



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **323761**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20015753	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.05.25 PCT/US00/14578
(22)	Inng.dag	2001.11.26	(85)	Videreføringsdag	2001.11.26
(24)	Løpedag	2000.05.25	(30)	Prioritet	1999.05.27, US, 136323 1999.10.08, US, 158659 1999.11.04, US, 433486 2000.03.02, US, 186310
(41)	Alm.tilgj	2002.01.28			
(45)	Meddelt	2007.07.02			
(73)	Innehaver	Acusphere Inc, 38 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US			
(72)	Oppfinner	Julie Ann Straub, 16 Plato Terrace, Winchester, MA 01890, US Greg Randall, Stoncham, MA, US Donald E Chickering III, Framingham, MA, US Sarwat Khatak, Cambridge, MA, US Howard Bernstein, Apartment 2 B, 929 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av en porøs matrise av legemiddel samt farmasøytisk preparat omfattende denne.			
(56)	Anførte publikasjoner	NO-20005452 WO-9831346			
(57)	Sammendrag				

Legemidler, spesielt legemidler med lav vandig oppløselighet, tilveiebringes i en porøs matriseform, fortrinnsvis mikropartikler, som forøker oppløsning av legemiddelet i vandige media. Legemiddelmatrisene fremstilles fortrinnsvis ved bruk av en fremgangsmåte som inkluderer (i) oppløsning av et legemiddel, fortrinnsvis et legemiddel som har lav vandig oppløselighet, i et flyktig oppløsningsmiddel for dannelse av en legemiddeloppløsning, (ii) kombinasjon av minst ett poredannende middel med legemiddel oppløsningen for dannelse av en emulsjon, suspensjon, eller en andre oppløsning, og (iii) fjerning av det flyktige oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet fra emulsjonen, suspensjonen, eller nevnte andre oppløsning for oppnåelse av den porøse matrisen av legemiddelet. Det poredannende middelet kan enten være en flyktig væske som er ublandbar med legemiddel-oppløsningsmiddelet eller en flyktig fast forbindelse, fortrinnsvis et flyktig salt. I en foretrukket utførelse blir spraytørring benyttet for å fjerne oppløsningsmidlene og det poredannende middelet.

Den resulterende porøse matrisen har en hurtigere oppløsningshastighet etter administrasjon til en pasient, sammenlignet med ikke-porøse matriseformer av legemiddelet. I en foretrukket utførelse blir mikropartikler av den porøse legemiddelmatrisen rekonstituert med et vandig medium og administrert parenteralt, eller prosessert ved bruk av standard teknikker til tabletter eller kapsler for oral administrasjon. Paclitaxel og docetaxel kan tilveiebringes i en porøs matriseform, hvilket gjør at legemiddelet kan formuleres uten oppløseliggjørende midler og administreres som en bolus.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en porøs matrise av legemidler, spesielt legemidler som har lav oppløselighet. Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske preparater omfattende denne.

5 Biotilgjengeligheten til et legemiddel kan begrenses av dårlig oppløsning av legemiddelet i vandige kroppsfluider etter administrasjon. Dette hastighetsbegrensende trinnet kan derfor være kritisk for hurtig oppnåelse av terapeutisk effektive legemiddelnivåer.

10 Tradisjonelle metoder for parenteral avlevering av tungt oppløselige legemidler inkluderer bruk av store volumer av vandige fortynningsmidler, oppløseliggjørende midler, detergenter, ikke-vandige oppløsningsmidler, eller ikke-fysiologisk pH-oppløsninger. Disse formuleringene kan imidlertid øke den systemiske toksisiteten til legemiddelpreparatet eller skade kroppsvev ved administrasjonsstedet.

15 Paclitaxel er for eksempel et naturprodukt som har blitt vist å være i besittelse av cytotoxisk og antitumor aktivitet. Mens paclitaxel har klart renommé for å ha et enormt terapeutisk potensial, så har det som et terapeutisk middel visse pasientrelaterte ulemper. Disse stammer delvis fra dets ekstremt lave oppløselighet i vann, hvilket gjør
20 det vanskelig å tilveiebringe i egnet doseringsform. Pga. paclitaxels dårlige vandige oppløselighet består den nåværende godkjente (U.S. FDA) kliniske formulering av en 6 mg/ml oppløsning av paclitaxel i 50% polyoxyethylert ricinusolje (CREMOPHOR ELTM) og 50% dehydratisert alkohol. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 48:15020-24 (1991). I noen tilfeller oppstår alvorlige reaksjoner, inkludert hypersensitivitet, i forbindelse med
25 nevnte CREMOPHORTM administrert i forbindelse med paclitaxel for å kompensere for dets lave vannoppløselighet. Som et resultat av insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner til de kommersielle paclitaxelformuleringene og potensialet for paclitaxelutelling i blodet, må formuleringen infuseres over flere timer. I tillegg må pasienter forbehandles med steroider og antihistaminer før infusjonen. Som svar på
30 hypersensitiviteten relatert til nevnte CREMOPHORTM, den økende anerkjennelse av paclitaxels lovende egenskap som et antineoplastisk middel, og det uønskede faktum av å måtte infusere paclitaxel i løpet av flere timer, er det stadig et behov for å utvikle forbedrede formuleringer av paclitaxel som kan administreres som bolusinjeksjoner. Likeledes ville det være fordelaktig å administrere docetaxel ved bolusinjeksjon, isteden
35 for ved infusjon etter oppløsning av legemiddelet i 100% polysorbat 80, slik nåværende praksis er.

Andre metoder for parenteral avlevering av tungt oppløselige legemidler har fokusert på den fysikalske formen til selve legemiddelet. Siden oppløsningshastigheten av en legemiddelpartikkel er direkte relatert til dens overflateareal som er tilgjengelig for kontakt med de vandige media ved administrasjonsstedet eller absorpsjonsstedet, har det
 5 blitt utviklet metoder for fremstilling av legemidler i nanopartikkelform i et forsøk på å maksimere legemiddel-overflatearealet, som beskrevet for eksempel i U.S. Patent 5.534.270 til De Castro og U.S. Patent nr. 5.587.143 til Wong. Nanopartikler kan imidlertid være vanskelige å fremstille og opprettholde i en stabil form pga. nanopartiklenes tilbøyelighet til å flokkulere eller agglomerere, spesielt uten
 10 tilstedeværelse av overflatemodifiserende midler absorbert eller belagt på partiklene. Videre kan knuse- eller våtmalingsteknikker, som typisk anvendes for nanonisering, være uønsket siden det kan ta flere dager å prosessere en enkelt porsjon oppskalering av knuse- eller maleprosessen kan være vanskelig og/eller kostbart, prosessen kan være vanskelig å utføre aseptisk, og det er vanskelig å eliminere avgivelse av malemedia i
 15 produktet.

Annen innsats rettet mot økning av forøkningshastigheten har fokusert på avlevering av legemiddelet som en dispersjon i en vannoppløselig eller bionedbrytbar matrise, typisk i form av polymere mikropartikler. Oppløsningshastigheten for deksametason ble for
 20 eksempel angivelig forbedret ved omslutning av legemiddelet med kitosanmikrosfærer fremstilt ved spraytørring (Genta, et al., *S.T.P. Pharma Sciences* 5(3):202-07 (1995)). Likeledes har andre rapportert forøkede oppløsningshastigheter ved blanding av et tungt oppløselig legemiddelpulver med en vannoppløselig gelatin, hvilket påstås å gjøre legemiddeloverflaten hydrofil (Imai, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 42:615-19 (1990)).

25 Relaterte anstrengelser har blitt rettet mot dannelse av relativt store, porøse matriser av legemidler med lav oppløselighet. For eksempel beskriver Roland & Paeratakul, "Spherical Agglomerates of Water-Insoluble Drugs," *J. Pharma. Sci.*, 78(11):964-67 (1989) fremstilling av kuler som har et innhold på opptil 98% av legemiddel med lav oppløselighet, hvor kulene har en porøs indre struktur. Slike store kuler er imidlertid
 30 uegnet for parenteral administrasjon, og kulene har mindre overflateareal og langsommere oppløsningshastigheter enn mindre partikler.

Det er derfor et formål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe preparater som
 35 forøker legemidlers oppløsningshastighet, spesielt legemidler som har lav vandig oppløselighet, og å tilveiebringe fremgangsmåter for fremstilling av slike preparater.

Det er et annet formål ved den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe preparater som gir forøket oppløsning av legemidler, spesielt legemidler med lav vandig oppløselighet, i en formulering egnet for administrasjon ved en rekke forskjellige veier, inkludert, men ikke begrenset til, parenteral, mucosal, oral og topisk administrasjon, for lokal, regional, eller systemisk effekt.

Et annet formål ved den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe preparater som gir forøket oppløsning av paclitaxel i en formulering egnet for administrasjon ved en rekke forskjellige veier, inkludert, men ikke begrenset til, parenteral, mucosal, oral og topisk administrasjon, for lokal, regional, eller systemisk effekt.

Et ytterligere formål ved den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe preparater av paclitaxel eller docetaxel uten de nødvendige oppløseliggjørende midler som er tilstede i vanlige kommersielle formuleringer.

Nok et ytterligere formål ved oppfinnelsen er å tilveiebringe preparater, spesielt paclitaxel eller docetaxel, for administrasjon som en bolusinjeksjon istedenfor ved infusjon.

Oppfinnelsen

Det er ved foreliggende oppfinnelse tilveiebragt en fremgangsmåte for fremstilling av en porøs matrise av legemiddel, kjennetegnet ved:

- (a) oppløsning av et legemiddel i et flyktig oppløsningsmiddel for dannelse av en legemiddeloppløsning,
- (b) kombinasjon av minst ett flyktig fast poredannende middel med legemiddeloppløsningen for dannelse av en emulsjon, suspensjon, eller andre oppløsning,
- (c) inkorporering av minst ett fuktemiddel i emulsjonen, suspensjonen eller den andre oppløsningen, og
- (d) fjerning av det flyktige oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet fra emulsjonen, suspensjonen, eller nevnte andre oppløsning for oppnåelse av den porøse matrisen av legemiddel,

under den forutsetning at matrisen ikke er dannet ved oppløsning av 18 gram polylaktid-ko-glykolid (50:50) (IV 0,4 dl/g Boehringer Ingelheim), 1,08 g

diarachidoylfosfatidylkolin i 600 ml metylenklorid for å danne en polymeroppløsning; oppløsning av 38,9 mg av en 0,18 g/ml ammoniumbikarbonat-oppløsning for å danne en eosinoppløsning; emulgering av eosinoppløsningen ved anvendelse av en homogenisator ved 7000 opm i 8 minutter; pumping av oppløsningen ved en strømningsrate på 20 ml/min og spraytørring ved anvendelse av en Lab spraytørrer, hvor temperaturen av innløpsluften er 40 °C, for å danne mikropartikler.

Ved fremgangsmåten er det tilveiebragt legemidler i en porøs matriseform hvor legemiddelets oppløsningshastighet er forøket når matrisen bringes i kontakt med et vandig medium. I en foretrukket utførelse tilveiebringes legemidler med lav vandig oppløselighet, i en porøs matriseform som danner mikropartikler når matrisen bringes i kontakt med et vandig medium. Den porøse matrisen med legemidler av lav vandig oppløselighet gir i kontakt med et vandig medium mikropartikler som har en gjennomsnittlig diameter mellom ca. 0,01 og 5 µm og et totalt overflateareal på over ca. 0,5 m²/ml.

Den tørre porøse matrisen er fortrinnsvis i en tørr pulverform som har en TAP-densitet på mindre enn eller lik 1,0 g/ml.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre et farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det innbefatter en porøs matrise som er dannet av et fuktemiddel og mikropartikler av et legemiddel, hvor den porøse matriksen ved kontakt med et vandig medium gir mikropartikler av legemiddel som har en gjennomsnittlig diameter mellom 0,01 og 5 µm og et totalt overflateareal større enn 0,5 m²/ml, og hvor den tørre porøse matrisen er i en tørr pulverform, og hvor den porøse matrisen er oppnåelig ved en fremgangsmåte som omfatter

- (a) oppløsning av et legemiddel i et flyktig oppløsningsmiddel for dannelse av en legemiddeloppløsning,
- (b) kombinasjon av minst ett fast poredannende middel med legemiddeloppløsningen for dannelse av en emulsjon, suspensjon, eller andre oppløsning,
- (c) inkorporering av minst ett fuktemiddel i emulsjonen, suspensjonen eller den andre oppløsningen, og
- (d) fjerning av det flyktige oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet fra emulsjonen, suspensjonen, eller nevnte andre oppløsning for oppnåelse av den porøse matrisen av legemiddel,

under den forutsetning at matrisen ikke er dannet ved oppløsning av 18 gram polylaktid-ko-glykolid (50:50) (IV 0,4 dl/g Boehringer Ingelheim), 1,08 g diarachidoylfosfatidylkolin i 600 ml metylenklorid for å danne en polymer-oppløsning; oppløsning av 38,9 mg av en 0,18 g/ml ammoniumbikarbonat-oppløsning for å danne en eosinoppløsning; emulgering av eosinoppløsningen ved anvendelse av en homogenisator ved 7000 opm i 8 minutter; pumping av oppløsningen ved en strømningsrate på 20 ml/min og spraytørring ved anvendelse av en Lab spraytørrer, hvor temperaturen av innløpsluften er 40 °C, for å danne mikropartikler.

10

I en foretrukket utførelse er legemiddelet en taxan. Paclitaxel eller docetaxel, for eksempel, kan tilveiebringes i en porøs matriseform som danner nanopartikler og mikropartikler av legemiddelet når matrisen bringes i kontakt med et vandig medium.

15 Den resulterende porøse matrisen har en hurtigere oppløsningshastighet etter administrasjon til en pasient, sammenlignet med ikke-porøse matriseformer av legemiddelet. Det poredannende middelet kan enten være en flyktig væske som er ublandbar med legemiddel-oppløsningsmiddelet eller en flyktig fast forbindelse, fortrinnsvis et flyktig salt. Dersom det poredannende middelet er en væske blir
20 middelet emulgert med legemiddeloppløsningen. Dersom det poredannende middelet er et fast stoff, blir middelet (i) oppløst i legemiddeloppløsningen, (ii) oppløst i et oppløsningsmiddel som ikke er blandbart med legemiddel-oppløsningsmiddelet og deretter emulgert med legemiddeloppløsningen, eller (iii) suspendert som faste partikler i legemiddeloppløsningen. Hydrofile eksipienter, fuktemidler og/eller tonisitettsmidler
25 kan eventuelt tilsettes til legemiddel-oppløsningsmiddelet, poredannelsesmiddel-oppløsningsmiddelet, eller begge. Oppløsningen, emulsjonen eller suspensjonen av det poredannende middelet i legemiddeloppløsningen blir deretter prosessert for å fjerne legemiddel-oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet, samt eventuelt poredannelsesmiddel-oppløsningsmiddel. I en foretrukket utførelse blir spraytørring,
30 eventuelt fulgt av lyofilisering, fludisertsjikt-tørring, eller vakuumtørring, benyttet for å fjerne oppløsningsmidlene og det poredannende middelet.

I en foretrukket utførelse blir den porøse legemiddelmatrisen rekonstituert med et vandig medium og administrert parenteralt, slik som intramuskulært, subkutant eller
35 intravenøst. Den porøse legemiddelmatrisen kan alternativt ytterligere prosesseres ved anvendelse av standard teknikker til tabletter eller kapsler for oral administrasjon eller

rektale suppositorier, avlevering ved bruk av en tørrpulver-inhalator for pulmonal administrasjon, eller blandet/prosessert til en krem eller salve for topisk administrasjon.

En fordel med formuleringene av porøs legemiddelmatrise er at de kan administreres som en bolus når legemiddelet, slik som paclitaxel, normalt må infuseres for å unngå utfelling av legemiddelet. Ved unngåelse av utfelling av legemiddel in vivo kan formuleringene også administreres intraarteltelt, intravenøst, lokalt, intrakranielt, intratekalt, eller, dersom det passer, direkte i en tumor. En ytterligere fordel er at formuleringene kan administreres i reduserte volumer.

10

I en utførelse inkluderer matrisen ytterligere en pegylert eksipiens, slik som pegylert fosfolipid, med legemiddelet. Den pegylerte eksipiensen skjermer legemiddelet fra makrofagopptak, hvilket forlenger dets halveringstid eller forøker biotilgjengelighet.

15 **Tegningene**

Figur 1 er en grafisk fremstilling av in vitro-oppløsningshastigheten (prosent oppløst mot tid) for ikke-formulert prednison og prednison i porøs matriseform.

20 Figur 2 er en grafisk fremstilling av in vitro-oppløsningshastigheten (prosent oppløst mot tid) for ikke-formulert griseofulvin og griseofulvin i porøs matriseform.

Figur 3 er en grafisk fremstilling av in vitro-oppløsningshastigheten (prosent oppløst mot tid) for ikke-formulert nifedipin og nifedipin i porøs matriseform.

25

Figur 4 er en grafisk fremstilling av in vitro-oppløsningshastigheten (prosent oppløst mot tid) for ikke-formulert naproksen og naproksen i en porøs matriseform.

Figur 5 er en grafisk fremstilling av in vitro-oppløsningshastigheten (prosent oppløst mot tid) for ikke-formulert paclitaxel og paclitaxel i en porøs matriseform.

30

Figur 6 er en grafisk fremstilling av in vitro-oppløsningshastigheten (prosent oppløst mot tid) for forskjellige porøse matriseformer av nifedipin.

35 Figur 7 er en grafisk fremstilling av in vitro-oppløsningshastigheten (prosent oppløst mot tid) for forskjellige porøse matriseformer av griseofulvin.

Figur 8 er en grafisk fremstilling av en nifedipin-plasmanivåer mot tid etter intravenøs administrasjon av rekonstituert nifedipin-matrise i hunder.

Figur 9 viser den kjemiske strukturen til taxanforbindelser, inkludert paclitaxel og docetaxel.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Legemidlers oppløsningshastighet kan forøkes ved å overføre legemiddelet i en porøs matriseform, hvilket i vesentlig grad forøker legemiddelets overflateareal som er tilgjengelig til kontakt med vandige biologiske fluider ved legemiddelpreparatets administrasjonssted. Fremgangsmåten for å fremstille den porøse matrisen av legemiddel inkluderer trinnene med (a) oppløsning av et legemiddel i et flyktig oppløsningsmiddel for dannelse av en legemiddeloppløsning, (b) kombinasjonen av minst ett poredannende middel med legemiddeloppløsningen for dannelse av en emulsjon, suspensjon, eller annen oppløsning, og (c) fjerning av det flyktige oppløsningsmiddelet og poredannelsesmiddelet fra emulsjonen, suspensjonen, eller den andre oppløsningen, til oppnåelse av den porøse legemiddelmatrisen.

I en foretrukket utførelse tilveiebringes farmasøytiske preparater for paclitaxel eller docetaxel, uten det oppløseliggjørende middelet CHREMOPHORTM, eller Polysorbate 80, respektivt, hvorved det farmasøytiske preparatet kan administreres som en bolus. Preparatene er porøse, tørre pulvere som ved tilsetning av et vandig medium danner en suspensjon av nanopartikler og mikropartikler av legemiddelet.

I. Legemiddelmatrise-preparater

Den porøse legemiddelmatrisen er minst 1 til 95%, fortrinnsvis minst ca. 10%, og mer foretrukket mellom ca 10 og 70%, legemiddel beregnet på vekt. Matrisene kan også innehold hydrofile eksipienser slik som vannoppløselige polymerer eller sukkere, fuktmidler slik som overflateaktive midler, og tonisitetmidler.

Legemiddelmatrisens (legemiddelpulver) form er kritisk for oppløsningshastigheten. Matrisen må inneholde mikropartikler av legemiddel som altså fortrinnsvis har en gjennomsnittlig diameter mellom ca. 0,01 og 5 µm, mer foretrukket mellom ca. 0,1 og 5 µm. I en utførelse er mikropartiklenes gjennomsnittlige diameter mellom ca. 1 og

5 μm . Det gjennomsnittlige totale overflatearealet til mikropartiklene som inneholdes i den porøse matrisen, som typisk er i form av et tørt pulver, er $0,5 \text{ m}^2/\text{ml}$ eller større, fortrinnsvis $0,9 \text{ m}^2/\text{ml}$ eller større. Totale overflatearealverdier for mikropartiklene kan bestemmes ved bruk av standard Coulter-teller apparatur og -teknikker.

5 Legemiddelmatrisen må være tilstrekkelig porøs til, ved kontakt med et vandig medium, å gi mikropartikler som har disse parametrene. Målinger som er nyttige for karakterisering av legemiddelmatrisens porøsitet er legemiddelmatrisen eller den transaksiale trykk ("TAP")-densiteten til den tørre porøse matrisen (tørt pulver) og det
10 totale overflatearealet (summen av indre og ytre overflateareal) til den tørre porøse matrisen. TAP-densiteten er fortrinnsvis mindre enn eller lik $0,1 \text{ g/ml}$, mer foretrukket mindre enn $0,8 \text{ g/ml}$. Dette porøsitetsnivået til matrisen, kjennetegnet ved densitet, gir tilstrekkelig overflateareal til å foreke fukting av den tørre porøse matrisen og foreke legemiddeloppløsning. Den porøse matrisens totale overflateareal kan måles for
15 eksempel ved BET-overflatearealanalyse. I noen utførelser er den porøse matrisens totale overflateareal fortrinnsvis større enn $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$, mer foretrukket større enn eller lik $0,2 \text{ m}^2/\text{g}$. Dette totale overflatearealnivået gir tilstrekkelig overflateareal til å foreke fukting av den tørre porøse matrisen og foreke legemiddeloppløsning.

20 Legemidler

En rekke forskjellige legemidler er nyttige i de heri beskrevne fremgangsmåter og preparater. I en foretrukket utførelse er legemiddelet et legemiddel med lav vandig oppløselighet. Som benyttet heri, betyr betegnelsen "lav vandig oppløselig" at
25 legemiddelet har en oppløselighet på mindre enn ca. 10 mg/ml , og fortrinnsvis mindre enn ca. 5 mg/ml , i vandige media ved omkring fysiologiske temperaturer og pH. Som benyttet heri refererer betegnelsen "legemiddel" til kjemiske eller biologiske molekyler som gir en terapeutisk, diagnostisk eller profylaktisk effekt in vivo. En særlig foretrukket klasse legemidler er taxaner.

30

Taxaner

Taxaner er anticancer-cytotoksiske midler som stabiliserer cellulære mikrotubuler. Taxanforbindelser som er nyttige i de heri beskrevne preparater og fremgangsmåter
35 inkluderer paclitaxel og docetaxel, samt naturlige og syntetiske analoger derav som er i besittelse av anticancer aktivitet og anti-angiogenisk aktivitet. Paclitaxel og docetaxel har vesentlig aktivitet, og et eller begge av disse midlene er utbredt akseptert som

komponenter i terapi for fremskredne bryst-, lunge- og ovari-carcinomer. Paclitaxel har nylig blitt godkjent i USA for adjuvansbehandling av knutepositiv brystcarcinom i tidlig utviklingstrinn. Den kjemiske strukturen til taxaner, inkludert paclitaxel og docetaxel er vist i figur 9.

5

Andre legemidler

Andre legemidler som er aktuelle for bruk i de heri beskrevne preparater, inkluderer følgende kategorier av og eksempler på legemidler og alternative former av disse
10 legemidlene slik som alternative saltformer, frisyre-former, fri base-former, og hydrater:

- analgetika/antipyretika (for eksempel aspirin, acetaminofen, ibuprofen, naproxen natrium, buprenorfin, propoxyfen hydroklorid, propoxyfen napsylat, meperidin hydroklorid, hydromorfon hydroklorid, morfin, oxycodon, codein, dihydrokodein
15 bitartrat, pentazocin, hydrocodon bitartrat, levorfanol, diflunisal, trolamin salicylat, nalbufin hydroklorid, mefaniminsyre, butorfanol, cholin salicylat, butalbital, fenyltoloxamin citrat, difenhydramin citrat, methotrimeprazin, cinnamedrin hydroklorid, og meprobamat);
- antiastmatika (for eksempel ketotifen, og traxanox);
- 20 antibiotika (for eksempel neomycin, streptomycin, kloramfenicol, cefalosporin, ampicillin, penicillin, tetracyclin, og ciprofloxacin);
- antidepressiva (for eksempel nefopam, oxypertin, doxepin, amoxapin, trazodon, amitriptylin, maprotilin, fenelzin, desipramin, nortriptylin, tranlycypromin, fluoxetin, doxepin, imipramin, imipramin pamoat, isocarboxazid, trimipramin, og protriptylin);
- 25 antidiabetika (for eksempel biguanider og sulfonylurea derivater);
- antifungalmidler (for eksempel griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, amfotericin B, nystatin, og cancicidin);
- antihypertensive midler (for eksempel propanolol, propafenon, oxyprenolol, nifedipin, reserpin, trimetafan, fenoxymetazolin, pargylin hydroklorid, deserpidin, diazoxid,
30 guanitidin monosulfat, minoxidil, rescinamin, natrium nitroprussid, rauwolfia serpentina, alseroxylon, og fentolamin);
- anti-inflammatoriske midler (for eksempel ikke-steroid) indometacin, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, ramifenazon, piroxicam, (steroid) cortison, dexametason, fluazacort, celecoxib, rofecoxib, hydrocortison, prednisolon, og
35 prednison);
- antineoplastika (for eksempel cyclofosfamid, actinomycin, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin, metotrexat, fluorouracil, carboplatin, carmustin

(BCNU), methyl-CCNU, cisplatin, etposid, camptotecin og derivater derav, fenestrin, vinblastin, vincristin, tamoxifen, og piposulfan);

antiangst midler (for eksempel lorazepam, buspiron, prazepam, klordiazepoxid, oxazepam, klorazepat dikalium, diazepam, hydorxyzin pamoat, hydroxyzin hydroklorid,

5 alprazolam, droperidol, halazepam, klormezanon, og dantrolen);

immunosuppressive midler (for eksempel cyclosporin, azatioprin, mizoribin og FK506 (tacrolimus));

antimigrenemidler (for eksempel ergotamin, propanolol, isometapten mucat, og dikloralfenazone);

10 sedativer/hypnotika (for eksempel barbiturater slik som pentobarbital og secobarbital; og benzodiazipiner slik som flurazepamhydroklorid, triazolam og midazolam);

antianginale midler (for eksempel beta-adrenerge blokker; kalsium kanalblokkere slik som nifedipin, og diltiazem; og nitrater slik som nitroglycerin, isosorbid dinitrat, pentaerytritol tetranitrat, og erytrityl tetranitrat);

15 antipsykotiske midler (for eksempel haloperidol, loxapinsuccinat, loxapinhydroklorid, tioridazin, tioridazinhydroklorid, thiotixen, flufenazin, flufenazin decanoat, flufenazin enantat, trifluoperazin, klorpromazin, perfenazin, litium citrat og proklorperazin);

antimaniske midler (for eksempel litiumkarbonat);

20 antiarytmika (for eksempel bretylium tosylat, esmolol, verapamil, amiodaron, encainid, digoxin, digitoxin, mexiletin, disopyramid fosfat, procainamid, kinidinsulfat, kinidin gluconat, kinidinpolygalacturonat, flecainidacetat, tocainid, og lidocain);

antiartittiske midler (for eksempel fenylbutazon, sulindac, penicillamin, salsalat, piroxicam, azatioprin, indometacin, meclofenamat, gullnatriumdiomalat, ketoprofen, auranofin, aurotioglucose, og tolmetinnatrium);

25 antigikt midler (for eksempel colcicin, og allupurinol);

antikoaguleringsmidler (for eksempel heparin, heparinnatrium, og warfarinnatrium);

trombolytiske midler (for eksempel urokinase, streptokinase, og alteplase);

antifibrinolytiske midler (for eksempel aminocaproinsyre);

hemoreologiske midler (for eksempel pentoxifyllin);

30 antiblodplatemidler (for eksempel aspirin);

antikonvulserende midler (for eksempel valprinsyre, divalproexnatrium, fenytoin, fenytoin natrium, clonazepam, primidon, fenobarbital, carbamazepin, amobarbital natrium, metusuximid, metarbital, mefobarbital, mefenytoin, fensuximid, parametadion, etotoin, fenacemid, secobarbitalnatrium, klorazepatdikalium, og trimetadion);

35 antiparkison midler (for eksempel ethosuximid);

antihistaminer/antipruritiske midler (for eksempel hydroxyzin, difenhydramin, klorfeniramin, bromfeniramin maleat, cyproheptadin hydroklorid, terfenadin, clemastin

fumarat, triprolidin, carbinoxamin, difenylpyralin, fenindamin, azatadin, tripelannamin, dexklorfeniraminmaleat, og metdilazin);

midler som er nyttige for kalsiumregulering (for eksempel calcitoin, og paratyroid hormon);

- 5 antibakterielle midler (for eksempel amikacin sulfat, aztreonam, kloramfenicol, kloramfenicol palmitat, ciprofloxacin, clindamycin, clindamycinpalmitat, clindamycin fosfat, metronidazol, metronidazolhydroklorid, gentamicinsulfat, lincomycin hydroklorid, tobramycinsulfat, vancomycinhydroklorid, polymyxin B sulfat, colistimetatnatrium, og colistinsulfat);
- 10 antivirale midler (for eksempel interferon alfa, beta eller gamma, zidovudin, amantadin hydroklorid, ribavirin, og acyclovir);
antimikrobielle midler (for eksempel cefalosporiner slik som cefazolinatrium, cefradin, cefaclor, cefapirinnatrium, ceftizoximnatrium, cefoperazonnatrium, cefotetandinatrium, cefuroximaxetil, cefotaximnatrium, cefadroxilmonohydrat, cefalexin, cefalotinatrium, 15 cefalexinhydrokloridmonohydrat, cefamandolnafat, cefoxitinatrium, cefonicidnatrium, ceforanid, ceftriaxonatrium, ceftacidim, cefadroxil, cefradin og cefurozinatrium; penicilliner slik som ampicillin, amoxicillin, penicillin B benzatin, cyclacillin, ampicillinatrium, penicillin G kalium, penicillin V kalium, piperacillinatrium, oxacillinatrium, bacampicillinhydroklorid, cloxacillinatrium, ticarcillin dinatrium, 20 azlocillinatrium, carbenicillinindanylnatrium, penicillin G procain, meticillinatrium og nafcillinatrium; erytromyciner slik som erytromycin ethylsuccinat, erytromycin, erytromycinstolat, erytromycinlactobionat, erytromycinstearat og erytromycin etylsuccinat; og tetracycliner slik som tetracyclinhydroklorid, doxycyclinhyclat og minocyclinhydroklorid, azitromycin, claritromycin);
- 25 anti-infektiver (for eksempel GM-CSF);
broncodilatorer (for eksempel sympatomimetika slik som epinefrinhydroklorid, metaproterenolsulfat, terbutalinsulfat, isoetarin, isoetarinmesylat, isoetarinhydroklorid, albuterolsulfat, albuterol, bitolterolmesylat, isoproterenolhydroklorid, terbutalinsulfat, epinefrinbitartrat, metaproterenolsulfat, epinefrin og epinefrinbitartrat; antikolinergiske 30 midler slik som ipratropiumbromid; zantiner slik som aminofyllin, dyfyllin, metaproterenolsulfat og aminofyllin; mastcellestabilisatorer slik som cromolynnatrium; inhalante corticosteroider slik som beclometasondipropionat (BDP), og beclometason dipropionatmonohydrat; salbutamol; ipratropiumbromid; budesonid; ketotifen; salmeterol; zinafoat; terbutalin sulfat; triamcinolon; teofyllin; nedocromilnatrium; 35 metaproterenolsulfat; albuterol; flunisolid; fluticasonpropionat;
steroider forbindelser og hormoner (for eksempel androgener slik som danazol, testosteroncyptionat, fluoxymesteron, ethyltestosteron, testosteronenat,

- methyltestosteron, fluoxymesteron og teststeroncyptionat; østrogener slik som østradiol, østropipat og konjugerte østrogener; progestiner slik som metoxyprogesteronacetat og norethindronacetat; corticosteroider slik som triamcinolon, betametason, betametason natriumfosfat, dexametason, dexametasonnatriumfosfat, dexametasonacetat, prednison,
- 5 methylprednisolonacetat-suspensjon, triamcinolonacetamid, methylprednisolon, prednisolonnatriumfosfat, methylprednisolonnatriumsuccinat, hydrocortisonnatriumsuccinat, triamcinolonhexacetamid, hydrocortison, hydrocortison cyptionat, prednisolon, fludrocortisonacetat, paramethasonacetat, prednisolontebutat, prednisolonacetat, prednisolonnatriumfosfat, og hydrocortisonnatriumsuccinat; og
- 10 tyroidhormoner slik som levothyroxinnatrium);
hypoglycemiske midler (for eksempel human insulin, renset storfeinsulin, renset svineinsulin, glyburin, klorpropamid, glipizid, tolbutamid, og tolazamid);
hypolipidemiske midler (for eksempel clofibrat, dextrotyroxinnatrium, probucol, pravastatin, atorvastatin, lovastatin, og niacin);
- 15 proteiner (for eksempel DNase, alginase, superoxyddismutase, og lipase);
nukleinsyrer (for eksempel sense eller anti-sense nukleinsyrer som koder for hvilket som helst terapeutisk nyttig protein, inkluderer hvilke som helst av de proteinene som er beskrevet heri);
midler som er nyttige for erytropoiesis stimulering (for eksempel erythropoietin);
- 20 antiulcus/antirefluxmidler (for eksempel famotidin, cimetidin, og ranitidinhydroklorid);
antikvalmemidler/antiemetika (for eksempel meclizinhydroklorid, nabilon, proklorperazin, dimenhydrinat, promethazinhydroklorid, thiethylperazin, og scopolamin);
oljeoppløselige vitaminer (for eksempel vitaminer A, D, E, K, og liknende); samt andre
- 25 legemidler slik som mitotan, halonitrosoureaforbindelser, antrocycliner, og ellipticin. En beskrivelse av disse og andre klasser av nyttige legemidler og en liste over forbindelser innenfor hver klasse kan finnes i Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 30th Ed. (The Pharmaceutical Press, London 1993).
- 30 Eksempler på andre legemidler som er nyttige i preparatene og fremgangsmåtene som heri beskrevet inkluderer ceftriaxon, ketoconazol, ceftazidim, oxaprozin, albuterol, vlacyclovir, urofollitropin, famciclovir, flutamid, enalapril, mefformin, itraconazol, buspiron, gabapentin, fosinopril, tramadol, acarbose, lorazepan, follitropin, glipizid, omeprazol, fluoxetin, lisinopril, tramadol, levofloxacin, zafirlukast, interferon,
- 35 veksthormon, interleukin, erythropoietin, granulocytstimulerende faktor, nizatidin, bupropion, perindopril, erbumin, adenosin, alendronat, alprostadil, benazepril, betaxolol, bleomycin sulfat, dexfenfluramin, diltazem, fentanyl, flecainid, gemcitabin,

glatiramer acetat, granisetron, lamivudin, mangafodipirtratrium, mesalamin, metopropol fumarat, metronidazol, miglitol, moexipril, monteleukast, octreotidacetat, olopatadin, pariclacitol, somatroin, sumatriptansuccinat, tacrin, verapamil, nabumeton, trofloxacin, dolasetron, zidovudin, finasterid, tobrfamyacin, isradipin, tolcapon,
 5 enoxaparin, fluconazol, lansoprazol, terbinafin, pamidronat, didanosin, diclofenc, cisaprid, venlafaxin, troglitazon, fluvastatin, losartan, imiglucerase, donepezil, olanzapin, valsartan, fexofenadin, calcitonin, og ipratropiumbromid. Disse legemidlene anses generelt for å være vannoppløselige.

10 Foretrukne legemidler inkluderer albuterol og albuterolsulfat, adapalen, doxazosin mesylat, mometasonfuroat, ursodiol, amfotericin, enalaprilmaleat, felodipin, nefazodon hydroklorid, valrubicin, albendazol, konjugerte østrogener, medroxyprogesteronacetat, nicardipinhydroklorid, zolpidemtartrat, amlodipinbesylat, ethinyløstradiol, omeprazole, rubitecan, amlodipinbesylat/benazeprilhydroklorid, etodolac, paroxetin hydroklorid,
 15 atovaquon, felodipin, podofilox, paricalcitol, betametasondipropionat, fentanyl, pramipexoldihydroklorid, Vitamin D₃ og beslektete analoger, finasterid, quetiapinfumarat, alprostadi, candesartan, cilexetil, fluconazol, ritonavir, busulfan, carbamazepin, flumazenil, risperidon, carbamazepin, carbidopa, levodopa, ganciclovir, saquinavir, amprenavir, carboplatin, glyburid, sentralinhydroklorid, rofecoxib
 20 carvedilol, halobetasolpropionat, sildenafilcitrat, celecoxib, klortahlidon, imiquimod, simvastatin, citalopram, ciprofloxacin, irinotecanhydroklorid, sparfloxacin, efavirenz, cisapridmonohydrat, lansoprazol, tamsulosinhydroklorid, mofafinil, klaritromycin, letrozole, terbinafinhydroklorid, rosiblitazonmaleat, diclofencnatrium, lomefloxacin hydroklorid, tirofibanhydroklorid, temisartan, diazapam, loratadin, toremifencitrat,
 25 thalidomid, dinoprost, mefloquin hydroklorid, trandolapril, dicetaxel, mitoantron hydroklorid, tretinoin, etodolac, trimcinolon acetat, estradiol, ursodio, nelfinavir mesylat, indinavir, beclomethason diprionat, oxaprozin, flutamid, famotidin, nifedipin, prednison, cefuroxim, lorazepam, digoxin, lovastatin, griseofulvin, naproxen, ibuprofen, isotretinoin, tamoxifen citrat, nimodipin, amiodaron, og alprazolam.

30

2. Eksipienser

Matrisene kan inneholde hydrofile eksipienser slik som vannoppløselige polymerer eller
 35 sukkere som kan tjene som volumgivende midler eller som fuktemidler, fuktemidler slik som overflateaktive midler eller sukkere, og tonisitetmidler. Ved kontakt med vandig medium trenger vann gjennom den meget porøse matrisen til oppløsning av de vannoppløselige eksipiensene i matrisen. I tilfelle av legemidler med lav vandig

oppløselighet forblir en suspensjon av legemiddelpartikler i det vandige mediet. Det totale overflatearealet til de resulterende legemiddelpartiklene av lav vandig oppløselighet forøkes i forhold til det uprosesserte legemiddelet og oppløsnings-hastigheten til legemiddelet økes.

5

En fagmann innen teknikken kan velge passende eksipienser for bruk i legemiddelmatrise-preparatene ved å betrakte en rekke forskjellige faktorer slik som legemiddelet som skal administreres, administrasjonsveien, doseringen, og den foretrukne oppløsningshastigheten. Eksipiensene kan for eksempel fungere som

10 volumgivende midler, frigjøringsmodifiserende midler, fuktemidler, tonisitettsmidler, eller kombinasjoner derav. Foretrukne eksipienser inkluderer hydrofile polymerer, fuktemidler, og sukkere. Mengden av eksipiens i legemiddelmatrisen er mindre enn ca. 95%, mer foretrukket mindre enn ca. 80%, beregnet på vekt av legemiddelmatrisen.

- 15 De hydrofile eksipiensene, fuktemidlene og tonisitettsmidlene kan tilsettes til legemiddeloppløsningen, det poredannende middelet eller begge, under fremstilling av matrisen.

(i) Hydrofile polymerer

20

Polymerene som kan benyttes i legemiddelmatrisene som heri beskrevet inkluderer både syntetiske og naturlige polymerer, enten ikke-bionedbrytbare eller bionedbrytbare. Representative syntetiske polymerer inkluderer polyetylglykol ("PEG") polyvinylpyrrolidon, polymetakrylater, polylysin, poloxamerer, polyvinylalkohol,

25 polyakrylsyre, polyetylenoksyd og polyetyoksazolin. Representative naturlige polymerer inkluderer albumin, alginat, gelatin, akasie, kitosan, cellulosedextran, ficoll, stivelse, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksy-propylmetylcellulose, hyaluronsyre, carboksyetylcellulose, carboksymetylcellulose, deacetyliert kitosan, dekstransulfat, og derivater derav. Foretrukne hydrofile polymerer inkluderer

30 PEG, polyvinylpyrrolidon, poloxamerer, hydroksypropylcellulose, og hydroksyetylcellulose.

- Den hydrofile polymerer som velges for bruk i en spesiell legemiddelmatriseformulering er basert på en rekke forskjellige faktorer, slik som polymermolekylvekten,
- 35 polymer hydrofilisitet og inherent polymerviskositet. Den hydrofile polymeren kan også anvendes som et volumgivende middel og som et fuktemiddel.

(ii) Sukkere

Representative sukkere som kan anvendes i legemiddelmatrisen inkluderer mannitol, sorbitol, xylitol, glucitol, ducitol, inositol, arabinitol, arabitol, galactitol, iditol, allitol, fruktose, sorbose, glukose, xylose, trehalose, allose, dekstrose, altrose, gulose, idose, galactose, talose, ribose, arabinose, xylose, lyxose, sukrose, maltose, laktose, laktulose, fucose, rhamnose, melezitose, maltotriose, og raffinose. Foretrukne sukkere inkluderer mannitol, laktose, sukrose, sorbitol, trehalose, glukose, og justeres for tilveiebringelse av osmolalitet i tilfelle av parenteral administrasjon eller for å gi fukting av den porøse legemiddelmatrisen eller legemiddelpartiklene inne i matrisen

(iii) Fuktemidler

Fuktemidler kan benyttes for å lette vanninngang i matrisen for fukting av legemiddelpartiklene for å lette oppløsning. Representative eksempler på fuktemidler inkluderer gelatin, casein, lecithin (fosfatider), acasiegummi, kolesterol, tragant, stearinsyre, benzalkoniumklorid, kalsiumstearat, glycerol monosterat, cetostearyl alkohol, cetomacrogol-emulgerende voks, sorbitanestere, polyoksyetylenalkyletere (for eksempel makrogoletere slik som cetomakrogol 1000), polyoksyetylenricinusolje-derivater, polyoksyetylen-sorbitanfettysyreestere (for eksempel TWEENTM), polyetylen glykoler, polyoksyetylenstearater, colloidalt silisiumdioksyd, fosfater, natriumdodecylsulfat, carboksymetylcellulosekalsium, carboksymetylcellulosenatrium, metylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, ikke-krystallinsk cellulose, magnesium-alluminiumsilikat, trietanolamin, polyvinylalkohol, og polyvinylpyrrolidon (PVP). Tyloxapol (en ikke-ionisk flytende polymer av alkylarylpolyeteraalkoholtypen, også kjent som superinon eller triton) er et annet nyttig fuktemiddel. De fleste av disse fuktemidlene er kjente farmasøytiske eksipienser og er beskrevet i detalj i Handbook of Pharmaceutical Excipients, publisert sammen av American Pharmaceutical Association og The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986).

Foretrukne fuktemidler inkluderer polyvinylpyrrolidon, polyetylen glykol, tyloxapol, kpoloxamerer slik som PLURONICTM F68, F127, og F108, som er blokk-kopolymerer av etylenoksyd og propylenoksyd, og polyaminerer slik som TETRONICTM 908 (også kjent som POLOXAMINETM 908), som er en tetrafunksjonell blokk-copolymer avledet fra sekvensiell addisjon av propylenoksyd og etylenoksyd til etylendiamin (tilgjengelig fra BSAF), dextran, lecitin, dialkylestere av natrium sulforavsyre slik som

- AEROSOL™ OT, som er en dioktylester av natriumsulfuravsyre (tilgjengelig fra American Cyanimid), DUPONPOL™ P, som er natriumlaurylsulfat (tilgjengelig fra DuPont), TRITON™ X-200, som er et alkylaryl polyetersulfonat (tilgjengelig fra Rohm and Haas), TWEEN™ 20 og TWEEN™ 80, som er polyoksyetylenorbitan
- 5 fettsyreestere (tilgjengelig fra ICI Speciality Chemicals), Carbowax 3550 og 934, som er polyetylglykoler (tilgjengelig fra Union Carbide), Crodesta F-110, som er en blanding av sukrosetearat og sukrostedistearat, og Crodesta SL-40 (begge tilgjengelige fra Croda Inc.), og SA90HCO, som er $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$.
- 10 Fuktemidler som har blitt funnet å være særlig nyttige inkluderer Tetronic 908, Tweens-produktene, Pluronic F-68 og polyvinylpyrrolidon. Andre nyttige fuktemidler inkluderer decanoyl-N-metylglukamid; n-decyl-β-D-Glukopyranosid; n-decyl-β-D-maltopyranosid; n-dodecyl-β-D-glukopyranosid; n-dodecyl-β-D-maltoside; heptanoyl-N-metylglukamid; n-heptyl-β-D-tioglukosid; n-heksyl-β-D-glukopyranosid; nonaoyl-N-
- 15 metylglukamid; n-nonyl-β-D-glukopyranosid; nanonoyl-N-metylglukamid; n-nonyl-β-D-glukopyranosid; oktanoyl-N-metylglukamid; n-oktyl-β-D-glukopyranosid; og oktyl-β-D-tiglukopyranosid. Et annet foretrukket fuktemiddel er p-isononylfenoksy-poly(glycidol), også kjent som Olin-10G eller Surfactant 10-G (kommersielt tilgjengelig som 10G fra Olin Chemicals). To eller flere fuktemidler kan benyttes i kombinasjon.

20

(iv) Tonisitets- eller osmolalitetmidler

- De porøse legemiddelmatrisene kan inkludere ett eller flere tonisitetsmidler, slik som salter, for eksempel natriumklorid eller kaliumklorid) eller sukkere (slik som mannitol,
- 25 dextrose, sucrose, eller trehalose) for å justere en hypotonisk oppløsning av et legemiddel til isotonisk slik at legemiddelet, når det er i oppløsning, er fysiologisk kompatibelt med cellene i pasientens kroppsvev. Typen og mengden av tonisitetsmiddel kan velges av en fagmann på området ved bruk av kjente teknikker.

30 (v) Pegylerte eksipienser

- I en utførelse inkluderer matrisen ytterligere en pegylert eksipiens. Slike pegylerte eksipienter inkluderer, men er ikke begrenset til, pegylerte fosfolipider, pegylerte proteiner, pegylerte peptider, pegylerte sukkere, pegylerte polysakkarider, pegylerte
- 35 blokk-kopolymerer hvor en av blokkene er PEG, og pegylerte hydrofobe forbindelser slik som pegylert kolesterol. Den pegylerte eksipiensen omslutter eller skjærmer

fordelaktig legemiddelet fra makrofagopptaket hvilket forlenger dens halveringstid eller forøker legemiddelets biotilgjengelighet.

Representative eksempler på pegylerte fosfolipider inkluderer 1,2-diacyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylen glykol)2000] ("PEG 2000 PE") og 1,2-diacyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylen glykol) 5000] ("PEG 5000 PE"), hvor acylgruppen er valgt for eksempel fra dimyristoyl, dipamitoyl, distearoyl, diolcoyl, og 1-palmitoyl-2-oleoyl.

Andre polyalkylenoksyder kan anvendes istedenfor polyetylen.

II. Flyktige oppløsningsmidler

Valget av oppløsningsmidler avhenger av legemiddelet. I en foretrukket utførelse er oppløsningsmiddelet et organisk oppløsningsmiddel som er flyktig, har et relativt lavt kokepunkt, eller kan fjernes under vakuum, og som er akseptabelt for administrasjon til mennesker i spormengder. Representative oppløsningsmidler inkluderer eddiksyre, acetaldehyddimetylacetal, aceton, acetonitril, kloroform, klorfluorkarboner, diklormetan, dipropyleter, diisopropyleter, N,N-dimetylformamid (DMF), formamid, dimetylsulfoksyd (DMSO), dioksan, etanol, etylacetat, etylformiat, etylvinyleter, metyletylketon (MEK), glycerol, heptan, heksan, isopropanol, metanol, isopropanol, butanol, trietylamin, nitrometan, oktan, pentan, tetrahydrofuran (THF), toluen, 1,1,1-trikloretan, 1,1,2-trikloretylen, vann, xylene, og kombinasjoner derav. Generelt blir legemiddelet oppløst i det flyktige oppløsningsmiddelet til dannelse av en legemiddelopløsning som har en konsentrasjon mellom 0,01 og 80% vekt til volum (vekt/vol), mer foretrukket mellom 0,025 og 30% (vekt/vol).

Vandige oppløsningsmidler eller blandinger av vandige og organiske oppløsningsmidler, slik som vann-alkohol-blandinger, kan benyttes for å oppløse legemiddelet.

III. Poredannende midler

Poredannende midler er flyktige materialer som benyttes under prosessen for å skape porøsitet i den resulterende matrisen. Det poredannende middelet kan være et faststoff som kan gjøres flyktig eller væske som kan gjøres flyktig.

1. Flytende poredannende middel

Det flytende poredannende middelet må være ublandbart med legemiddel-oppløsningsmiddelet og må kunne gjøres flyktig under prosesseringsbetingelser som er 5 kompatible med legemiddelet. For å bevirke poredannelse blir det poredannende middelet først emulgert med legemiddel-oppløsningsmiddelet. Deretter blir emulsjonen ytterligere prosessert for å fjerne legemiddel-oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet samtidig eller sekvensielt ved anvendelse av fordampning, vakuumbørking, 10 spraytørking, fluidisert skikt-tørking, lyofilisering, eller en kombinasjon av disse teknikkene.

Valget av flytende poredannende midler vil avhenge av legemiddel-oppløsningsmiddelet. Representative flytende poredannende midler inkluderer vann; diklormethan; alkoholer slik som etanol, metanol, eller isopropanol; aceton; etylacetat; 15 ethylformiat; dimetylsulfoksyd; acetonitril; toluen; xylene; dimetylformamid; eterer slik som THF, dietyleter, eller dioxan; trietylamin; formamid; eddiksyre; metyletylketon; pyridin; heksan; pentan; furan; vann; og cykloheksan.

Det flytende poredannende middelet benyttes i en mengde som er mellom 1 og 50% 20 (vol/vol), fortrinnsvis mellom 5 og 25% (vol/vol), av legemiddel-oppløsningsemulsjonen.

2. Fast poredannende middel

25 Det faste poredannende middelet må kunne gjøres flyktig under prosesseringsbetingelser som ikke skader legemiddelsammensetningene. Det faste poredannende middelet kan bli (i) oppløst i legemiddeloppløsningen, (ii) oppløses i et oppløsningsmiddel som ikke er blandbart med legemiddel-oppløsningsmiddelet til dannelse av en oppløsning som deretter emulgeres med legemiddeloppløsningen, eller (iii) tilsettes som 30 faste partikler til legemiddeloppløsningen. Oppløsningen, emulsjonen eller suspensjonen av det poredannende middelet i legemiddeloppløsningen blir deretter ytterligere prosessert for å fjerne legemiddel-oppløsningsmiddelet, det poredannende middelet, og dersom det passer, oppløsningsmiddelet for det poredannende middelet samtidig eller sekvensielt med anvendelse av inndamping, spraytørking, fluidisert sjikt- 35 tørking, lyofilisering, vakuumbørking, eller en kombinasjon av disse teknikkene.

I en foretrukket utførelse er det faste poredannende middelet et flyktig salt, slik som salter av flyktige baser kombinert med flyktige syrer. Flyktige salter er materialer som kan omdannes fra et fast stoff eller væske til en gassformig tilstand ved bruk av tilført varme og/eller vakuum. Eksempler på flyktige baser inkluderer ammoniakk,

- 5 metylamin, etylamin, dimetylamin, dietylamin, metyletylamin, trimetylamin, trietylamin, og pyridin. Eksempler på flyktige syrer inkluderer karbonsyre, saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, maursyre, edikksyre, propionsyre, smørsyre, og benzosyre. Foretrukne flyktige salter inkluderer ammoniumbikarbonat, ammoniumacetat, ammoniumklorid, ammoniumbenzoat og blandinger derav.

10

Andre eksempler på faste poredannende midler inkluderer jod, fenol, benzosyre (som syre ikke som salt) og naftalen.

Det faste poredannende middelet anvendes i en mengde mellom 0,5 og 100%

- 15 (vekt/vekt), fortrinnsvis mellom 10 og 600% (vekt/vekt) og mer foretrukket mellom 1 og 100% (vekt/vekt) av legemiddelet.

IV. Fremgangsmåte for fremstilling av den porøse legemiddelmatrisen

- 20 De porøse legemiddelmatrisene blir fortrinnsvis fremstilt ved (i) oppløsning av et legemiddel, fortrinnsvis ett som har lav vandig oppløselighet, i et flyktig oppløsningsmiddel for dannelsen av en legemiddeloppløsning, (ii) kombinasjon av minst ett poredannende middel med legemiddeloppløsningen til dannelsen av en emulsjon, suspensjon eller annen oppløsning, og (iii) fjerning av det flyktige oppløsningsmiddelet
- 25 og poredannelsesmiddelet fra emulsjonen, suspensjonen eller den andre oppløsningen. I en foretrukket utførelse blir spraytørking, eventuelt fulgt av lyofilisering eller vakuumbørking, benyttet for å fjerne oppløsningsmidlene og det poredannende middelet. Fjerningen av det poredannende middelet kan utføres samtidig med eller etter fjerning av tilstrekkelig oppløsningsmiddel for å få dråpene til å størkne. Fremstillingen kan
- 30 utføres ved bruk av kontinuerlige, satsvise eller halvkontinuerlige prosesser.

Først blir det valgte oppløsningsmiddelet oppløst i et passende oppløsningsmiddel.

Konsentrasjonen av legemiddelet i den resulterende legemiddeloppløsning er typisk mellom 0,01 og 80% (vekt/vol), fortrinnsvis mellom 0,025 og 30% (vekt/vol).

35

Deretter blir legemiddeloppløsningen kombinert, typisk under blandedbetingelser, med det poredannende middelet eller oppløsning derav. Dersom det anvendes et flytende

poredannende middel blir det først emulgert med legemiddelopløsningen til dannelse av dråper av poredannende middel dispergert gjennom hele legemiddelopløsningen. Dersom det anvendes et fast poredannende middel så blir det oppløst enten direkte i legemiddelopløsningen til dannelse av en oppløsning av legemiddel/poredannende middel, eller det blir først oppløst i et annet oppløsningsmiddel. Dersom det andre oppløsningsmiddelet er ublandbart med legemiddel-oppløsningsmiddelet, blir oppløsningen av det poredannende middelet emulgert med legemiddelopløsningen til dannelse av dråper av oppløsningen av det poredannende middelet dispergert gjennom hele legemiddelopløsningen. Dersom det andre oppløsningsmiddelet er blandbart med legemiddelopløsningen blir de to oppløsningene blandet til dannelse av en enkelt legemiddelopløsning. Et fast poredannende middel kan alternativt tilsettes direkte til legemiddelopløsningen som faste partikler, fortrinnsvis av en størrelse mellom ca. 100 nm og 10 μm , til dannelse av en suspensjon av poredannende middel i legemiddelopløsningen. Deretter kan det faste poredannende middelets partikkelstørrelse reduseres ved ytterligere prosessering av den resulterende suspensjonen, for eksempel ved bruk av homogeniserings- eller sonikeringsteknikker som kjent på området.

Deretter blir oppløsningen, emulsjonen eller suspensjonen ytterligere prosessert for å fjerne legemiddel-oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet samtidig eller sekvensielt, ved bruk av fordampning, spraytøking, fluidisert skikt-tøking, lyofilisering, vakuumbørking, eller en kombinasjon av disse teknikkene. I en foretrukket utførelse blir oppløsningen, emulsjonen eller suspensjon spraytørket. Som benyttet heri betyr "spraytørke" å forstøve oppløsningen, emulsjonen eller suspensjonen til dannelse av en fin tåke av dråper (av legemiddelopløsning som har fast eller flytende poredannende middel dispergert derigjennom), som umiddelbart kommer inn i et tørkekammer (for eksempel en beholder, tank, rør eller spiral) hvor de kommer i kontakt med en tørkegass. Oppløsningsmiddelet og de poredannende midlene fordampes fra dråpene inn i tørkegassen slik at dråpene stivner under samtidig dannelse av porer gjennom hele det faste stoffet. Det faste stoffet (typisk i en pulver, partikkelform) blir deretter separert fra tørkegassen og oppsamlet.

Temperaturen i tørkekammerets innløps- og utløpsåpninger, samt strømningshastighetene til tilførselsopløsningen, forstøvningsgassen og tørkegassen, kan reguleres for fremstilling av de ønskede produktene. I en særlig foretrukket utførelse blir spraytørkemethodene som beskrevet i U.S. Patent 5.853.698 til Straub et al. tilpasset for fremstilling av legemiddelmatrisene.

Legemiddelet som er tilstede i de fremstilte faste stoffene eller pulvere kan være i en krystallinsk eller en amorf tilstand, eller kan være en blanding av slike tilstander. Tilstanden avhenger generelt av hvordan dråpene er tørket og de tilstedeværende eksipiensene.

5

Emulgeringsstabilisering

I utførelser hvor minst ett poredannende middel kombineres med legemiddelopløsningen til dannelsen av en emulsjon, kan det tilsettes et overflateaktivt middel eller emulgeringsmiddel for å forøke emulsjonens stabilitet. En rekke forskjellige overflateaktive midler kan inkorporeres i denne prosessen, fortrinnsvis i en mengde mellom 0,1 og 5 vektprosent. Eksempler på emulgeringsmidler eller overflateaktive midler som kan benyttes inkluderer de fleste fysiologisk akseptable emulgeringsmidlene, for eksempel egglecitin eller soyabønnelecitin, eller syntetiske lecitiner slik som mettede syntetiske lecitiner, for eksempel dimyristoylfosfatidylkolin, dipalmitoylfosfatidylkolin eller distearoylfosfatidylkolin eller umettede syntetiske lecitiner, slik som dioleoylfosfatidylkolin eller dilinoleoylfosfatidylkolin. Andre hydrofobe eller amfipatiske forbindelser kan benyttes i stedet for fosfolipidet, for eksempel kolesterol. Emulgeringsmidler inkluderer også overflateaktive midler slik som frie fettsyrer, estere av fettsyrer med polyoksyalkylenforbindelser slik som polyoksypropylenglykol og polyoksyetylenglykol; etere av fettalkoholer med polyoksyalkylenglykoler; estere av fettsyrer med polyoksyalkylert sorbitan; såper; glycerol-polyalkylenstearat; glycerol-polyoksyetylen ricinoleat; homo- og kopolymerer av polyalkylenglykoler; polyetoksylyert soyaolje og ricinusolje samt hydrogenerte derivater; etere og estere av sukrose eller andre karbohydrater med fettsyrer, fettalkoholer, i det disse eventuelt er polyoksyalkylert; mono-, di- og triglycerider av mettede eller umettede fettsyrer, glycerider av soyaolje og sukrose.

Andre emulgeringsmidler inkluderer naturlige og syntetiske former av gallsalter eller gallsyrer, både konjugerte med aminosyre og ukonjugerte slik som taurodeoksykloaat og kolinsyre.

V. Anvendelser av porøs legemiddelmatrise

De porøse legemiddelmatrisene som heri beskrevet er nyttige i formuleringer for administrasjon til en pasient som har behov for legemiddelet. Som benyttet heri,

refererer "pasient" til dyr, inkludert pattedyr, fortrinnsvis mennesker. Formuleringene avleverer en terapeutisk eller profylaktisk effektiv mengde av legemiddelet til pasientet.

I en foretrukket utførelse benyttes paclitaxel- eller docetaxel-matriser i formuleringer
5 for administrasjon til en pasient som har behov for dette. Farmasøytiske preparater av disse legemidlene er fortrinnsvis tilveiebragt uten CREMOPHRTM, Pylsorbit 80, eller andre oppløseliggjørende midler, for bolus administrasjon. Preparatene er porøse tørre pulvere som ved tilsetning av et vandig medium danner en suspensjon av nanopartikler og mikropartikler av legemiddelet.

10

De porøse matrisene, eller formuleringer derav, er egnet for administrasjon av legemiddel ved en rekke forskjellige veier, for eksempel parenteral, mucosal, oral, topisk/transdermal administrasjon, for lokal, regional eller systemisk effekt. Eksempler på parenterale veier inkluderer intravenøs, intraarteriell, intrakardial, intrathecal,
15 intraosøs, intraartikulær, intrasynovial, intrakutan, subkutan, og intramuskulær administrasjon. Eksempler på mucosale veier inkluderer pulmonal (intrarespiratorisk), buccal, sublingual, intranasal, rektal, og vaginal administrasjon. De porøse matrisene kan også formuleres for intraokkulær, konjunktival, aural, uretral, intrakranial, intralesjonal og intratumoral administrasjon.

20

I en foretrukket utførelse er legemiddelmatriksen i form av pulver, som kan rekonstitueres med et vandig medium, slik som fysiologisk saltoppløsning, og administreres parenteralt, slik som intramuskulært, subkutan eller intravenøst. En fordel med formuleringene som beskrevet heri, er at de kan benyttes for å omdanne
25 legemidler som må infuseres (for å unngå utfelling av legemiddelet etter bolusinjeksjon) til en bolusformulering, hvorved uakseptabel utfelling av legemiddel in vivo eller før lokal avlevering unngås.

Matrisen kan alternativt ytterligere prosesseres ved bruk av standardteknikker til
30 tabletter eller kapsler for oral administrasjon, til rektale suppositorier, til en tørrpulverinhalater for pulmonal administrasjon, eller blandes/prosesserer til en krem eller salve for topisk administrasjon. Disse standardteknikkene er beskrevet for eksempel i Ansel, et al., *"Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,"* 6. utgave, (Williams & Wilkins 1995).

35

Foreliggende oppfinnelse vil ytterligere forstås under henvisning til følgende eksempler.

Oversikt

Eksempler 1-10 viser fremstilling av porøse legemiddelmatriser ved anvendelse av forskjellige poredannende midler, forskjellige legemidler og forskjellige

- 5 oppløsningsmidler. Eksempler 1-8 benytter emulsjonsformuleringer for fremstilling av matrisene, mens eksempler 9 og 10 benytter oppløsningsformuleringer for fremstilling av matrisene. Eksempler 11-13 beskriver analysene som ble benyttet for å karakterisere de porøse legemiddelmatrisene fremstilt i eksempler 1-10. Disse egenskapene inkluderer densitet, legemiddelintegritet og oppløsningsegenskaper.

10

Eksempel 14 beskriver partikkelstørrelsesanalyse og overflatearealanalyse av legemiddelpartikler av lav vannoppløselighet som er inkorporert i de porøse legemiddelmatrisene. Eksempler 15-17 beskriver forsøk som viser det forøkte indre overflatearealet til porøse legemiddelmatriser fremstilt med poredannende midler.

- 15 Eksempler 18-21 beskriver forsøk som viser fordelene med, eller behovet for, å inkludere et fuktemiddel som en komponent i de porøse legemiddelmatrisene. Eksempel 22 beskriver et forsøk som viser administrasjonen av porøse legemiddelmatriser som en intravenøs bolus. Eksempler 23 og 24 beskriver fremstillingen av porøse legemiddelmatriser fremstilt med poredannende midler og pegylerte fosfolipider.

20

Materialer og utstyr

Følgende materialer og utstyr ble benyttet i eksemplene. PEG 3350, PEG 8000, polyvinylpyrrolidon K-15, nifedipin, naproxen, prednison, SPAN™ 40, lecithin, 25 TWEEN™ 80, PLURONIC™ F127, ammoniumklorid, ammoniumbikarbonat, og ammoniumacetat ble oppnådd fra Spectrum Chemicals (Gardena, CA). Griseofulvin ble oppnådd fra Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI). Paclitaxel ble oppnådd fra Hauser (Boulder, CO). 1,2-dimyristoyl-sn-Glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylglykol)-5000] (PEG 5000 PE) og 1,2-dimyristoyl-sn-Glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylen glykol)-2000] (PEG 2000 PE) ble oppnådd fra Avanti Polar Lipids Inc. (Alabaster, AL). 30 Metylenklorid ble oppnådd fra EM Science (Gibbstown, NJ). Alle emulsjoner ble fremstilt ved bruk av Virtis IQ² homogenisator (Virtis, Gardiner, NY). Formuleringer ble spraytørket på en "benchtop" spraytørker ved bruk av en luftforstøvningsdyse.

Eksempel 1: Fremstilling av en porøs prednison matrise ved bruk av ammonium bikarbonat som et poredannende middel med SPANTM 40 og PEG 8000 som fuktemidler

- 5 5,46 g av PEG 8000, 0,545 g av prednison og 0,055 g av SPANTM 40 ble oppløst i 182 ml metylenklorid. En vandig oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 3,27 g ammonium bikarbonat i 18,2 ml deionisert (DI) vann. Den vandige oppløsningen ble tilsatt til den organiske oppløsningen (faseforhold 1:10) og homogenisert i 5 minutter ved 16.000 omdr/min. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket på en "benchtop"-
10 spraytørker ved bruk av en luftforstøvningsdyse og nitrogen som tørkegass. Spraytørkingsprosessbetingelser var 20 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 36 °C utløpstemperatur.

Eksempel 2: Fremstilling av en porøs prednison matrise ved bruk av ammonium bikarbonat som et poredannende middel med PEG 8000, TWEENTM 80, lecitin som fuktemidler

- 15 5,45 g av PEG 8000, 0,545 g av prednison, 0,003 g TWEENTM 80, og 0,003 g lecitin ble oppløst i 182 ml metylenklorid. En vandig oppløsning ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1. Den vandige oppløsningen ble tilsatt til den organiske oppløsningen (faseforhold 1:10) og homogenisert i 15 minutter som beskrevet i eksempel 1. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket som beskrevet i eksempel 1 ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 36 °C utløpstemperatur.

Eksempel 3: Fremstilling av en porøs prednison matrise ved bruk av ammonium-acetat som et poredannende middel, og PEG 8000, TWEENTM 80, og lecitin som fuktemidler

- 25
30 En prednisonladet organisk oppløsning ble fremstilt som beskrevet i eksempel 2. En vandig oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 3,27 g ammoniumacetat i 18,2 ml av DI-vann. Den vandige og den organiske oppløsningen ble homogenisert og spraytørket som beskrevet i eksempel 2.

Eksempel 4: Fremstilling av en porøs prednison matrise ved bruk av ammonium klorid som et poredannende middel, og PEG 8000, TWEEN™ 80, lecitin som fuktemidler

- 5 En prednisonladet organisk oppløsning ble fremstilt som beskrevet i eksempel 2. En vandig oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 3,27 g ammoniumklorid i 18,2 ml av DI-vann. Den vandige og den organiske oppløsningen ble homogenisert som beskrevet i eksempel 1. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket som beskrevet i eksempel 2.

10 **Eksempel 5: Fremstilling av en porøs griseofulvin matrise ved bruk av ammonium bikarbonat som et poredannende middel, og PEG 8000, TWEEN™ 80, og lecitin som fuktemidler**

- 9,09 g av PEG 3350, 4,55 g griseofulvin, 0,1 g TWEEN™ 80, og 0,1 g lecitin ble
15 oppløst i 182 ml metylenklorid. En vandig oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 3,27 g ammoniumbikarbonat og 1,09 g av PEG 3350 i 18,2 ml DI-vann. Den vandige og den organiske oppløsningen ble homogenisert som beskrevet i eksempel 1. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket som beskrevet i eksempel 1 ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 80 kg/time
20 tørkegasshastighet, og 12 °C utløpstemperatur.

Eksempel 6: Fremstilling av en porøs nifedipin matrise ved bruk av ammonium bikarbonat som et poredannende middel, og PEG 3350 og lecithin som fuktemidler

25

- 9,09 g PEG 3350, 2,27 g nifedipin, og 0,009 g lecithin ble oppløst i 182 ml metylen klorid. En vandig oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 3,27 g ammonium-bikarbonat i 18,2 ml DI-vann. Den vandige og den organiske oppløsningen ble homogenisert som beskrevet i eksempel 1. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket
30 som beskrevet i eksempel 1 ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 20 °C utløpstemperatur.

Eksempel 7: Fremstilling av en porøs naproxen matrise ved bruk av ammonium klorid som et poredannende middel, og PEG 3350 og lecithin som fuktemidler

- 5 En naproxenladet organisk oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 10,91 g PEG 3350, 2,63 g naproxen, og 0,109 g lecithin i 182 ml metylenklorid. En vandig oppløsning ble fremstilt som beskrevet i eksempel 4. Den vandige og den organiske oppløsningen ble homogenisert som beskrevet i eksempel 1, og den resulterende emulsjonen ble spraytørket ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min
10 oppløsnings/strømningshastighet, 100 kg/time tørkegasshastighet, og 20 °C utløpstemperatur.

Eksempel 8: Fremstilling av en porøs paclitaxel matrise ved bruk av ammonium bikarbonat som et poredannende middel, og PEG 3350 og lecithin som fuktemidler

- 15 En paclitaxelladet organisk oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 3,0 g paclitaxel, 15,0 g PEG 3350 og 15,7 mg lecitin i 100 ml metylenklorid. En vandig oppløsning bestående av 1,8 g ammonium bikarbonat og 0,6 g PEG 3350 i 10 ml DI-vann ble tilsatt
20 til den organiske oppløsningen (faseforhold 1:10). Blandingen ble homogenisert i 5 minutter ved 16.000 omdr/min. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket ved bruk av prosessbetingelser med 10 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 25 °C utløpstemperatur.

Eksempel 9: Fremstilling av en porøs nifedipin matrise ved bruk av ammonium bikarbonat som et poredannende middel, PEG 3350 og TWEENTM 80 som fuktemidler, polyvinylpyrrolidon som et volumgivende middel, og etanol som et oppløsningsmiddel.

- 30 En nifedipinladet organisk oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 0,76 g nifedipin, 0,28 g PEG 3350, og 2,72 g polyvinylpyrrolidon K-15 i 170 ml etanol. En vandig oppløsning bestående av 1,62 g ammoniumbikarbonat og 3 mg TWEENTM 80 i 30 ml DI-vann ble tilsatt til etanoloppløsningen og blandet. Den resulterende oppløsningen ble spraytørket ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsning-
35 strømningshastighet, 100 kg/time tørkegasshastighet, og 36 °C utløpstemperatur.

Eksempel 10: Fremstilling av en porøs nifedipin matrise ved bruk av ammonium bikarbonat som et poredannende middel, PEG 3350 og PLURONIC™ F127 som fuktemidler, polyvinylpyrrolidon som et volumgivende middel, og etanol som et oppløsningsmiddel.

5

En nifedipinladet organisk oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 0,76 g nifedipin, 0,28 g PEG 3350, og 2,72 g polyvinylpyrrolidon K-15 i 170 ml etanol. En vandig oppløsning bestående av 1,62 g ammoniumbikarbonat og 3 mg PLURONIC™ F127 i 30 ml DI-vann ble tilsatt til etanoloppløsningen og blandet. Den resulterende
10 oppløsningen ble spraytørket ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 100 kg/time tørkegasshastighet, og 36 °C utløpstemperatur.

Eksempel 11: In vitro-oppløsning av porøse legemiddelmatriser

15

In-vitro-oppløsningshastighetene for pulverene fremstilt i eksempler 1-10 ble sammenlignet med oppløsningshastighetene for bulklegemiddelet av interesse.

Analytisk metode

20

Alle oppløsningsstudier ble utført i PBS (fosfatbufret saltoppløsning) ved romtemperatur i et glassbeger ved bruk av blanding ovenfra. Den benyttede blanderen var en IKARW16 Basic Mixer med en R1342-skovlhjulaksel som ble drevet ved en omrøringshastighet 5. Prøver ble fjernet via pipette, filtrert gjennom 0,22 µm CA
25 sprøytefilter, og deretter analysert. UV-vis spektroskopi ble utført på en Hewlett Packard Model 8453. Oppløsningskurver er angitt som prosent av fullstendig oppløsning.

For griseofulvin ble PBS (600 ml) tilsatt til en passende mengde materiale for testing til
30 å inneholde 2,4 mg griseofulvin. UV-analyse ble utført ved 291 nm.

For naproxen ble PBS (100 ml) tilsatt til en passende mengde materiale for testing til å inneholde 100 mg naproxen. Alle beholdere inneholdende naproxen som et fast stoff eller som en oppløsning ble beskyttet overfor lys. UV-analyse utført ved 332 nm.

35

For nifedipin ble PBS (600 ml) tilsatt til en passende mengde materiale for testing til å inneholde 2,4 mg nifedipin. Alle beholdere inneholdende nifedipin som et fast stoff eller i oppløsning ble beskyttet overfor lys. UV-analyse ble utført ved 237 nm.

- 5 For prednison ble PBS (250) tilsatt til en passende mengde materiale for testing til å inneholde 5 mg prednison. UV-analyse ble utført ved 244 nm.

- For paclitaxel ble det utført studier i PBS inneholdende 0,08% TWEEN™ 80 (T80/PBS). T80/PBS (10 ml) ble tilsatt til en passende mengde materiale for testing til
10 å inneholde 5 mg paclitaxel i en 15 ml konisk polypropylenrør, og suspensjonen ble virvlet i 3-4 minutter. Suspensjonen (0,25 ml) ble deretter tilsatt til 250 ml T80/PBA i et 600 ml begerglass for oppløsningsanalyse. HPLC-analyse ble utført direkte på de filtrerte vandige oppløsningene ved bruk av HPLC-paclitaxelmetoden beskrevet i eksempel 13.

15

Resultater

- In vitro-oppløsningshastighetene til de porøse legemiddelmatrisene fremstilt i eksempler 1-10 er angitt på figurene 1-6. In vitro-oppløsningen av de porøse
20 legemiddelmatrisene er sammenlignet med det aktuelle bulklegemiddelet. I alle tilfellene er tiden for 80% oppløsning av de porøse legemiddelmatrisene 4-50 ganger kortere enn den tiden det tar for oppløsning av 80% av bulklegemiddelet. Oppløsningshastigheten som er approksimert som kurvehelling er 10 til 1400 ganger høyere for de porøse legemiddelmatrisene i eksemplene 1-10 sammenlignet med det
25 aktuelle spesifikke bulklegemiddelet.

Eksempel 12: Densitet for porøse legemiddelmatriser

- Densitetene til det tørre pulveret fremstilt i eksempler 1-7 er oppsummert i tabell 1.
30 Densitet ble målt ved bruk av transaksialt trykk ("TAP") med en Micromeritics GeoPyc 1360 ved bruk av en konsolideringskraft på 8 Newtons. Matrisene er mindre tette enn start-bulklegemiddelet i alle tilfellene, hvilket indikerer at de porøse legemiddelmatrisene er mer porøse enn det kommersielt tilgjengelige bulklegemiddelet.

35

Tabell 1: Partikkeldensitetanalyse

Materiale	Densitet (g/ml)
Prednison bulk	0,68
Eksempel 1	0,48
Eksempel 2	0,55
Eksempel 3	0,51
Eksempel 4	0,49
Griseofulvin bulk	0,80
Eksempel 5	0,55
Nifedipin bulk	1,01
Eksempel 6	0,56
Naproxen bulk	0,69
Eksempel 7	0,58

Eksempel 13: Legemiddelintegritet i porøse legemiddelmatriser5 Analytisk metode

Legemiddelintegritet etter prosessering ble bestemt ved høytrykk-væskerkromatografi ("HPLC") (Hewlett Packard Series 1100 HPLC). USP-kromatografibetingelser ble benyttet for prednison, naproxen, nifedipin, og griseofulvin. Beholdere og flasker

10 inneholdende naproxen- eller nifedipinoppløsninger ble beskyttet overfor lys. For paclitaxel inkluderte de kromatografiske betingelsene en nucleosil-kolonne (5 :m, C18, 100A, 250 x 4,6 mm), en mobil fase på 2 mM H₃PO₄/acetonitril (2:3) ved en strømningshastighet på 1,5 ml/min, UV-deteksjon ved 227 nm, og en kjøretid på 25 min.

15

Resultater

Legemidlenes integriteter etter prosesseringen i eksempler 1-9 er vist i tabell 2 som renheter. Fremgangsmåten for dannelse av legemiddelet til porøse matriser viser seg

20 ikke å endre legemiddelets renhet.

Tabell 2: Analyse av legemiddelintegritet

Materiale	Renhet (%)
Prednison pulver	100
Eksempel 1	99,8
Eksempel 2	99,8
Eksempel 3	99,8
Eksempel 4	99,8
Griseofulvin bulk	95,7
Eksempel 5	95,7
Niefedipin bulk	100
Eksempel 6	100
Eksempel 7	100
Paclitaxel bulk	100
Eksempel 8	100

Eksempel 14: Partikkelstørrelsesanalyse og overflatearealanalyse av legemiddelpartikler i fuktete porøse legemiddelmatriser

5

Analytiske metoder

Partikkelstørrelsesanalyse ble utført ved bruk av Coulter Multisizer II med en 50 µm åpning ved bruk av hevertmodus. Elektrolytt ble forhåndsmettet med legemiddelet av interesse, og filtrert gjennom et 0,22 µm filter før tilsetning av partier for analyser for å sikre at ingen porsjon av legemiddelet inne i partiet ville oppløses under analysen.

10

Resultater

Den gjennomsnittlige partikkelstørrelsen og totale overflatearealet til legemiddelpartiklene som ble generert da de porøse legemiddelmatrisene dannet i eksempel 1-7 ble rekonstituert i vandige media er oppsummert i tabell 3.

20

Tabell 3: Partikkelstørrelse- og overflateareal-analyse

Materiale	Størrelse (μm)	Overflateareal (m^2/ml av mikropartikler)
Prednison pulver	2,07	1,43
Eksempel 1	1,58	1,66
Eksempel 2	1,39	2,53
Eksempel 3	1,39	3,02
Eksempel 4	1,24	3,36
Griseofulvin bulk	2,42	0,88
Eksempel 5	2,16	1,28
Nifedipin bulk	2,64	0,57
Eksempel 6	1,78	1,98
Naproxen bulk	2,98	0,66
Eksempel 7	1,34	2,79

I alle tilfeller ble partikkelstørrelsen til legemiddelpartiklene som resulterte fra fukting av de porøse legemiddelmatrisene redusert i forhold til bulk-utgangsmaterialet med 10
5 til 54%, og partiklenes totale overflateareal ble øket i forhold til bulk-utgangslegemiddelet med omkring 16-320%.

Eksempel 15: Nifedipin-legemiddelmatriser inneholdende et fuktemiddel fremstilt med og uten et poredannende middel.

10

En nifedipin/PEG-oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 2,0 g nifedipin, 8,0 g PEG 3350, og 8 mg lecitin i 200 ml metylenklorid (eksempel 15A). En annen identisk nifedipinladet organisk oppløsning ble fremstilt. En vandig oppløsning bestående av 1,8 g ammoniumbikarbonat i 20 ml DI-vann ble tilsatt til den første organiske
15 nifedipinoppløsningen (faseforhold 1:10). Blandingen ble homogenisert i 5 minutter ved 16.000 omdr./min. Nifedipinoppløsningen (eksempel 15A) og nifedipinemulsjonen (eksempel 15) ble spraytørket separat ved anvendelse av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 21% utløpstemperatur.

20

Eksempel 16: Griseofulvin-legemiddelmatriser inneholdende et fuktemiddel fremstilt med og uten et poredannende middel

En griseofulvin/PEG-oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 5,0 g griseofulvin, 11,2 g PEG 3350, 11 mg TWEENTM 80, og 11 mg lecithin i 200 ml metylenklorid (eksempel 16A). En annen identisk griseofulvinladet organisk oppløsning ble fremstilt. En vandig oppløsning bestående av 1,8 g ammoniumbikarbonat i 20 ml DI-vann ble tilsatt til den første organiske oppløsningen (faseforhold 1:10). Blandingen ble homogenisert i 5 minutter ved 16.000 omdr./min. Griseofulvinoppløsningen (eksempel 16A) og griseofulvinemulsjonen (eksempel 16B) ble spraytørket på en laboratorie-spraytørker ved anvendelse av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsning-strømningshastighet, 80 kg/time tørkegasshastighet, og 13 °C-utløpstemperatur.

Eksempel 17: Indre overflateareal for porøse legemiddelmatriser inneholdende et fuktemiddel og fremstilt med og uten et poredannende middel

De indre overflatearealene til legemiddelmatrisene fremstilt i eksemplene 15 og 16 ble bestemt ved Krypton BET. BET-analyse for spesifikt overflateareal ble utført ved multipunkt-overflatearealanalyse med krypton som gass. Prøver ble utgasset til 20 mikron vakuum ved 20 °C før analyse. Resultatene, som er vist i eksempel 4, viser at bruken av poredannende middel ledet til en økning på mellom 2,3 og 3,5 ganger i det indre overflatearealet til den resulterende legemiddelmatrisen.

Tabell 4: Indre overflateareal for legemiddelmatriser

Matrise (eksempel nr.)	Overflateareal (m ² /g matrise)
Nifedipin med fuktemiddel (15A)	0,40
Nifedipin med fuktemiddel og ammoniumbikarbonat (15B)	1,4
Griseofulvin med fuktemiddel (16A)	0,41
Griseofulvin med fuktemiddel og ammoniumbikarbonat (16B)	0,95

Eksempel 18: Nifedipin-legemiddelmatrise fremstilt uten et poredannende middel eller fuktemiddel

En 5% nifedipinoppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 10,0 g nifedipin i 200 ml metylenklorid. Oppløsningen ble spraytørket på en laboratorie-spraytørker ved anvendelse av følgende betingelser: 20 ml/min oppløsnings-strømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 22 °C utløpstemperatur.

Eksempel 19: Griseofulvin-legemiddelmatrise fremstilt uten et poredannende middel eller fuktemiddel

En 8,1% griseofulvinoppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 16,2 g griseofulvin i 200 ml metylenklorid. Oppløsningen ble spraytørket på en laboratorie-spraytørker ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsnings-strømningshastighet, 80 kg/time tørkegasshastighet, og 13 °C utløpstemperatur.

Eksempel 20: In vitro-oppløsning av nifedipin-legemiddelmatriser fremstilt med/uten poredannende middel og fuktemiddel

In vitro-oppløsningshastighetene for nifedipinmatriser fremstilt i eksempler 15 og 18 er vist på figur 6. In vitro-oppløsningen av legemiddelmatrisene fremstilt med enten fuktemiddel eller fuktemiddel og poredannende middel har forøkte oppløsningshastigheter sammenlignet med legemiddelmatrisen fremstilt med legemiddel alene. Matrisen med både fuktemiddelet og det poredannende middelet har den største oppløsningshastigheten.

Eksempel 21: In vitro-oppløsning av griseofulvin-legemiddelmatriser fremstilt med/uten poredannende middel og fuktemiddel

In vitro-oppløsningshastighetene til griseofulvinmatriser fremstilt i eksempler 16 og 19 er angitt på figur 7. In vitro-oppløsningen av legemiddelmatrisene fremstilt med enten fuktemiddel eller fuktemiddel og poredannende middel har forøkte oppløsningshastigheter sammenlignet med legemiddelmatrisen fremstilt med legemiddel alene. Matrisen med både fuktemiddelet og det poredannende middelet har den største oppløsningshastigheten.

Eksempel 22: Administrasjon av porøse legemiddelmatriser som en intravenøs bolus til hunder

En nifedipinladet organisk oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 9,09 g PEG 3350, 2,27 g nifedipin, og 0,009 g lecithin i 182 ml metylenklorid. En vandig oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 3,27 g ammoniumbikarbonat og 0,92 g PEG 3350 i 18,2 ml deionisert vann ved romtemperatur. Den vandige og den organiske oppløsningen ble homogenisert som beskrevet i eksempel 1, og den resulterende emulsjonen ble spraytørket ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsningsstrømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 20 °C utløpstemperatur.

En suspensjon av den porøse nifedipin-legemiddelmatrisen ble fremstilt i 5% dekstroseoppløsning ved en konsentrasjon på 2,5 mg/ml. Suspensjonen (2 ml) ble administrert som en bolus til 4 beaglehunder, som veide 8-10 kg. Blodprøver ble tatt ved tidspunkter varierende fra 1 minutt til 24 timer. Prøvene ble prosessert til plasma, ble lagret i frossen tilstand, og ble beskyttet overfor lys inntil analyse via væskeskromatografi-massespektrometri. Alle dyr tolererte suspensjonen som ble administrert som en bolus. De gjennomsnittlige plasmanivåene av den intravenøst administrerte suspensjonen er vist på figur 8.

20

Eksempel 23: Fremstilling av porøs nifedipinmatrise ved bruk av et pegylert fosfolipid, 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylen glycol)-5000]

En nifedipinladet organisk oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 2,0 g nifedipin, 30,0 g PEG 3350, 4 mg lecithin, og 4 mg 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylen glycol)-5000] (PEG 5000) i 202 ml metylenklorid. En vandig oppløsning av 1,8 g ammoniumbikarbonat i 20 ml DI-vann ble tilsatt til den organiske oppløsningen (faseforhold 1:10). Blandingen ble homogenisert i 5 minutter ved 16.000 omdr./min. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsningsstrømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 21 °C utløpstemperatur.

35

Eksempel 24: Fremstilling av porøs nifedipinmatrise ved bruk av et pegylert fosfolipid, 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylglykol)-2000]

- 5 En nifedipinladet organisk oppløsning ble fremstilt ved oppløsning av 2,0 g nifedipin, 30,0 g PEG 3350, 4 mg lecithin, og 4 mg 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin-N-[poly(etylen glyol)-2000] (PEG 5000) i 202 ml metylenklorid. En vandig oppløsning bestående av 1,8 g ammoniumbikarbonat i 20 ml DI-vann ble tilsatt til den organiske oppløsningen (faseforhold 1:10). Blandingen ble homogenisert i 5
- 10 minutter ved 16.000 omdr./min. Den resulterende emulsjonen ble spraytørket ved bruk av prosessbetingelser med 20 ml/min oppløsningsstrømningshastighet, 60 kg/time tørkegasshastighet, og 21 °C utløpstemperatur.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av en porøs matrise av legemiddel, k a r a k -
s t e r i s e r t v e d :

- (a) oppløsning av et legemiddel i et flyktig oppløsningsmiddel for dannelse av en legemiddeloppløsning,
- (b) kombinasjon av minst ett flyktig fast poredannende middel med legemiddeloppløsningen for dannelse av en emulsjon, suspensjon, eller andre
10 oppløsning,
- (c) inkorporering av minst ett fuktemiddel i emulsjonen, suspensjonen eller den andre oppløsningen, og
- (d) fjerning av det flyktige oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet fra emulsjonen, suspensjonen, eller nevnte andre oppløsning for oppnåelse av den
15 porøse matrisen av legemiddel,

under den forutsetning at matrisen ikke er dannet ved oppløsning av 18 gram polylaktid-ko-glykolid (50:50) (IV 0,4 dl/g Boehringer Ingelheim), 1,08 g diarachidoylfosfatidylkolin i 600 ml metylenklorid for å danne en
20 polymeroppløsning; oppløsning av 38,9 mg av en 0,18 g/ml ammoniumbikarbonatoppløsning for å danne en eosinoppløsning; emulgering av eosinoppløsningen ved anvendelse av en homogenisator ved 7000 opm i 8 minutter; pumping av oppløsningen ved en strømningsrate på 20 ml/min og spraytørring ved anvendelse av en Lab spraytørker, hvor temperaturen av innløpsluften er 40 °C, for
25 å danne mikropartikler.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t legemiddelet har lav vandig oppløselighet.
30

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t trinn (d) utføres ved anvendelse av en prosess valgt fra spraytørring, inndampning, fluidisert skikt-tørring, lyofilisering, vakuumbtørring, eller en kombinasjon derav.
35

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddeloppløsningen eller det poredannende middelet ytterligere innbefatter en eksipiens valgt fra gruppen bestående av hydrofile polymerer, sukkere, pegylerte
5 eksipienser, og tonisitettsmidler.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det poredannende middelet er et flyktig salt.

10

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at det flyktige saltet velges fra gruppen bestående av ammoniumbikarbonat, ammoniumacetat, ammoniumklorid, ammoniumbenzoat, og blandinger derav.

15

7.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den gir en porøs matrise dannet av et fuktemiddel og mikropartikler av et legemiddel, hvor mikropartiklene har en gjennomsnittlig diameter mellom 0,01 og 5 μm og et totalt
20 overflateareal større enn 0,5 m^2/ml , og hvor den porøse matrisen er i en tørr pulverform.

8.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter en porøs matrise som er dannet av et fuktemiddel og mikropartikler av et
25 legemiddel,

hvor den porøse matrisen ved kontakt med et vandig medium gir mikropartikler av legemiddel som har en gjennomsnittlig diameter mellom 0,01 og 5 μm og et totalt overflateareal større enn 0,5 m^2/ml , og

hvor den tørre porøse matrisen er i en tørr pulverform, og hvor den porøse matrisen er
30 oppnåelig ved en fremgangsmåte som omfatter

(a) oppløsning av et legemiddel i et flyktig oppløsningsmiddel for dannelse av en legemiddeloppløsning,

(b) kombinasjon av minst ett fast poredannende middel med legemiddeloppløsningen for dannelse av en emulsjon, suspensjon, eller andre oppløsning,
35

(c) inkorporering av minst ett fuktemiddel i emulsjonen, suspensjonen eller den andre oppløsningen, og

(d) fjerning av det flyktige oppløsningsmiddelet og det poredannende middelet fra emulsjonen, suspensjonen, eller nevnte andre oppløsning for oppnåelse av den porøse matrisen av legemiddel,

5 under den forutsetning at matrisen ikke er dannet ved oppløsning av 18 gram polylaktid-ko-glykolid (50:50) (IV 0,4 dl/g Boehringer Ingelheim), 1,08 g diarachidoylfosfatidylkolin i 600 ml metylenklorid for å danne en polymeroppløsning; oppløsning av 38,9 mg av en 0,18 g/ml ammoniumbikarbonatoppløsning for å danne en eosinoppløsning; emulgering av
10 eosinoppløsningen ved anvendelse av en homogenisator ved 7000 opm i 8 minutter; pumping av oppløsningen ved en strømningsrate på 20 ml/min og spraytørring ved anvendelse av en Lab spraytørker, hvor temperaturen av innløpsluften er 40 °C, for å danne mikropartikler.

15 9.

Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at den porøse matrisen er i en tørr pulverform med en TAP-densitet mindre enn eller lik 1,0 g/ml.

10.

20 Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet er et legemiddel med lav vandig oppløselighet.

11.

Preparat ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at matrisen
25 ved kontakt med et vandig medium gir mikropartikler som har en gjennomsnittlig diameter mellom 0,1 og 5 μm og et totalt overflateareal større enn 0,5 m^2/ml , og at den tørre porøse matrisen er i en tørr pulverform som har en TAP-densitet mindre enn eller lik 1,0 g/ml.

30 12.

Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet er en taxan.

13.

35 Preparat ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at taxanen er paclitaxel eller docetaxel.

14.

Preparat ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t legemiddelet er valgt fra gruppen bestående av albuterol, adapalen, budesonid, doxasoin mesylat, mometason furoat, ursodiol, amfotericin, enalapril maleat, felodipin, nefazodon
 5 hydroklorid, valrubicin, albendazol, konjugerte østrogener, medroxyprogesteron acetat, nicardipin hydroklorid, zolpidem tartrat, amlodipin besylat, ethinyl østradiol, omeprazol, rubitecan, amlodipin besylat/benazepril hydroklorid, etodolac, paroxetin hydroklorid, atovaquon, felodipin, podofilox, paricalcitol, betamethason dipropionat, fentanyl, pramipexol dihydroklorid, vitamin D₃, og beslektede analoger, finasterid,
 10 quetiapin fumarat, alprostadil, candesartan, cilxetil, fluconazol, ritonavir, busulfan, carbamazepin, flumazenil, risperidon, carbamazepin, carbidopa/levodopa, ganciclovir, saquinavir, amprenavir, carboplatin, glyburid, sertralin hydroklorid, rofecoxib carvedilol, halobetasolpropionat, sildenafil citrat, celecoxib, klorthalidon, imiquimod, simvastatin, citalopram, ciprofloxacin, irinotecanhydroklorid, sparfloxacin, efavirenz,
 15 cisaprid monohydrat, lansoprazol, tamsulosin hydroklorid, mofafinil, azithromycin, clarithromycin, letrozol, terbinafin hydroklorid, rosiglitazon maleat, diclofenac natrium, lomefloxacin hydroklorid, tirofiban hydroklorid, telmisartan, diazapam, loratadin, toremifen citrat, thalidomid, dinoprost, mefloquinhydroklorid, trandolapril, mitoxantron hydroklorid, tretinoin, etodolac, triamcinolon acetat, østradiol, ursodiol,
 20 nelfinavir mesylat, indinavir, beclomethason dipropionat, oxaprozin, flutamid, famotidin, nifedipin, prednison, cefuroxim, lorazepam, digoxin, lovastatin, griseofulvin, naproxen, ibuprofen, isotretinoin, tamoxifen citrat, nimodipin, amiodaron, og alpazolam.

25 15.

Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t legemiddelet er vannoppløselig.

16.

30 Preparat ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d a t legemiddelet er valgt fra gruppen bestående av ceftriaxon, ketoconazol, ceftazidim, oxaprozin, albuterol sulfat, valacyclovir, urofollitropin, famciclovir, flutamid, enalapril, mefformin, itraconazol, buspiron, gabapentin, fosinopril, tramadol, acarbose, lorazepam, follitropin, glipizid, omeprazol, fluoxetin, lisinopril, levofloxacin, zafirlukast,
 35 interferon, veksthormon, interleukin, erythropoietin, granulocyt stimulerende faktor, nizatidin, bupropion, perindopril, erbumin, adenosin, alendronat, alprostadil, benazepril, betaxolol, bleomycin sulfat, dexfenfluramin, diltiazem, fentanyl, flecainid, gemcitabin,

glatiramer acetat, granisetron, lamivudin, mangafodipir, trisodium, mesalamin, metoprolol fumarat, metronidazol, miglitol, moexipril, monteleukast, octreotid acetat, olopatadin, paricalcitol, somatropin, sumatriptan succinat, tacrin, verapamil, nabumeton, trovafloxacin, dolasetron, zidovudin, finasterid, tobramycin, isradipin, 5 tolcapon, enoxaparin, fluconazol, lansoprazol, terbinafin, pamidronat, didanosin, diclofenac, cisaprid, venlafaxin, troglitazon, fluvastatin, losartan, imiglucerase, donepezil, olanzapin, valsartan, fexofenadin, calcitonin, og ipratropium.

17.

10 Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at matrisen ytterligere innbefatter en eksipiens valgt fra gruppen bestående av hydrofile polymerer, sukkere, tonisitettsmidler, pegylerte eksipienser, og kombinasjoner derav.

18.

15 Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at den gjennomsnittlige diameteren til mikropartiklene er mellom 1 og 5 µm.

19.

Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at 20 mikropartiklene er suspendert i en vandig oppløsning som er egnet for parenteral administrasjon.

20.

Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at matrisen er 25 prosessert til tablett eller kapsler egnet for oral administrasjon.

21.

Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at matrisen er dannet til suppositorier som er egnet for vaginal eller rektal administrasjon.

30

22.

Preparat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at matrisen er i en tørr pulverform egnet for pulmonal administrasjon.

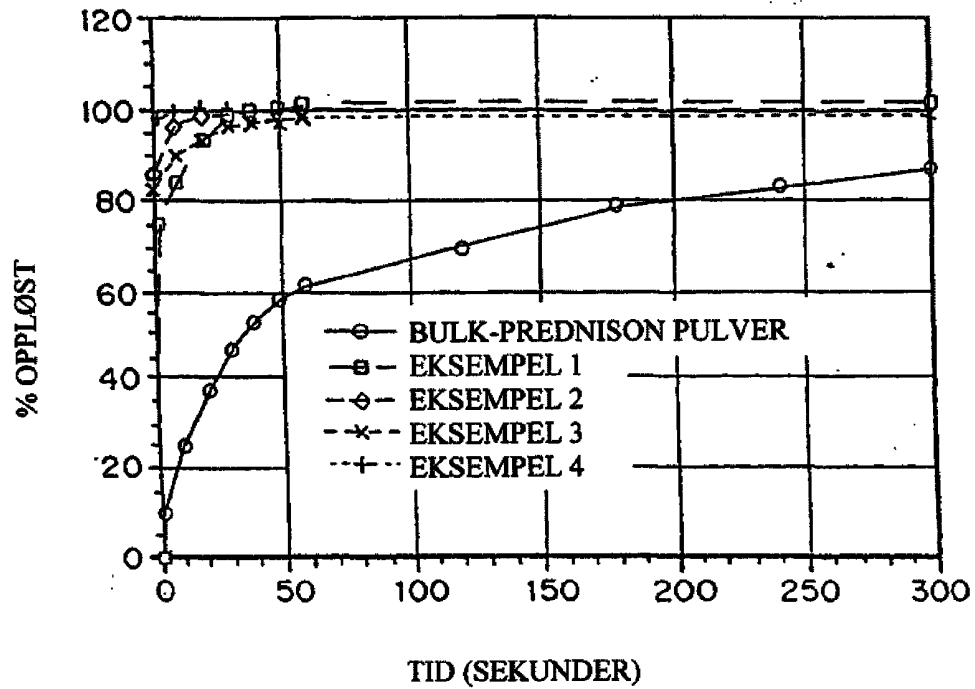


FIG. 1

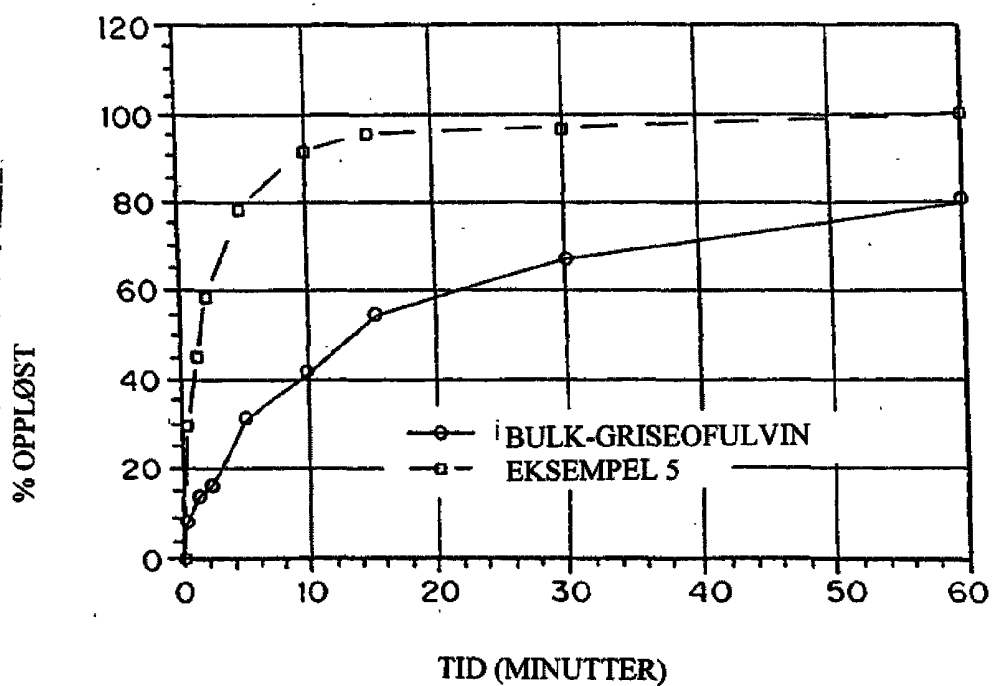


FIG. 2

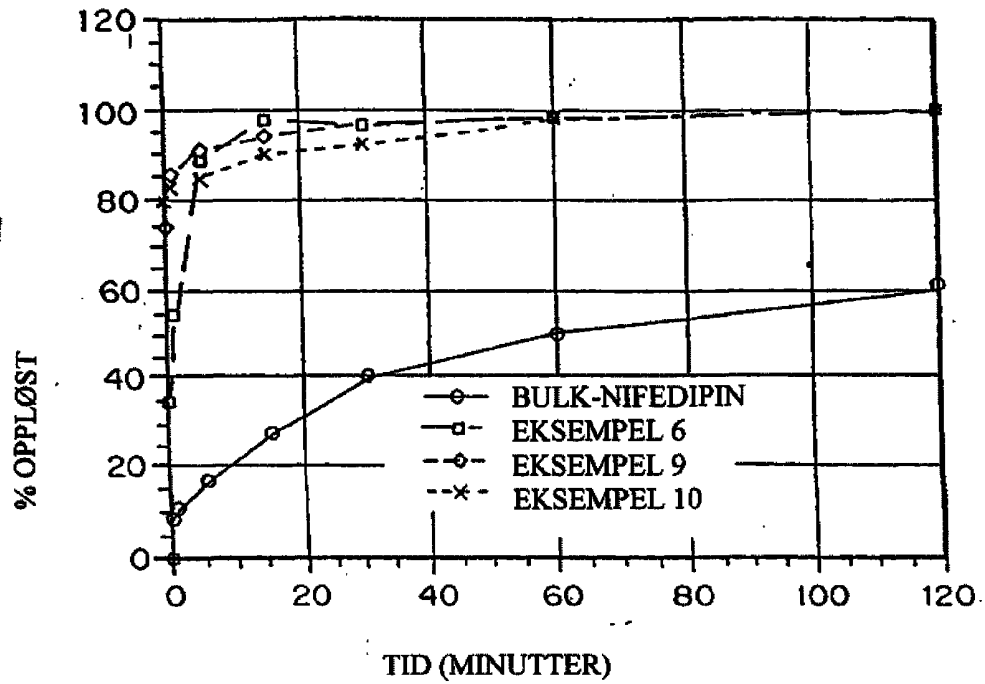


FIG. 3

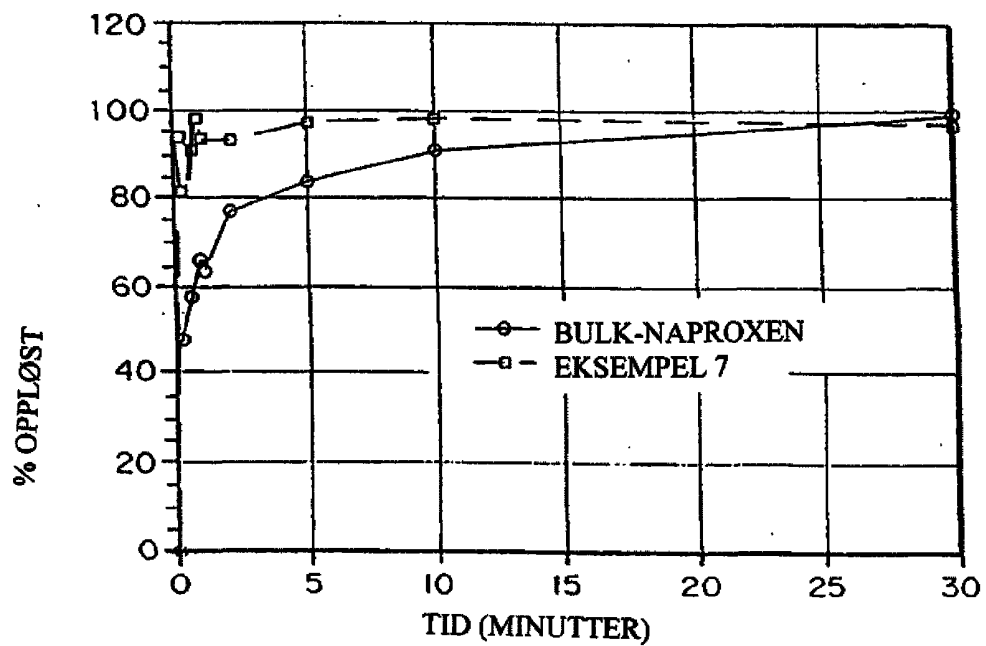


FIG. 4

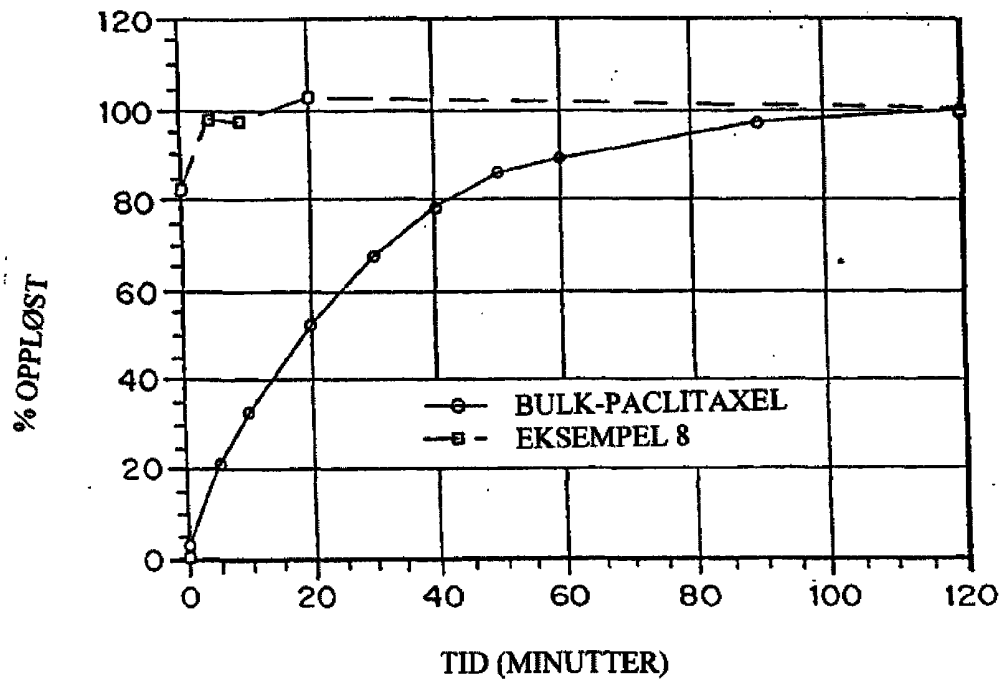


FIG. 5

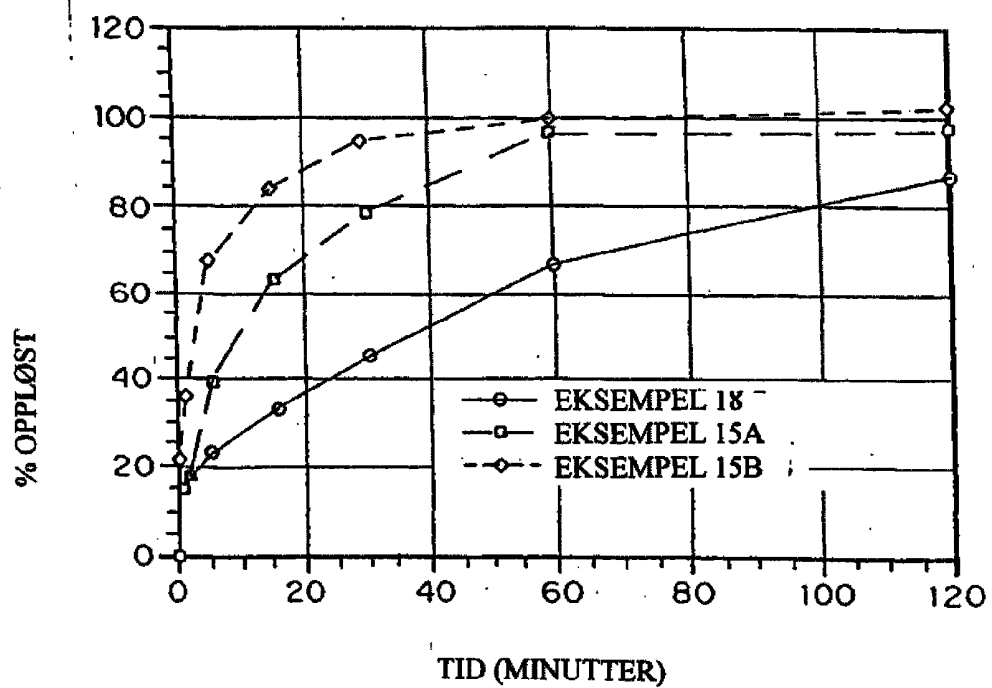


FIG. 6

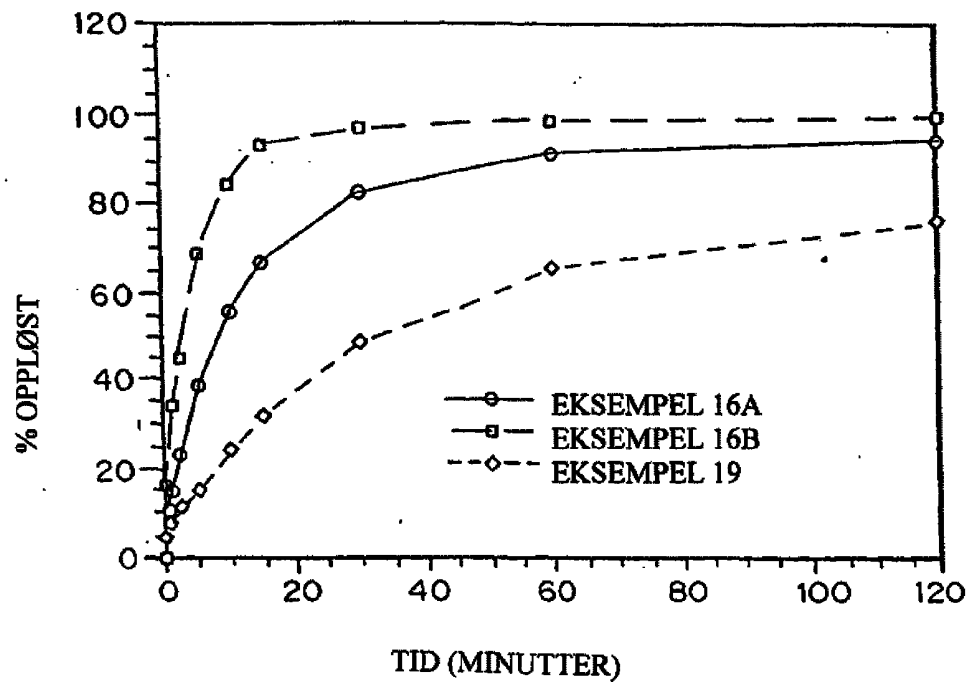


FIG. 7

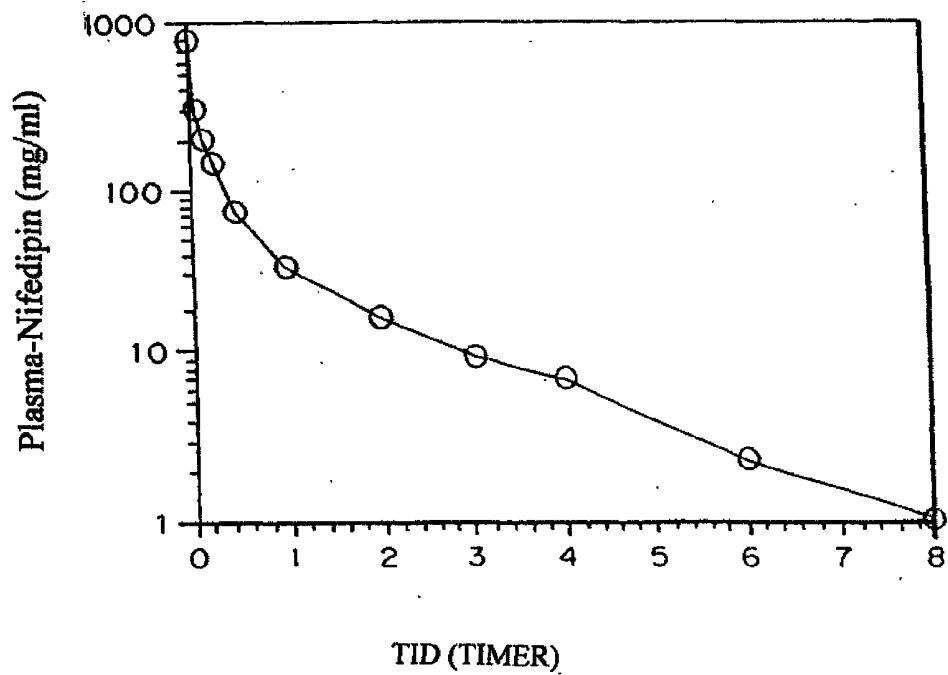


FIG. 8

TAXANER

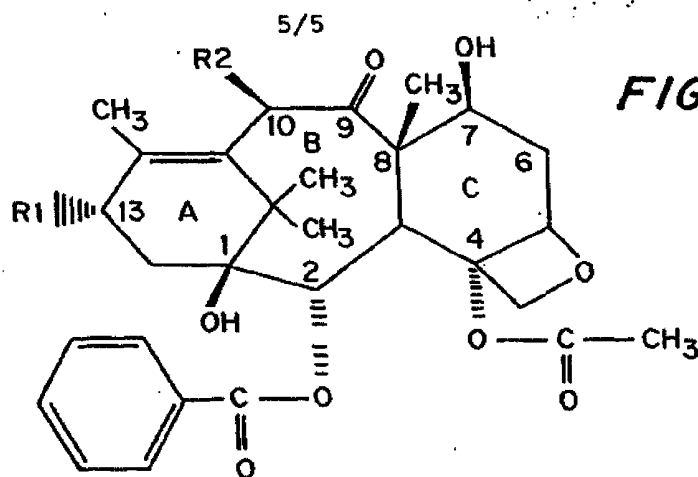
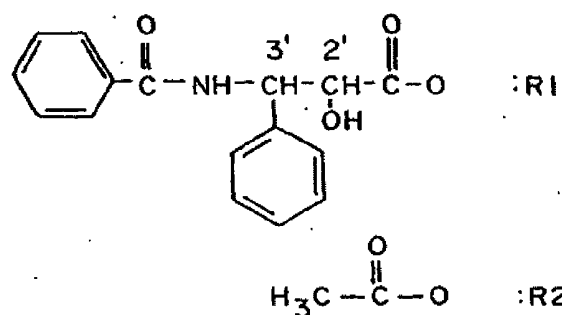
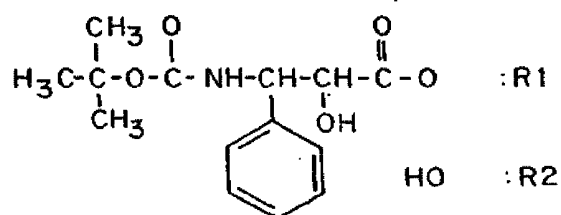


FIG. 9

PACLITAXEL :



DOCETAXEL :



10-DEACETYLBACCATIN III :

HO :R1

HO :R2

CEPHALOMANNINE:

