3 min	105 °C	60
1	80/20 PLGA/slou- čenina vzorce I	5 min	105 °C	60
2	80/20 PLGA/slou- čenina vzorce I	5 min	115 °C	60
3	80/20 PLGA/slou- čenina vzorce I	4 min	118 °C	60
4	80/20 PLGA/slou- čenina vzorce I	5 min	123 °C	60

25 Materiály získané míšením v tavenině ze všech běhů uvedených v tabulce I se analyzují za pou-
žití DSC. Všechny vzorky běhů 1 až 4 z tabulky I mají jedinou teplotu přechodu do skelného
stavu T_g rovnou asi 34 až 37 °C, zatímco původní teplota T_g polymeru PLGA byla rovna 47 °C.
To jednoznačně ukazuje, že podstatné množství sloučeniny vzorce I je rozpuštěno v matici tvo-
řené polymerem PLGA. Analýza DSC rovněž ukazuje malý pík teploty tání odpovídající tání
sloučeniny vzorce I při teplotě okolo 120 °C. Tento pík teploty tání odpovídá sloučenině vzorce I,
která není rozpouštěna v polymeru PLGA. Množství sloučeniny vzorce I, která není rozpouštěna
30 v polymeru PLGA je pro běhy 3 až 5 uvedeno v tabulce 2. V každém z těchto běhů byly analyzo-
vány analýzou DSC vždy tři vzorky odebrané z různých oblastí směsi.

Tabulka 2

Směs získaná v běhu č.	Hmotnostní procentický podíl krystalic- ké léčivé látky (= nerozpuštěné v PLGA)
2	2 až 6,6
3	3,5 až 15
4	1,5 až 7

Vzorky směsi získané míšením v tavenině byly analyzovány HPLC za účelem stanovení množství sloučeniny vzorce I ve vzorku. Získané výsledky ukazují, že všechny vzorky obsahují 19 % hmotnosti sloučeniny vzorce I. Vzorky z běhů 2 až 4 byly dále analyzovány za použití SEM. Mikrografy SEM ukazují jednotnou distribuci sloučeniny vzorce I v matrici polymeru PLGA. Analýza NMR vzorků směsi ukazuje, že míra transesterifikace je pod stanovitelnou mezí.

10 Srovnávací příklad 1

Tento srovnávací příklad ilustruje skutečnost, že míšení za sucha polymeru PLGA se sloučeninou vzorce I neposkytuje mísitelnou směs léčivé látky v polymerní matrici.

15 Prášky sloučeniny vzorce I a polymeru PLGA ve hmotnostním poměru 20:80 se ručně promísí. Promíšené prášky se analyzují za použití DSC. První vyhřívací křivka ukazuje pík teploty tání (T_m) sloučeniny vzorce I při teplotě 120 °C a teploty přechodu do skelného stavu (T_g) polymeru při 51 °C, jak se očekávalo. Druhá vyhřívací křivka po vychladnutí z teploty 130 °C ukazuje dva separátní přechody do skelného stavu léčivé látky a polymeru při teplotě 47 °C respektive 23 °C.

20 kdyby obě složky vytvářely mísitelnou směs, očekávalo by se, že bude existovat pouze jediná teplota přechodu do skelného stavu T_g . Tento výsledek proto ukazuje, že roztavená léčivá látka není zcela rozpuštěna v polymerní tavenině.

25 Příklad 2

Tento příklad ilustruje přípravu farmaceutických kompozic obsahujících biologicky odbouratelný polymer a farmaceuticky účinnou látku za použití dvoušnekového vytlačovacího stroje.

30 Experimenty v tomto případě byly provedeny za použití 18 mm dvoušnekového vytlačovacího stroje vyráběného firmou Leistritz, který byl provozován v souběžném rotačním režimu. Použitým polymerem byl polymer PLGA 50/50 mající IV 0,76 dl/g. Použitou farmaceuticky účinnou látkou byla sloučenina vzorce I, tj. (+)-alfa-(2,3-dimethoxyfenyl)-1-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]-4-piperidinmethanol.

35 Uvedené suroviny byly do vytlačovacího stroje zaváděny při regulovaném průtoku za použití zařízení Accurate 8000 v případě polymeru PLGA a zařízení K-Tron T-20 v případě sloučeniny vzorce I. Polymer PLGA a sloučenina vzorce I byly před smíšením sušeny po dobu 48 hodin za vakua. Přívodní zařízení byla v průběhu procesu proplachována dusíkem s cílem minimalizovat vystavení uvedených surovin vzdušné vlhkosti. Šnekové ústrojí bylo sestaveno tak, aby poskytovalo střední úroveň míšení při nadměrném smykovém napětí. Extrudát je veden přes vytlačovací

40

hubici na dopravníkový pás, kde se ponechá pozvolna vychladnout předtím, než se peletizuje v Conairově peletizéru.

5 Extrudáty získané při různých teplotách taveniny a různých rychlostech vytlačování se analyzují za účelem stanovení hmotnostního poměru polymeru PLGA a sloučeniny vzorce I za použití HPLC a NMR. Vzorky extrudátů získaných za těchto odlišných podmínek se analyzují za účelem stanovení střední molekulové hmotnosti (M_w), vnitřní viskozity (IV), teplotních přechodů T_g a T_m za použití DSC a molárních procent transesterifikace za použití NMR. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 3.

10

Tabulka 3

Vz.č.	T.t. Rychlost (°C) šneku (ot/min)	M_w (g/mol)	Vnitřní viskozita	Sloučenina I (HPLC)	T_g (NMR)	T_m	Trans- esteri- fikace (mol.%)
150	138 200	33000	0,40	25,0	22,6	37,3 112,9	5,1
160	135 300	31800	0,37	15,0	15,7	36,6	4,7
170	138 400	32300	0,38	22,0	22,1	36,1	7,4
180	138 200	34700	0,40	14,0	15,8	41,9	9,5
190	116 300	42300	0,40	11,0	14,4	40,4	4,7
200	113 200	44700	0,45	10,0	7,8	43,0	5,5

15 Jak je zřejmé z předcházející tabulky 3 klesá teplota přechodu do skelného stavu T_g farmaceutické kompozice s rostoucí hmotnostním procentickým obsahem sloučeniny vzorce I. To svědčí o tom, že sloučenina vzorce I se rozpouští v matrici polymeru PLGA. To je dále potvrzeno analýzou těchto vzorků za použití SEM, která potvrzuje, že jde o systém s jedinou fází.

20 Vzorky extrudátu se potom mikronizují v kladivovém mlýnu. Tato mikronizace se provádí při proměnných hodnotách procesních parametrů, které zahrnují rychlost rotoru (mění se od 4500 do 7200 otáček za minutu), velikost síta a kryogenní podmínky. Analýza velikosti částic se provádí za použití Coulterova laserového analyzátoru nebo optické mikroskopie kombinované s analyzáto-rem obrazu. Uvedené různé podmínky a výsledky získané při těchto mlecích experimentech jsou shrnuty v následující tabulce 4.

Tabulka 4

Vzorek č.	160	170	180
Velikost síta (in)	0,020	0,012	0,012
Rychlost rotoru (ot./min)	6000	4500	6000
Pod atmosférou dusíku	ano	ano	ano
Střední velikost částic (μm)	196,8	223,7	230,9
Velikost částic D75 (μm)	272,6	253,2	300,7
Velikost částic (μm)	55,9	42,3	50,6

5 Rozemleté částice byly potom klasifikovány za použití sít z nerezavějící oceli sestavených nad sebou ve Fritschově vibrační třepačce. Vzorky částic s velikostí v rozmezí od 45 do 106 mikrometrů se oddělí a testují s cílem zjistit rychlost uvolňování sloučeniny vzorce I z těchto částic.

Příklad 3

10 Tento příklad ilustruje skutečnost, že se snižující se teplotou taveniny ve vytlačovacím stroji klesá i míra transesterifikace. Tento příklad dále ilustruje skutečnost, že použití sloučeniny vzorce I s obsahem nižším než 20 % hmotnosti v polymerní matici má za následek získání kompozice, ve které je sloučenina vzorce I zcela mísitelná s maticí polymeru PLGA.

15 V podstatě se zde opakuje příklad 2 s výjimkou spočívající v tom, že se použije polymer PLGA mající IV 0,44 dl/g při následujících modifikacích vytlačovacího experimentu. Připraví se homogenní suchá prášková směs polymeru PLGA a sloučeniny vzorce I ve hmotnostním poměru 85:15 (PLGA: sloučenina vzorce I). Před míšením za sucha se sloučenina vzorce I mikronizuje v tryskovém mlýnu k dosažení střední velikosti částic 10 mikrometrů. Suchá směs PLGA/sloučenina vzorce I se potom mísí v bubnu za použití mechanického válce. Suchá směs se potom vysuší při okolní teplotě za vakua v průběhu alespoň 16 hodin.

25 Vysušená směs se potom zavádí za použití odměřovacího zařízení K-Tron do dvoušnekového vytlačovacího stroje. Teploty Leistritzova dvoušnekového vytlačovacího stroje se nastaví s cílem dodržení teplot směsné taveniny mezi 104 a 116 °C. Dva extrudátové vzorky taveniny mezi 104 a 116 °C. Dva extrudátové vzorky taveninových směsí PLGA/sloučenina vzorce I se připraví při rychlosti šneku 200 otáček za minutu (vzorek č. 110) a 150 otáček za minutu (vzorek č. 120). Tyto vzorky se analyzují s cílem stanovit vnitřní viskozitu hmotnostní obsah sloučeniny vzorce I, míry transesterifikace (mol. %), teploty přechodu do skelného stavu (T_g , °C) a frakce sloučeniny vzorce I, pokud je přítomná. Získané výsledky jsou shromážděny v následující tabulce 5.

30

Tabulka 5

Vz. č.	Vnitřní viskozita	Hmotn. proc. obsah	Transesterifikace (mol.%)	Teplota přechodu do skelného stavu (T_g , °C)	Frakce krystalické sloučeniny I (%)
		Sloučeniny I HPLC NMR			
110	0,30	14,9 15,3	1,3	38,0	0
120	0,31	15,2 14,7	1,5	39,5	0

5 Míra transesterifikace se kvantifikuje podle dalšího nového píku v ^1H -nukleárně magneticko-rezonančním spektru. Jak je to zřejmé z tabulky 5, je míra transesterifikace významně snížena na 1,3 až 1,5 molárních procent. Jak je to rovněž zřejmé z tabulky 5, nevyskytuje se ve farmaceutické kompozici žádná krystalická sloučenina I, což svědčí o tom, že sloučenina vzorce I je zcela rozpuštěna v matrici polymeru PLGA.

10 Extrudáty kompozice PLGA a sloučeniny vzorce I se rozemelou za použití tryskového mlýnu s fluidním ložem typu Alpine AFG100. Vzhledem k tomu, že k mikronizaci ve fluidním loži tryskového mlýnu dochází vzájemným kontaktem mezi částicemi a nikoliv nárazem částic proti lopatkám, mají částice sklon ke sférickému tvaru. Skutečností je, že optické mikrografy potvrdily, že částice získané na výstupu z tryskového mlýnu s fluidním ložem jsou více sférické než částice získané v kladivovém mlýnu. Byla použita řada podmínek s cílem stanovit účinek rychlosti
15 třídíče a tlaku mlecího vzduchu na distribuci velikosti částic. V tabulce 6 jsou shrnuty podmínky mletí a rezultující velikosti částic. Velikost částic se měří za použití analyzátoru Coulter LS 230 v roztoku v destilované vodě obsahující povrchově aktivní činidlo Twen 80. Vzorky smíšené s nízkomolekulárním polymerem PLGA se mikronizují na menší velikost částic v důsledku křehčímu charakteru polymeru. Použití trysek s větším průměrem snižuje tlak vzduchu v mlecí komoře,
20 což má za následek větší distribuci velikosti částic.

Tabulka 6

Test č.	1	2	3	4
Materiál	110	120	120	120
Průměr trysky (in)	1,9	1,9	3,0	3,0
Rychlost třídiče (ot./min)	7000	4500	3000	5000
Tlak mlecího vzduchu (MPa)	0,8	0,8	0,5	0,5
Střední velikost částic (μm)	23	20	-	37

Příklad 4

5 Opakuje se v podstatě postup podle příkladu 3 s výjimkou spočívající v tom, že použitý polymer PLGA 54/46 má mírně vyšší molekulovou hmotnost a IV 0,66 dl/g, přičemž obsahuje zbytkový monomer v množství 1 molárního procenta. Pelety polymeru PLGA se před míšením za sucha se sloučeninou vzorce I rozemelou na částice s velikostí menší než 125 mikrometrů za použití kladivového mlýnu.

10 Dva vzorky extrudátu PLGA/sloučeniny vzorce I se získají postupem popsaným v příkladu 3 při rychlosti otáčení šneku 200 otáček za minutu a při teplotě taveniny 113 °C (vzorek č. 210) a 116 °C (vzorek č. 2). Tyto vzorky se analyzují stejně jako v příkladu 3 s cílem stanovit vnitřní viskozitu, hmotnostní obsah sloučeniny vzorce I, míru transesterifikace (mol. %), teplotu přechodu do skelného stavu (T_g , °C) a frakci sloučeniny vzorce I, pokud je přítomná. Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 7.

Tabulka 7

Vz. č.	Vnitřní viskozita	Hmotn. proc. obsah Sloučeniny I HPLC NMR	Transesterifikace (mol.%)	Teplota přechodu do skelného stavu (T_g , °C)	Frakce krystalické sloučeniny I (%)
210	0,35	15,0 15,0	3,7	35,0	0
220	0,38	14,1 14,9	2,6	35,0	0

Mletí extrudátů se provede postupem popsáním v příkladu 3. Podmínky mletí a rezultující velikosti částic jsou uvedeny v následující tabulce 8.

5 Tabulka 8

Test č.	1	2	3
Materiál	210	210	220
Průměr trysky (in)	1,9	1,9	3,0
Rychlost třidiče (ot./min)	3900	5000	5000
Tlak mlecího vzduchu (MPa)	0,6	0,8	0,8
Střední velikost částic (μm)	38	32	38

Příklad 5

10 Tento příklad demonstruje pozvolně uvolňování farmaceuticky účinné sloučeniny z farmaceutických kompozic podle vynálezu.

15 Při této rozpouštěcí studii se použijí dva vzorky PLGA/sloučenina vzorce I z příkladu 1, a sice běhy 2 a 4. Tyto vzorky se rozemelou a prosejí k získání šarže s distribucí velikosti částic 50 až 150 mikrometrů. Rozpouštění takto vytvořených mikročástic se provádí v zařízení USP #2 při teplotě 37 °C za použití 900 ml 0,02M fosfátového pufru s pH asi 6,5. 500 mg mikročástic z příkladu 1, běhy 2 a 4 se použije v každé nádobě uvedeného zařízení. Množství sloučeniny vzorce I rozpuštěné ve fosfátovém pufru se měří UV-spektroskopií při 272 nm. Procentický obsah uvolněné sloučeniny vzorce I se vypočte vydělením obsahu sloučeniny vzorce I v roztoku teoretickou koncentrací při 100% uvolnění, vztaženo na 20% hmotnostní obsah sloučeniny vzorce I v mikročásticích podle příkladu 1. Rozpouštěcí profil se sleduje po dobu 5 dnů.

20 Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 9

Tabulka 9

Procentický podíl uvolněné sloučeniny vzorce I		
Doba (h)	Příklad 1, běh 2	Příklad 1, běh 4
4	2	2
24	15	23
48	28	33
72	37	40
96	42	45
120	46	52

5 Příklad 6

Příklad 6 ilustruje pozvolné uvolňování farmaceuticky účinné látky z kompozic podle vynálezu stabilní rychlostí po dobu 30 dnů.

- 10 V tomto příkladu se v podstatě opakuje postup podle příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se použijí mikročástice vytvořené v příkladu 2 (vzorky č. 170 a 180). Získané výsledky této roz-pouštěcí studie jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10

Procentický podíl uvolněné sloučeniny vzorce I		
Doba (h)	Příklad 2, vz.č.170	Příklad 2, vz.č.180
0,25	14	34
1	32	44
2	43	47
3	61	44
4	68	47
5	68	50
10	73	48
15	80	58
20	89	90
25	97	101
30	98	104

Příklad 7

- 5 Tento příklad demonstruje skutečnost, že rychlost uvolňování farmaceuticky účinné sloučeniny závisí na velikosti mikročástic vytvořených způsobem podle vynálezu.

10 V tomto příkladu se v podstatě opakuje postup podle příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se v tomto příkladu použijí mikročástice produkované jako vzorek č. 210 v příkladu 4. Extrudátový vzorek č. 210 se rozemele a proseje k získání šarží mikročástic majících distribuci velikosti částic v rozmezích <37, <37 až <53, >53 až <74, >74 až <150, a >150 mikrometrů. Tyto mikročástice se potom použijí při rozpouštěcí studii provedené postupem popsáním v příkladu 5. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 11.

Tabulka 11

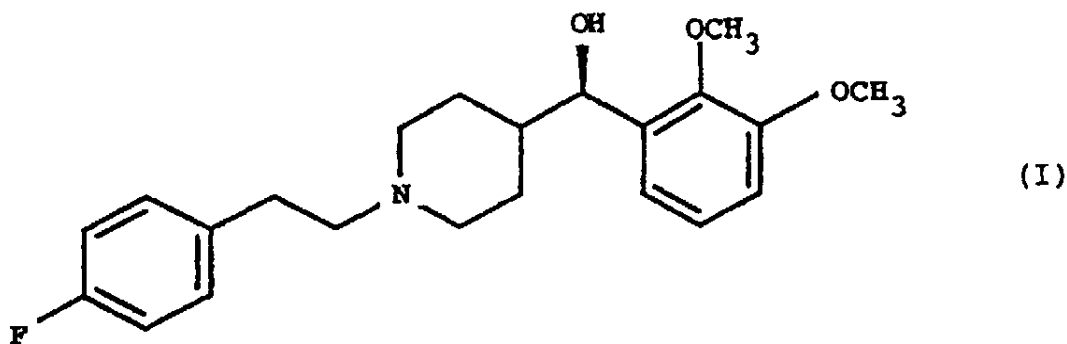
Závislost procentického podílu uvolněných mikročástic z příkladu 4 (vzorek č.210) na velikosti částic								
Doba (h)	>150 μm	>74 >150 μm	>53 <74 μm	>53 <74 μm	>37 <53 μm	>37 <53 μm	>37 <53 μm	<37 μm
2	0	2,8	3,7	5,6	13,0	15	9,4	7,2
4	0	3,1	5,5	11,5	21,5	18,7	14,2	14,4
21	7,3	10,5	15,9	21,2	28,3	33	28,9	33,7
50	9,7	19,0	21,5	28,2	32,9	38,4	38,4	43,9
119	49,3	53,5	45,6	53,3	59,0	61,1	65,1	55,1
122	45,8	49,2	42,2	50,5	50,2	57,3	65,4	66,5

5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Způsob výroby farmaceutické kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, **v y z n a ě n ý t í m**, že se

a) farmaceuticky účinná sloučenina vzorce I



- 15 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl míší s biodegradovatelným polymerem, majícím teplotu přechodu do skelného stavu T_g nižší než 60 °C, po dostatečnou dobu a při dostatečné teplotě a tlaku k získání suché směsi farmaceuticky účinné sloučeniny a biodegradovatelného polymeru, načež se

b) získaná suchá směs smykově mísí za použití jednošnekového vytlačovacího stroje za dostatečné teploty a tlaku a po dostatečnou dobu k dosažení změknutí biodegradovatelného polymeru a vytvoření ztekuceného média, přičemž je farmaceuticky účinná sloučenina dostatečně rozpouštěna k vytvoření pevného roztoku představujícího homogenně dispergovanou směs farmaceuticky účinné látky a biodegradovatelného polymeru a tato homogenně dispergovaná směs se převede do formy pásu,

c) tento pás se následně peletizuje a

d) získané pelety se rozmělní na prášek k získání mikročástic biodegradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné sloučeniny schopných pozvolna uvolňovat farmaceuticky účinnou látku, přičemž získané mikročástice mají distribuci velikosti částic v rozmezí od 10 do 200 μm , což je dostatečná distribuce velikosti částic k vytvoření injikovatelné formulace.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že biodegradovatelný polymer je zvolen ze souboru sestávajícího z polyesterů, polyamidů, polyanhydridů, polyortoesterů, polykarbonátů, polyfosfoesterů, polyfosfazenů, polyiminokarbonátů a jejich směsí.

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že biodegradovatelný polymer je zvolen ze souboru sestávajícího z polylaktidu, polyglykolidu, polyaktid-ko-glykolidu, polyhydroxybutyrátu, polykaprolaktonu, polytartrátu a jejich směsí.

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že biodegradovatelným polymerem je polylaktid-ko-glykolid.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že polylaktid-ko-glykolid má střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 20 000 až 100 000.

6. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že polylaktid-ko-glykolid má střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 30 000 až 45 000.

7. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že polylaktid-ko-glykolid obsahuje 45 až 90 molárních procent laktidu a 10 až 55 molárních procent glykolidových jednotek.

8. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se mísicí stupeň (a) provádí při teplotě okolí.

9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že mísicí stupeň (a) provádí při teplotě 20 až 30 °C.

10. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že stupeň smykového míšení (b) provádí při teplotě 60 až 140 °C.

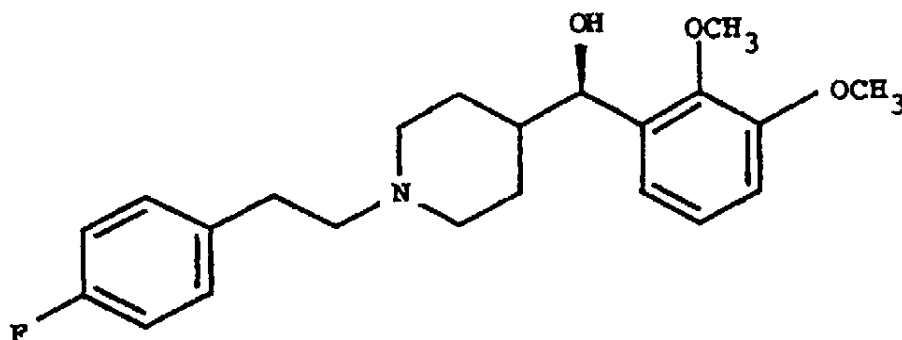
11. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se stupeň smykového míšení (b) provádí při teplotě 80 až 120 °C.

12. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se stupeň smykového míšení (b) provádí při teplotě 95 až 115 °C.

13. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že hmotnostní poměr farmaceuticky účinné sloučeniny k biodegradovatelnému polymeru je roven 5:95 až 25:75.

14. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že hmotnostní poměr farmaceuticky účinné sloučeniny k biodegradovatelnému polymeru je roven 10:90 až 20:80.

15. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že farmaceuticky účinná sloučenina je roz-pouštěna v biodegradovatelném polymeru v množství alespoň rovném 50 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné sloučeniny přítomné ve farmaceutické kompozici.
- 5 16. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že farmaceuticky účinná sloučenina je roz-puštěna v biodegradovatelném polymeru v množství alespoň rovném 90 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné sloučeniny přítomné ve farmaceutické kompozici.
- 10 17. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se mikročástice biodegradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné sloučeniny přidají k farmaceuticky přijatelnému roztoku k získání injikovatelné suspenze.
- 15 18. Způsob podle nároku 17, **v y z n a ě n ý t í m**, že injikovatelná suspenze při podávání pacientovi uvolňuje farmaceuticky přijatelnou sloučeninu po dobu alespoň 2 týdnů v dávce dos-tatečné k dosažení antagonizmu účinků serotoninu a úrovní receptoru 5HT_{2A}.
- 20 19. Způsob podle nároku 17, **v y z n a ě n ý t í m**, že injikovatelná suspenze při podání pacientovi uvolňuje farmaceuticky přijatelnou sloučeninu po dobu 2 týdnů až jednoho měsíce v dávce dostatečné k dosažení antagonizmu účinků serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A}.
- 20 20. Způsob výroby farmaceutické kompozice vykazuje aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, **v y z n a ě n ý t í m**, že se
- a) farmaceuticky účinná sloučenina vzorce I



(I)

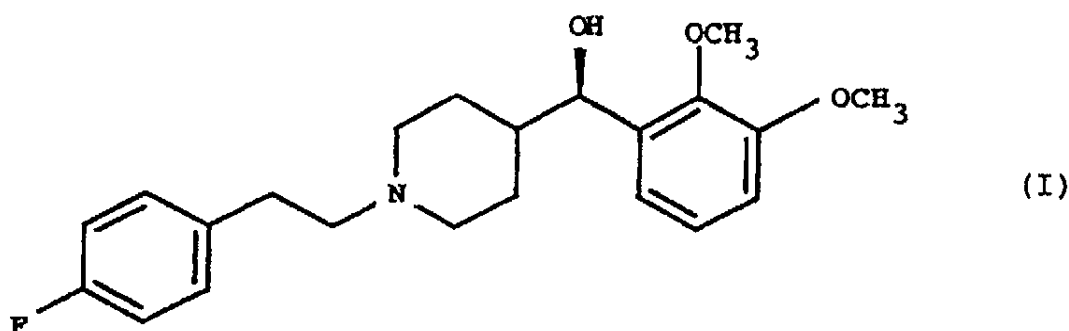
- 25 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl mísí s polylaktid-ko-glykolidovým polymerem při teplotě 25 °C a atmosférickém tlaku po dobu dostatečnou k získání směsi farmaceuticky účinné slouče-niny a polylaktid-ko-glykolidového polymeru, přičemž hmotnostní poměr farmaceuticky účinné sloučeniny k polylaktid-ko-glykolidovému polymeru je roven 10:90 až 15:85 a polylaktid-ko-glykolidový polymer má teplotu přechodu do skelného stavu T_g nižší než 60 °C,
- 30 b) načež se získaná směs suší za vakua při teplotě 25 °C po dobu dostatečnou k dosažení obsahu vlhkosti získané směsi nižšího než 0,02 % hmotnosti, načež se
- 35 c) získaná suchá směs vede skrze vyhřívaný dvoušnekový vytlačovací stroj s alespoň jedním levotočivým prvkem při dostatečném smykovém namáhání, teplotě 95 až 115 °C a po dostateč-nou dobu ke změknutí polylaktid-ko-glykolidového polymeru k vytvoření ztekuceného média a k rozpouštění farmaceuticky účinné sloučeniny v polylaktid-ko-glykolidovém polymeru za vzniku pevného roztoku představujícího homogenně dispergovanou směs farmaceuticky účinné
- 40 sloučeniny v polylaktid-ko-glykolidové polymerní matici a získaná homogenně dispergovaná směs se vytlačí do formy pásu, přičemž se použije dostatečné smykové namáhání k dosažení toho, že alespoň jedno hmotnostní procento farmaceuticky účinné sloučeniny reaguje s poly-laktid-ko-glykolidovým polymerem,
- 45 d) načež se získaný pás peletizuje a

e) získané pelety se rozmělní a prosejí k získání injikovatelných mikročástic majících distribuci velikosti částic rovnou 10 až 100 μm .

5 21. Farmaceutická kompozice vykazující aktivitu antagonisty serotoninového receptoru, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje mikročástice, které mají distribuci velikosti částic rovnou 10 až 100 μm a které jsou tvořené:

10 a) biodegradovatelným polymerem v množství 80 až 95 % hmotnosti, přičemž biodegradovatelný polymer má teplotu přechodu do skelného stavu T_g nižší než 60 $^{\circ}\text{C}$, a

b) farmaceuticky účinnou sloučeninou vzorce I



15 nebo její farmaceuticky přijatelnou soli v množství 5 až 20 % hmotnosti, přičemž farmaceuticky účinná sloučenina působí jako antagonist receptoru $5\text{HT}_{2\text{H}}$, který je rozpuštěn a jednotně dispergován v biodegradovatelném polymeru.

22. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, **v y z n a ě n á t í m**, že biodegradovatelným polymerem je polylaktid-ko-glykolid.

20 23. Farmaceutická kompozice podle nároku 22, **v y z n a ě n á t í m**, že polylaktid-ko-glykolid má střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 20 000 až 100 000.

25 24. Farmaceutická kompozice podle nároku 22, **v y z n a ě n á t í m**, že polylaktid-ko-glykolid má střední hmotnostní molekulovou hmotnost rovnou 30 000 až 45 000.

30 25. Farmaceutická kompozice podle nároku 22, **v y z n a ě n á t í m**, že polylaktid-ko-glykolid obsahuje 45 až 90 molárních procent laktidu a 10 až 55 molárních procent glykolidových jednotek.

35 26. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, **v y z n a ě n á t í m**, že farmaceutická účinná sloučenina je rozpouštěna v uvedeném polymeru alespoň v množství rovném 50 % hmotnosti, vztaheno na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné sloučeniny přítomné ve farmaceutické kompozici.

40 27. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, **v y z n a ě n á t í m**, že farmaceuticky účinná sloučenina je rozpouštěna v uvedeném polymeru alespoň v množství rovném 90 % hmotnosti, vztaheno na celkovou hmotnost farmaceuticky účinné sloučeniny přítomné ve farmaceutické kompozici.

28. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, **v y z n a ě n á t í m**, že mikročástice biodegradovatelného polymeru a farmaceuticky účinné sloučeniny jsou obsaženy ve fyziologicky přijatelném roztoku a tvoří injikovatelnou suspenzi.

29. Farmaceutická kompozice podle nároku 28, **v y z n a ě n á t í m**, že při podání pacientovi uvolňuje farmaceuticky účinnou sloučeninu po dobu alespoň 2 týdnů v dostatečné dávce k antagonizování účinků serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A}.
- 5 30. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při antagonizování účinků serotoninového receptoru.
31. Farmaceutická kompozice podle nároku 30 pro použití při antagonizování serotoninového receptoru po dobu 2 týdnů až jednoho měsíce.
- 10 32. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při antagonizování účinku serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A}.
- 15 33. Farmaceutická kompozice podle nároku 32 pro použití při antagonizování účinků serotoninu v úrovni receptoru 5HT_{2A} po dobu 2 týdnů až jednoho měsíce.
34. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při inhibici psychóz.
- 20 35. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při léčení obsesivně-kompulzivní poruchy.
36. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při léčení symptomů odříkání drog.
- 25 37. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při léčení koronárního vasospasmu.
38. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při léčení angíny.
- 30 39. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při léčení trombotického onemocnění.
40. Farmaceutická kompozice podle nároku 21 pro použití při léčení poruchy spánku.

35

Konec dokumentu
