

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 764

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

A 61 K 31/505

A 61 K 9/16

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996-1373**

(22) Přihlášeno: **11.11.1994**

(30) Právo přednosti: **19.11.1993 US 1993/154403**

(40) Zveřejněno: **14.08.1996**
(Věstník č. 08/1996)

(47) Uděleno: **20.05.04**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.07.2004**
(Věstník č. 7/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP1994/003754**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1995/013814**

(73) Majitel patentu:

Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE
Alkermes Controlled Therapeutics Inc. II, Cambridge,
MA, US

(72) Původce:

Mesens Jean Louis, Wechelderzande, BE
Rickey Michael E., Loveland, OH, US
Atkins Thomas J., Cincinnati, OH, US

(74) Zástupce:

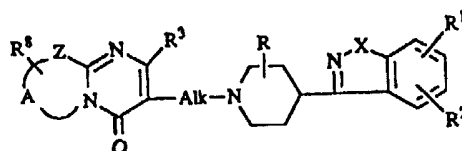
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek s dostatečným a
dlouhodobým uvolňováním léčiva,
biodegradovatelné a biokompatibilní
mikročástice, způsob jejich výroby a použití**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek s dostatečným a dlouhodobým uvolňováním léčiva, který zahrnuje vhodný farmaceutický nosič a dále biodegradovatelné a biokompatibilní mikročástice obsahující 1,2-benzazol vzorce I, kde R je H nebo alkyl s 1 až 6 C; R¹ a R² je nezávisle vždy H, halogen, OH, alkoxy s 1 až 6 C nebo alkyl s 1 až 6 C; X je O nebo S; Alk je alkandiyl s 1 až 4 C; R³ je H nebo alkyl s 1 až 6 C; Z je -S-, -CH₂- nebo -CR⁴=CR⁵-, kde R⁴ a R⁵ je nezávisle vždy H nebo alkyl s 1 až 6 C; A je dvojmocný zbytek vzorce -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CR⁶=CR⁷-, kde R⁶ a R⁷ je vždy H, halogen, NH₂ nebo alkyl s 1 až 6 C; a R⁸ je H nebo OH nebo jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, přičemž mikročástice jsou zhotoveny z materiálu polymerní matrice o molekulové hmotnosti v rozmezí od 100 000 do 300 000. Biodegradovatelné a biokompatibilní mikročástice, které obsahují 1,2-benzazol a způsob jejich výroby, při němž se účinná přísada rozpustí nebo disperguje ve vhodném rozpouštědle, ke vzniklé směsi se přidá materiál polymerní matrice. Použití uvedeného farmaceutického prostředku pro výrobu léčiva pro léčení psychotických poruch.



(I)

CZ 293764 B6

Farmaceutický prostředek s dostatečným a dlouhodobým uvolňováním léčiva, biodegradovatelné a biokompatibilní mikročástice, způsob jejich výroby a použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku s dostatečným a dlouhodobým uvolňováním léčiva, biodegradovatelných a biokompatibilních mikročástic, způsobu jejich výroby a použití pro výrobu léčiv určených pro léčení psychotických poruch. Farmaceutické prostředky a mikročástice podle vynálezu obsahují v zapouzdřené formě určité 3-piperidylsubstituované 1,2-benzizoxazoly a 1,2-benzizothiazoly.

Dosavadní stav techniky

15 V patentu US 4 804 663 jsou popsány určité 3-piperidyl-1,2-benzizothiazoly a 3-piperidyl-1,2-benzizoxazoly, které vykazují antipsychotické vlastnosti. Zejména je zde popsán 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4Hpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on („risperidon“).

20 V patentu US 5 158 952 jsou popsány určité 3-piperidyl-1,2-benzizoxazoly, které mají dlouhodobě působící antipsychotické vlastnosti. Zejména je zde popsán 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-on („9-hydroxyrisperidon“).

25 Je známa řada způsobů, jakými lze sloučeniny zapouzdřovat (enkapsulovat) za vzniku mikropouzder či mikročástic. Při řadě takových způsobů se zapouzdřovaná látka disperguje v rozpouštědle obsahujícím látku pro vytvoření stěn mikropouzder. V jediném stupni takových postupů se z mikročástic odstraní rozpouštědlo a tak se získá mikroenkapsulovaný produkt.

30 V patentu US 3 737 337 je popsána výroba polymerního materiálu pro vytvoření stěn či obalů mikropouzder v rozpouštědle, které je pouze zčásti mísitelné s vodou. Látka, která má vytvořit jádra mikropouzder (jádrový materiál) se rozpustí nebo disperguje v takovém roztoku obsahujícím polymer a potom se roztok s obsahem jádrového materiálu disperguje ve vodné kapalině, která je nemísitelná s organickým rozpouštědlem, aby se rozpouštědlo odstranilo z mikročástic.

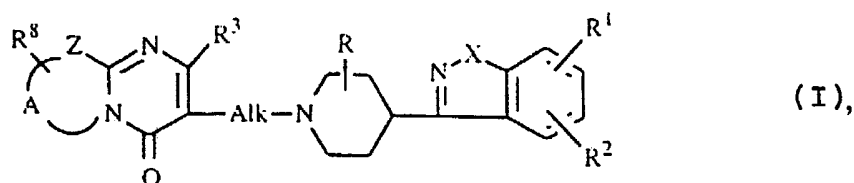
Další příklady způsobu, při které se z mikročástic obsahujících určitou látku odstraňuje rozpouštědlo, je popsán v patentu US 3 523 906. Při tomto způsobu se zapouzdřovaný materiál emulguje v roztoku polymerní látky v rozpouštědle, které je nemísitelné s vodou a potom se vzniklá emulze emulguje ve vodném roztoku obsahujícím hydrofilní koloid. Rozpouštědlo se z mikročástic odstraní odpařováním, a tak se získá výsledný produkt.

Při postupu podle patentu US 3 691 090 se organické rozpouštědlo odpařuje s disperze mikročástic ve vodném médiu, přednostně za sníženého tlaku. Podobně je v patentu US 3 891 570 popsán způsob, při němž se rozpouštědlo z mikročástic dispergovaných v médiu tvořeném vícemocným alkoholem odpařuje působením tepla nebo expozicí mikročástic sníženého tlaku. Další příklad způsobu, při němž se odstraňuje rozpouštědlo je uveden v patentu US 3 960 757.

Patenty US 4 389 330 a 4 530 840 popisují výrobu mikročástic s obsahem účinného činidla způsobem, který se provádí tak, že se a) účinné činidlo rozpustí nebo disperguje v rozpouštědle a v rozpouštědle se rozpustí materiál pro tvorbu stěn; b) rozpouštědlo obsahující účinné činidlo a materiál pro tvorbu stěn se disperguje ve spojitě fázi pracovního média; c) z disperze získané ve stupni b) se odpaří část rozpouštědla za vzniku mikročástic obsahujících účinné činidlo v suspenzi a d) z mikročástic se extrahuje zbytek rozpouštědla.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutický prostředek s dostatečným a dlouhodobým uvolňováním
 5 léčiva, jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje vhodný farmaceutický nosič a dále biodegradovatelné a biokompatibilní mikročástice obsahující 1,2-benzazol obecného vzorce I,



10 kde

R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

15 R¹ a R² představuje nezávisle vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X představuje atom kyslíku nebo síry;

Alk představuje alkandylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

20 R³ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

Z představuje skupinu -S-, -CH₂- nebo -CR⁴=CR⁵-, kde R⁴ a R⁵ představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

25 A představuje dvojmocný zbytek vzorce -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CR⁶=CR⁷-, kde R⁶ a R⁷ představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, aminoskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a

30 R⁸ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu nebo jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou;

přičemž mikročástice jsou zhotoveny z materiálu polymerní matrice o molekulové hmotnosti v rozmezí od 100 000 do 300 000.

35 Pod označením „halogen“ se ve výše uvedeném definicích rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu; pod označením „alkylskupina“ s 1 až 6 atomy uhlíku“ se rozumí přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl a hexyl a jejich izomery; a pod označením „alkandylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se rozumí dvojmocný přímý nebo rozvětvený alkandylský zbytek obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methylen, ethylen, propylen, butylen a jejich izomery.

45 Ze sloučeniny podle vynálezu se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, kde R³ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména methylskupinu a A představuje dvojmocný zbytek vzorce -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CR⁶=CR⁷-, kde R⁶ a R⁷ nezávisle představuje vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Z výše uvedených přednostních sloučenin obecného vzorce I se dává obzvláštní přednost sloučeninám, kde X představuje atom kyslíku, R představuje atom vodíku, R¹ představuje atom

halogenu nebo zejména atom vodíku a R^2 představuje atom vodíku nebo halogenu, hydroxykupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

5 Ze sloučenin uvedených v předchozím odstavci se dává větší přednost sloučeninám obecného vzorce I, kde seskupení $-Z-A-$ představuje zbytek vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$, kde R^6 a R^7 nezávisle představuje vždy atom vodíku nebo methylkupinu; a R^8 představuje atom vodíku nebo 9-hydroxykupinu.

10 Jako sloučeniny, kterým se dává vůbec největší přednost, je možno uvést 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on („risperidon“) a jeho farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno obecně připravovat způsoby popsány v US 4 804 663 nebo US 5 158 952.

15 Sloučeniny obecného vzorce I mají bazické vlastnosti a díky tomu je lze převádět na terapeuticky účinné netoxické adiční soli s kyselinami tak, že se na ně působí příslušnými kyselinami, například anorganickými kyselinami, jako jsou halogenovodíkové kyseliny, například kyselina chlorovodíková, bromovodíková apod., kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná apod., nebo organickými kyselinami, jako je fosforečná apod., nebo organickými kyselinami, jako je například kyselina octová, kyselina propanová, kyselina hydroxyoctová, kyselina 2-hydroxypropanová, kyselina 2-oxopropanová, kyselina ethandiová, kyselina propandiová, kyselina butandiová, kyselina (Z)-2-butendiová, kyselina (E)-2-butenciová, kyselina 2-hydroxybutandiová, kyselina 2,3-dihydroxybutandiová, kyselina 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina toluensulfonová, kyselina cyklohexansulfamová, kyselina 2-hydroxybenzoová, kyselina 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny.

20 Sloučeniny obecného vzorce I jsou silnými antagonisty série neurotransmiterů a díky tomu vykazují použitelné farmakologické vlastnosti. Jsou zejména kombinovanými antagonisty serotoninu a dopaminu. Díky tomu jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné jako antipsychotika a při léčbě různých poruch, při nichž má rozhodující důležitost uvolňování serotoninu, jako například při blokování kontrakcí bronchiálních tkání a cév (žil i tepen), přičemž tyto kontrakce jsou indukovány serotoninem. Terapeutické indikace pro použití sloučeniny jsou indikovány jako antipsychotická činidla. Proto se může sloučenin podle vynálezu použít při potlačování psychóz, zejména schizofrenie, agresivního chování úzkosti, deprese a migrény. Sloučeniny obecného vzorce I jsou dále užitečné jako sedativa, anxiolytická, antiagresivní, antistresová a muskulo-
35 protektivní činidla.

40 Farmaceutického prostředku podle vynálezu se může použít při léčení teplokrevných živočichů trpících psychotickými poruchami a obecně při inhibici serotonergické nebo dopaminergické nadměrné stimulace u teplokrevných živočichů. Přitom se živočichům, kteří takové léčení potřebují, systemicky podává účinné množství prostředku podle vynálezu, či obecně mikrokapsulované sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou ve směsi s farmaceutickým nosičem.

Dále se vynález týká také použití mikrokapsulované sloučeniny obecného vzorce I pro výrobu léčiva určeného k léčbě psychotických poruch.

50 Pod označením „účinné množství“ účinné přísady se rozumí množství v rozmezí od 0,01 do 4, přednostně od 0,04 do 2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pod označením „podávání“ se v tomto popisu rozumí jakýkoliv způsob podávání mikročástic s obsahem 1,2-benzazolu podle vynálezu teplokrevným živočichům, jako je například parenterální (intravenósné, intramuskulární nebo subkutánní) podávání.

Pod označením „mikročástice“ se rozumí pevné částice obsahující účinné činidlo, v tomto případě 1,2-benzazol, a to buď v roztoku, nebo v krystalické formě. Účinné činidlo je přitom dispergováno nebo rozpuštěno v polymeru, který slouží jako matrice částice.

5

Předmětem vynálezu také použití biodegradovatelných a biokompatibilních mikročástic, které v polymerní matrici obsahují 1,2-benzazol obecného vzorce I pro výrobu léčiva určeného pro inhibic serotonergické nebo dopaminergické nadměrné stimulace u teplokrevných živočichů.

10

Ještě dalším předmětem vynálezu jsou mikročástice vyrobené z biokompatibilní a biodegradovatelné matrice obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

15

Prostředky podle vynálezu jsou užitečné pro léčbu mentálních chorob teplokrevných živočichů, přednostně savců a zvláště pak člověka (kteří jsou zde označováni kolektivními označením „pacienti“), jehož podstata spočívá v tom, že se těmto pacientům podají biodegradovatelné mikročástice s obsahem 1,2-benzazolu popsané výše.

20

Prostředky podle vynálezu obsahují mikročástice, které jsou uzpůsobeny pro regulované prodloužené uvolňování účinného množství 1,2-benzazolu obecného vzorce I z biokompatibilní biodegradovatelné matrice. Prostředky podle vynálezu jsou výhodnější než prostředky podle dosavadního stavu techniky. Z výhod, které prostředky podle vynálezu mají, že možno mj. uvést skutečnost, že systém je biodegradovatelný, injekční systém zabraňuje ztrátám účinné přísady při léčbě, je možno míchat mikročástice obsahující různá léčiva a je možno podle potřeby programovat uvolňování léčiva, za účelem dosažení větší nebo menší rychlosti uvolňování léčiva. Přitom se může dosáhnout i tzv. vícefázových režimů uvolňování.

25

30

V přednostním provedení se takto upravené 1,2-benzazoly podávají pacientům v jediné dávce mikročástic, přičemž k uvolňování léčiva v těle pacienta dochází konstantním nebo pulzním způsobem a není nutno podávat injekce opakovaně.

35

Výhodou produktu podle vynálezu je, že účinek s ním dosažený trvá 7 až více než 200 dnů, v závislosti na typu zvolených mikročástic. V přednostním provedení jsou mikročástice navrženy tak, aby umožňovaly léčbu pacientů po dobu 14 až 100 dnů, zejména 14 až 50 či až 60 nebo 30 až 60 dnů. Dobu trvání účinku je možno regulovat ovlivňováním složení polymeru, poměru polymeru k léčivu a velikosti mikročástic. Další důležitou výhodou produktu podle vynálezu je, že prakticky celé množství účinného činidla je dodáno pacientovi, poněvadž použitý polymer je biodegradovatelný, což umožňuje uvolnění všeho zachyceného činidla do těla pacienta.

40

45

Jako materiál polymerní matrice mikročástic podle vynálezu přichází v úvahu biokompatibilní a biodegradovatelný polymerní materiál. Přívlastku „biokompatibilní“ se používá pro označení polymerního materiálu, který není toxický vůči lidskému tělu, není karcinogenní a ve významné míře neindukuje záněty tělesných tkání. Materiál matrice by měl být biodegradovatelný v tom smyslu, že by mělo tělesnými procesy docházet k jeho degradaci na produkty, kterých se může tělo zbavit, takže by nemělo docházet k akumulaci takového materiálu nebo produktů jeho degradace v těle. Také produkty biodegradace by měly být biokompatibilní s tělem ve stejném smyslu, v jakém je s tělem biokompatibilní polymerní matrice.

50

55

Jako vhodné příklady materiálů polymerní matrice je možno uvést kyselinu polyglykolovou, kyselinu poly-DL-mléčnou, kyselinu poly-L-mléčnou, kopolymery výše uvedených látek, polymery alifatických karboxylových kyselin, kopolyoxaláty, polykaprolakton, polydioxonon, poly(orthokarbonáty), poly(acetaly), kopolymer kyseliny mléčné a kaprolaktonu, poly-orthoestery, kopolymery kyseliny glykolové a kaprolaktonu, polyanhydridy a přírodní polymery, jako je albumin, kasein, a dále též vosky, jako je glycerolmono- a distearát apod. Přednostním polymerem pro použití podle vynálezu je dl-(polylaktid-ko-glykolid), tj. kopolymer glykolové

kyseliny a DL–mléčné kyseliny. Molární poměr laktidu ke glykolidu v takovém kopolymeru leží podstatně v rozmezí od asi 85 : 15 do asi 35 : 65, zvláště pak od asi 75 : 25 do asi 50 : 50, například 85 : 15, 75 : 25, 65 : 35 nebo 50 : 50.

- 5 Množství účinného činidla zavedeného do mikročastic leží obvykle v rozmezí od asi 1 do asi 90, přednostně od asi 30 do asi 50 a nejvýhodněji od asi 35 do asi 40 % hmotnostních. Pod hmotnostními procenty se rozumí počet hmotnostních dílů mikročastic. Tak například obsahují-li mikročastice 10 % hmotnostních účinného činidla, znamená to, že mikročastice obsahují 10 dílů hmotnostních účinného činidla a 90 dílů hmotnostních polymeru.

10

Určenou důležitost má také molekulová hmotnost materiálu, z něhož je zhotovena polymerní matrice. Molekulová hmotnost by měla být dostatečně vysoká, aby umožnila vytvoření uspokojivých polymerních povlaků, tj. polymer by měl vykazovat dobré filmtvorné vlastnosti. Uspokojivá molekulová hmotnost obvykle leží v rozmezí od 5000 do 500 000 dalton, přednostně

15

od 50 000 do 400 000 dalton, výhodněji od 100 000 do 300 000 dalton, zvláště pak od 100 000 do 200 000 dalton a nejlépe má hodnotu asi 150 000 dalton. Vzhledem k tomu, že však vlastnosti filmu jsou též zčásti závislé na konkrétně použitém druhu polymerního materiálu, je velmi obtížné specifikovat vhodné rozmezí molekulové hmotnosti pro všechny polymery. Molekulová hmotnost polymeru je také důležitá z hlediska jejího vlivu na rychlost biodegradace polymeru.

20

V případě difusního mechanismu uvolňování léčiva by měl polymer zůstat neporušený až do doby, kdy je z mikročastic uvolněno všechno léčivo, a teprve potom by mělo dojít k jeho degradaci. Léčivo se také může uvolňovat z mikročastic během bioeroze polymerního excipientu. Když se vhodně zvolí polymerní materiály, může se vytvořit mikročasticový prostředek, v němž výsledné mikročastice vykazují jak difusní, tak biodegradací režim uvolňování léčiva. To je

25

užitečné pro dosažení vícefázového režimu uvolňování. Mikročasticový produkt podle vynálezu je možno vyrobit jakýmkoliv způsobem, kterým lze vyrábět mikročastice, které mají velikost přijatelnou pro použití v injekčních prostředcích. Takové způsoby jsou například popsány v US 4 389 330 a US 4 530 840. Při jednom z přednostních způsobů výroby, který je popsán v prvním z výše citovaných patentů, se postupuje tak, že se účinné činidlo rozpustí nebo disperguje ve vhodném rozpouštědle, k médiu s obsahem tohoto činidla se přidá materiál polymerní matrice v takovém množství vzhledem k účinnému činidlu, aby výsledný produkt obsahoval požadovanou koncentraci účinného činidla. Může se též postupovat tak, že se všechny složky mikročasticového produktu dohromady smísí v rozpouštělovém médiu.

30

35

Jako rozpouštědla pro činidlo a materiál polymerní matrice přicházejí při provádění tohoto vynálezu v úvahu organická rozpouštědla, jako jsou aceton; halogenované uhlovodíky, jako je chloroform, methylenchlorid apod.; halogenované aromatické uhlovodíky; cyklické ethery; alkoholy, jako je benzylalkohol; ethylacetát; apod. Přednostním rozpouštědlem je směs benzylalkoholu a ethylacetátu.

40

Směs přísad v rozpouštědle se emulguje ve spojitě fázi pracovního média. Jako média vytvářejícího spojitou fázi se používá média, v jehož spojitě fázi může vzniknout disperze mikročástiček obsahujících požadované přísady. Je přirozené, že pracovní médium vytvářející spojitou fázi a organická fáze musí být ve značném rozsahu nemísitelné. Jako pracovního média vytvářejícího spojitou fázi se nejčastěji používá vody, přestože se může použít i nevodných médií, jako je xylol, toluen a syntetické nebo přírodní oleje.

45

K pracovnímu médiu vytvářejícímu spojitou fázi se obvykle přidává povrchově aktivní látka, aby se zabránilo aglomeraci mikročastic a aby bylo možno regulovat velikost mikročástiček rozpouštědla v emulzi. Jako přednostní kombinace povrchově aktivní látky a dispersního média se používá 0,1 až 10%, s výhodou 0,5 až 2% roztoku polyvinylalkoholu ve vodě. Disperse se vytvoří mechanickým mícháním směsí látek. Emulze se také může vytvořit také přidáváním malých kapek roztoku účinného činidla a materiálu pro tvorbu stěn ke spojitě fázi pracovního média.

50

55

Teplota během tvorby emulze nemá rozhodující význam, ale může ovlivnit velikost a kvalitu mikročastic a rozpustnost činidla ve spojitě fázi. Je samozřejmě žádoucí, aby bylo ve spojitě fázi přítomno co nejmenší množství činidla. Kromě toho, v závislosti na použitém rozpouštědle a pracovním médiu vytvářejícím spojitou fázi, nesmí být teplota tak nízká, aby to mělo za následek ztuhnutí rozpouštědla a pracovního média nebo nadměrné zvýšení viskozity tak vysoká, aby se pracovní médium odpařovalo nebo aby nebylo možno pracovní médium udržet v kapalném stavu. Teplota média nemůže být ani tak vysoká, aby to nepříznivě ovlivnilo stabilitu konkrétního účinného činidla, které má být zavedeno do mikročastic. Dispergační proces je tedy možno provádět při jakékoliv teplotě, při níž lze zajistit stálé pracovní podmínky, přednostně při teplotě v rozmezí od asi 20 do 60 °C v závislosti na zvoleném činidle a excipientu.

Vzniklá disperze je stálá a kapalnou organickou fází je z ní možno zčásti odstranit v prvním stupni odstraňování rozpouštědla. Rozpouštědla lze snadno odstranit známými technologiemi, jako je zahříváním, aplikace sníženého tlaku nebo kombinace obou těchto postupů. Teplota, které se používá pro odpařování rozpouštědla z mikročastic, nemá rozhodující význam, ale neměla by být tak vysoká, aby to mělo za následek degradaci činidla použitého při výrobě daných mikročastic nebo aby se rozpouštědlo odpařovalo příliš velkou rychlostí, což by mohlo být spojeno se vznikem defektů v materiálu vytvářejícím stěny. V prvním stupni odstraňování rozpouštědla se obvykle odstraní 10 až 90, přednostně 40 až 60 % rozpouštědla. Po tomto prvním stupni se mikročastice dispergované v rozpouštědle, které je nemísitelné s kapalným médiem, izolují z kapalného média jakýmkoliv separačním postupem. Tak například se může kapalina dekantovat od mikročastic, nebo se může suspenze mikročastic přefiltrovat. Je-li to žádoucí, může se použít i různým jiným kombinací separačních technik.

Po izolaci mikročastic ze spojitě fáze pracovního média se zbytek rozpouštědla v mikročasticích odstraňuje extrakcí. V tomto stupni se mikročastice suspendují ve stejném pracovním médiu vytvářejícím spojitou fázi, jakého bylo použito v prvním stupni, popřípadě za přidání povrchově aktivní látky, nebo v jiné kapalině. Extrakční médium odstraní rozpouštědlo z mikročastic, aniž by je rozpustilo. Během extrakce se musí extrakční médium obsahující rozpouštěné rozpouštědlo odstraňovat a nahrazovat čerstvým extrakčním médiem. Tato operace se nejlépe provádí kontinuálním postupem, při němž je rychlost vyčerpání extrakčního média kritická. Je-li rychlost příliš nízká mohou krystaly činidla proniknout mikročasticemi nebo mohou růst v extrakčním médiu. Rychlost vyčerpávání extrakčního média při daném postupu je samozřejmě proměnnou, kterou lze snadno určit v době provádění postupu, a proto nelze předem určit přesné rozmezí této rychlosti. Po odstranění zbytku rozpouštědla se mikročastice usuší na vzduchu nebo jinými konvenčními sušícími technologiemi, jako je vakuové sušení, sušení nad sušidlem apod. Výše popsany způsob je velmi účinný pro zapouzdřování činidla, poněvadž se pomocí něho může dosáhnout obsahu činidla v mikročasticích až 80 % hmotnostních, přičemž přednostně se používá horní hranice 50 % hmotnostních.

Při způsobu zapouzdřování účinného činidla za vzniku mikročastic s regulovaným uvolňováním podle tohoto vynálezu se dává větší přednost použití statických směšovačů. Statické, tj. nepohyblivé směšovače jsou tvořeny potrubím, v němž je usprádan určitý počet statických směšovacích prvků. Statické směšovače zajišťují homogenní promísení v relativně krátké délce potrubí a za poměrně krátkou dobu. Za použití statických směšovačů je to kapalina, která se pohybuje směšovačem, a nikoliv část směšovače, jako například lopatka, která se pohybuje kapalinou. Statické směšovače jsou podrobněji popsány v patentu US 4 511 258:

Za použití statických směšovačů pro tvorbu emulze je velikost částic emulze ovlivňována různými faktory. Tyto faktory zahrnují hustotu a viskozitu různých roztoků nebo fází, které se mají smísit, objemový poměr těchto fází, povrchové napětí mezi těmito fázemi, parametry statického směšovače (průměr potrubí, délku směšovacích prvků a počet směšovacích prvků) a lineární rychlost ve statickém směšovači. Teplota představuje nezávislé proměnnou hodnotu, poněvadž ovlivňuje hustotu, viskozitu a povrchové napětí. Jako závislé proměnné (regulované)

hodnoty je možné uvést lineární rychlost, smykovou rychlost a tlakovou ztrátu na jednotku délky statického směšovače. Velikost částic se snižuje se zvyšující se lineární rychlostí a zvyšuje se snižující se tlakovou ztrátou. Kapičky dosáhnou rovnovážné velikosti po průchodu přes určitý počet směšovacích prvků při dané průtokové rychlosti. Čím vyšší je průtoková rychlost, tím je
 5 nutný menší počet směšovacích prvků. S ohledem na tyto vztahy je možno spolehlivě a přesně zvětšit měřítko, ve kterém se výroba provádí z měřítka laboratorního na měřítko průmyslové a stejného zařízení je možno použít pro výrobu vsázek laboratorní i průmyslové velikosti.

Pro vytvoření mikročástic obsahujících účinné činidlo se mísí organická fáze s vodnou fází.
 10 Organická fáze je ve do značné míry nebo v podstatě nemísitelná s vodnou fází, která tvoří spojitou fázi emulze. Organická fáze obsahuje účinné činidlo i stěnotvorný polymer či materiál polymerní matrice. Organickou fází je možno vyrobit rozpuštěním, dispergací nebo emulgací účinného činidla v organickém nebo jiném vhodném rozpouštědle. Přednostně se organická fáze a vodná fáze čerpá tak, aby obě fáze současně protékaly statickým směšovačem a tak vytvářely
 15 emulzi obsahující mikročástice s účinným činidlem zapouzdřeným v polymerním materiálu matrice. Organická a vodná fáze se čerpá statickým směšovačem do velkého objemu promývací kapaliny. Promývací kapalinou může být obyčejná voda, vodný roztok nebo jiná vhodná kapalina. Organické rozpouštědlo se může z mikročástic odstraňovat během promývání nebo během míchání v promývací kapalině. Poté, co jsou mikročástice promyty v promývací kapalině, kterou se odstraňuje extrakcí organické rozpouštědlo, izoluje se, například oddělením na síť a suší.
 20

Přehled obrázku na výkrese

25 Na obr. 1 je ilustrováno laboratorní uspořádání pro provádění způsobu za použití statického směšovače.

Organická olejová fáze 30 se vyrobí rozpuštěním a popřípadě zahříváním účinného činidla a materiálu polymerní matrice nebo polymeru v míchané nádobě 32, která je umístěna na topné
 30 plotýnce. Způsob podle vynálezu se však neomezuje na výrobu olejové fáze 30 rozpuštěním účinného činidla. Alternativně se může olejová fáze 30 vyrobit dispergací účinného činidla v roztoku obsahujícím materiál polymerní matrice. V takové disperzi je účinné činidlo pouze málo rozpustné v olejové fáze 30. Alternativně se může olejová fáze 30 vyrobit dvojnásobným emulgačním postupem, při němž se nejprve vyrobí emulze obsahující účinné činidlo a materiál
 35 polymerní matrice. Při dvojnásobném emulgačním postupu se tedy nejprve vyrobí primární emulze obsahující účinné činidlo a materiál polymerní matrice (olejová fáze 30). Primární emulze může mít povahu emulze typu „voda v oleji“, typu „olej ve vodě“ nebo jakékoliv vhodné emulze. Potom se primární emulze (olejová fáze 30) a vodná fáze čerpá statickým směšovačem za vzniku druhé emulze, která obsahuje mikročástice s účinným činidlem zapouzdřeným
 40 v materiálu polymerní matrice.

Organická fáze 30 se čerpá z míchané nádoby 32 magneticky poháněným zubovým čerpadlem 34. Výtlač zubového čerpadla 34 je spojen s tvarovkou 36 tvaru Y. První větev 361 tvarovky 36 tvaru Y se vrací do míchané nádoby 32 a zajišťuje recirkulační tok. Druhá větev 362 tvarovky 36
 45 tvaru Y je připojena k statickému směšovači 10. Vodná fáze 40 se vyrábí podobným způsobem v míchané nádobě 42 za použití magneticky poháněného zubového čerpadla 44 a tvarovky 46 tvaru Y. První větev 461 tvarovky 46 tvaru Y se vrací do míchané nádoby 42 a zajišťuje recirkulační tok. Druhá větev 462 tvarovky 46 tvaru Y je spojena se statickým směšovačem 10. Olejová fáze 30 je v podstatě nemísitelná s vodnou fází 40.

50 Druhá větev 362 tvarovky 36 tvaru Y a druhá větev 462 tvarovky 46 tvaru Y jsou připojeny ke statickému směšovači 10 přes další tvarovku 50 tvaru Y a přívodní trubku 51. Ze statického směšovače 10 vychází odvodní trubka 52, která ústí do promývací nádrže 60. V systému znázorněném na obr. 1 se používá silikonových hadic a polypropylenových tvarovek. Všechny
 55 silikonové hadice s výjimkou odvodní trubky 52 mají vnitřní průměr 9,53 mm. Odvodní trubka

52 vycházející ze statického směšovače má menší vnitřní průměr (4,76 mm), aby se zabránilo rozpadu emulze jak v odvodní trubce 52, tak při vstupu do promývací nádrže 60.

Při jednom provedení způsobu se zubová čerpadla 34 a 44 uvedou do provozu v recirkulačním režimu, přičemž se nastaví požadovaná průtoková rychlost olejové fáze 30 a vodné fáze 40. Průtoková rychlost vodné fáze 40 je přednostně vyšší než průtoková rychlost olejové fáze 30. Obě průtokové rychlosti vodné fáze 40 k průtokové rychlosti organické fáze 30 leží přednostně v rozmezí od 1 : 1 do 10 : 1. Tok ve tvarovce 46 tvaru Y se potom přepne tak, aby vodná fáze 40 protékala druhou větví 462 do statického směšovače 10. Když již vodná fáze 40 naplní přívodní trubku 51, statický směšovač 10 a odvodní trubku 52, přepne se tok ve tvarovce 36 tak, aby olejová fáze 30 protékala druhou větví 362 do statického směšovače 10. Nyní již do statického směšovače 10 současně proudí olejová fáze 30 a vodná fáze 40. Když se požadovaný objem olejové fáze 30 načerpá do statického směšovače 10, přepne se tok v tvarovce 36 na recirkulační režim, takže kapalina prochází první větví 361. Vodná fáze 40 se nechá ještě krátkou dobu protékat přívodní trubicí 51 statickým směšovačem 10 a odvodní trubicí 52, aby z těchto prostorů vytěsnila všechnu zbývající olejovou fázi 30. Potom se tok v tvarovce 46 přepne na recirkulační provoz, takže proud prochází první větví 461. Olejová fáze 30 se smísí s vodnou fází 40 ve statickém směšovači 10 za vzniku emulze. Vytvořená emulze obsahuje mikročástice, v nichž je účinné činidlo zapouzdřeno v polymerním materiálu matrice.

Mikročástice vyrobené způsobem podle vynálezu jsou obvykle kulovitěho tvaru, přestože mohou mít i nepravidelný tvar. Přitom mohou mít vyrobené částice různou velikost v rozmezí od velikosti nižší než je 1 μm do průměru řádově v milimetrech. Při přednostním provedení tohoto vynálezu se mísící prvky 14 statického směšovače 10 volí tak, aby výsledné mikročástice měly velikost v rozmezí od 1 do 500 μm , přednostně od 25 do 180 μm , zvláště pak od 60 do 120 μm , například 90 μm . V takovém případě se podávání mikročástic pacientovi může provádět pomocí injekční jehly standardního průměru. Mikročástice se mohou míchat v promývací nádrži 60 obsahující promývací kapalinu a potom oddělit, například pomocí sloupce sít. Mikročástice je možno sušit konvenčními sušicími technologiemi a poté je možno z nich izolovat frakce požadované velikosti.

Mikročástice s účinným činidlem se získávají a skladují v podobě suché látky. Před podáváním pacientovi je možno suché mikročástice suspendovat ve vhodném farmaceutickém kapalném vehikulu, přednostně 2,5% (hmotnostně) roztoku karboxymethylcelulózy ve vodě. Vzniklá suspenze se podává injekčně do požadované části těla. Různé typy a velikosti mikročástic je možno mísit, aby se dosáhlo podávání účinné látky pacientovi ve vícefázovém režimu a/nebo aby bylo možno podat pacientovi různé látky v různé době nebo směs látek ve stejné době.

Rozpouštěcí studie in vitro za účelem zjištění profilu uvolňování risperidonu z mikročástic podle vynálezu ukázaly, že dochází k téměř konstantnímu uvolňování risperidonu prodlouženou dobu. Podobně také in vivo studie na psech, kterých byly intramuskulárně podávány prostředky na bázi mikročástic podle vynálezu, kázaly, že zejména za použití prostředků popsaných v následujících příkladech se dosáhne téměř konstantní a dlouhodobé koncentrace účinného činidla v plasmě.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

Prostředek na bázi mikročástic s teoretickým obsahem risperidonu 35 % (váarka Prodex 2)

Nejprve se vyrobí vodná fáze (roztok A) tak, že se naváží 906,1 g 1% vodného roztoku polyvinylalkoholu (Vinyl 205[®], Air Products and Chemical Inc.) a tento roztok se smíchá s 29,7 g benzylalkoholu a 65,3 g ethylacetátu. Potom se vyrobí olejová (organická) fáze (roztok B) tak, že se 29,3 g dl-(polylaktid-ko-glykolidu) v poměru 75 : 2 5 o vysoké viskozitě rozpustí ve 108,7 g ethylacetátu a 108,4 g benzylalkoholu. Po úplném rozpuštění polymeru se přidá 15,7 g risperidonové báze, která se rozpustí v roztoku polymeru. Doba styku rozpuštěného risperidonu s polymerem se zkrátí na minimum (na dobu menší než 10 minut). Potom se roztok A a roztok B čerpá do statického směšovače o průměru 6,35 mm (Cole Parmer L04667-14) za použití zubových čerpadel a hlav (Cole Parker L07149-04, L07002-16). Průtoková rychlost roztoku A je 198 ml/min a průtoková rychlost roztoku B je 24 ml/min. Roztoky se čerpají do promývací lázně, která obsahuje 55 litrů vody pro injekce s obsahem 1276,0 g ethylacetátu, 92,3 g bezvodého hydrogenuhlčitanu sodného (ve formě 0,02M roztoku) a 116,2 g bezvodého uhličitánu sodného (ve formě 0,02M roztoku) o teplotě 11 °C. V první promývací lázni se mikročástice míchají po dobu 1,75 hodiny a potom se oddělí na sítu o průměru otvorů 25 μm. Produkt zachycený na sítě se převede do 20litrové promývací lázně, která se udržuje při 13 °C. Zde se mikročástice míchají po dobu 2,25 hodiny a potom se izolují a frakcionují proséváním na sloupci nerezových sít, který obsahuje síta o velikosti otvorů 25 až 180 μm. Mikročástice se přes noc vysuší a potom se shromáždí a zváží.

Příklad 2

30 Prostředek na bázi mikročástic s teoretickým obsahem risperidonu 40 % (váarka Prodex 3)

Nejprve se vyrobí vodná fáze (roztok A) tak, že se naváží 904,4 g 1% vodného roztoku polyvinylalkoholu (Vinyl 205[®], Air product and Chemical Ind.) a tento roztok se smíchá s 30,1 g benzylalkoholu a 65,8 g ethylacetátu. Potom se vyrobí olejová (organická) fáze (roztok B) tak, že se 27,1 g dl-(polylaktid-ko-glykolidu) v poměru 75 : 25 o vysoké viskozitě rozpustí ve 99,3 g ethylacetátu a 99,1 g benzylalkoholu. Po úplném rozpuštění polymeru se přidá 18,1 g risperidonové báze, která se rozpustí v roztoku polymeru. Doba styku rozpuštěného risperidonu s polymerem se zkrátí na minimum (na dobu menší než 10 minut). Potom se roztok A a roztok B čerpá do statického směšovače o průměru 6,35 mm (Cole Primer L04667-14) za použití zubových čerpadel a hlav (Cole Parmer L07149-04, L07002-16). Průtoková rychlost roztoku A je 198 ml/min a průtoková rychlost roztoku B je 24 ml/min. Roztoky se čerpají do promývací lázně, která obsahuje 55 litrů vody pro injekce s obsahem 1375,6 g ethylacetátu, 92,4 g bezvodého hydrogenuhlčitanu sodného (ve formě 0,02M roztoku) a 116,6 g bezvodého uhličitánu sodného (ve formě 0,02 M roztoku) o teplotě 12 °C. V první promývací lázni se mikročástice míchají po dobu 2 hodin a potom se oddělí na sítu o průměru otvorů 25 μm. Produkt zachycený na sítě se převede do 20litrové promývací lázně, která se udržuje při 12 °C. Zde se mikročástice míchají po dobu 3 hodin a potom se izolují a frakcionují proséváním na sloupci nerezových sít, který obsahuje síra o velikosti otvorů 25 až 180 μm. Mikročástice se přes noc vysuší a potom se shromáždí a zváží.

50

Příklad 3

Lyofilizace a ozařování mikročástic z várek Prodex 2 a Prodex 3 zářením gamma (vzorky Prodex 4A, Prodex 4B a Prodex 4C)

- 5 Mikročástice z várek Prodex 2 a Prodex 3 se lyofilizují a potom naváží do 5ml sérových lahviček. Do každé lahvičky se potom přidá vodné vehikulum obsahující 0,75 % karboxymethylcelulózy, 5 % mannitolu a 0,1 % povrchově aktivní látky Tween 80®. Mikročástice se suspendují v tomto vehikulu mícháním a vzniklá suspenze se rychle zmrazí v lázni ze suchého
10 ledu a acetonu. Potom se lahvičky 50 hodin lyofilizují v poloprovozním lyofilizačním zařízení za použití rampové maximální teploty v cyklu 30 °C. Lyofilizované vzorky Prodex 2 a Prodex 3 jsou označeny jako vzorky Prodex 4A a Prodex 4C. Vzorek Prodex 4B je lyofilizovaný vzorek Prodex 2, který byl dodatečně sterilizován gamma-zářením (2,2 Mrad) ze zdroje ⁶⁰Co.

15 Příklad 4

Studie in vivo

- 20 Při této studii se sleduje trvání účinku prostředků na bázi mikročástic s obsahem risperidonu u psů, kterým byla vyvolána emese apomorfinem. Je známo, že neuroleptika antagonizují emisi vyvolanou apomorfinem tím, že blokují receptory dopaminu D2 v oblasti postrema a 4. ventrikula. Zkoušky se obecně používá pro předvídání začátku a trvání antipsychotického účinku neuroleptik u člověka (Janssen et al., *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 15: 1196–1206 (1965);
25 Niemegeers et al., *Life Sci* 24: 2201–2216 (1979)).

9-Hydroxyrisperidon má farmakologický profil, který je v podstatě totožný s farmakologickým profilem risperidonu. Oba dohromady vytvářejí tzv. „aktivní skupinu“, která určuje biologickou aktivitu risperidonu.

- 30 Apomorfin se podává psům dvakrát týdně subkutánně v dávce 0,31 mg/kg po dobu celého trvání pokusu. U psů se sleduje zvracení během jednohodinového období po podání apomorfinu. Úplná absence emese během jednohodinového období po provokaci apomorfinem je považována za výraz významné antiemetické účinnosti. Trvání antiemetického účinku je definováno jako časový
35 interval, v němž jsou dva ze tří psů chráněni před emisí.

- Prostředky se podávají injekčně v objemu 0,5 ml do biceps femoralis jedné ze zadních končetin v úrovni stehna. V několika časových intervalech po intramuskulární injekci se odebírají krevní vzorky a ihned poté se psi provokují dávkou apomorfinu. Úplná absence emese v době do 1
40 hodiny po provokaci apomorfinem (která není nikdy pozorována u kontrolních zvířat; n < 1000) je považována za výraz významné antiemetické účinnosti.

- V tabulce 1 se uvádí, zda psi jsou chráněni (+) nebo nejsou chráněni (–) před emesí indukovanou apomorfinem v různých časových intervalech po intramuskulární injekci depotních prostředků.
45 Všechny prostředky vykazují okamžitý začátek antiemetického účinku.

5

Tabulka 1: Dosažení (+) nebo nedosažení (-) ochrana před emesí indukovanou apomorfinem u psů v postupných časových intervalech po intramuskulárním podání depotních prostředků s obsahem antipsychotika risperidonu v mikročásticích při přibližné úrovni dávkování 2,5 mg/kg

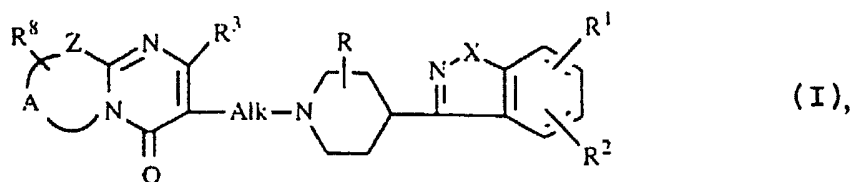
Prostředek	Prodex 2			Prodex 3			Prodex 4A			Prodex 4B			Prodex 4C		
Hmotnost psa (kg)	14,2	11,5	9,8	12,9	12,4	13,4	10,0	12,3	9,2	9,7	8,6	10,6	13,2	16,4	16,2
Objem (ml/pes)	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³	0,5 ³
Dávka (mg/kg)	2,5	2,5	2,8	2,5	2,5	2,5	2,5	2,3	2,6	2,5	2,5	2,6	2,4	2,4	2,5
Podání	im	im	im	im	im	im	im	im	im	im	im	im	im	im	im
1 h	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
5 h	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
1d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4d	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
7d	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+
11s	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
14d				+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
18d				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21d				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32 d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
35d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
39 d	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
42d	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-
46d	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
49d	Stop			-	-	-	-	-	-	Stop			+	+	-
53d				Stop			Stop						-	+	-
56d													Stop		

³ Injekční objem, 0,5 ml/pes; koncentrace mikročástic je přizpůsobena tělesné hmotnosti psa

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Farmaceutický prostředek s dostatečným a dlouhodobým uvolňováním léčiva, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že obsahuje vhodný farmaceutický nosič a dále biodegradovatelné a bio-kompatibilní mikročástice obsahující 1,2-benzazol obecného vzorce I



10

kde

R představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

15

R¹ a R² představuje nezávisle vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X představuje atom kyslíku nebo síry;

20

Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R³ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

25

Z představuje skupinu -S-, -CH₂- nebo -CR⁴=CR⁵-, kde R⁴ a R⁵ představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

A představuje dvojmocný zbytek vzorce -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CR⁶=CR⁷-, kde R⁶ a R⁷ představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, aminoskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a

30

R⁸ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu

nebo jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou;

35

přičemž mikročástice jsou zhotoveny z materiálu polymerní matrice o molekulové hmotnosti v rozmezí od 100 000 do 300 000.

40

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že materiál polymerní matrice mikročástic je zvolen ze souboru zahrnujícího kyselinu polyglykolovou, kyselinu poly-DL-mléčnou, kyselinu poly-L-mléčnou, kopolymery výše uvedených látek, polymery alifatických karboxylových kyselin, kopolyoxaláty, polykaprolakton, polydioxanon, poly(orthokarbonáty), poly(acetaly), kopolymer kyseliny mléčné a kaprolaktonu, polyortho-estery, kopolymer kyseliny glykolové a kaprolaktonu, polyanhydridy, albumin, kasein, a vosky.

45

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že materiálem polymerní matrice mikročástic je kopolymer glykolové kyseliny a kyseliny DL-mléčné.

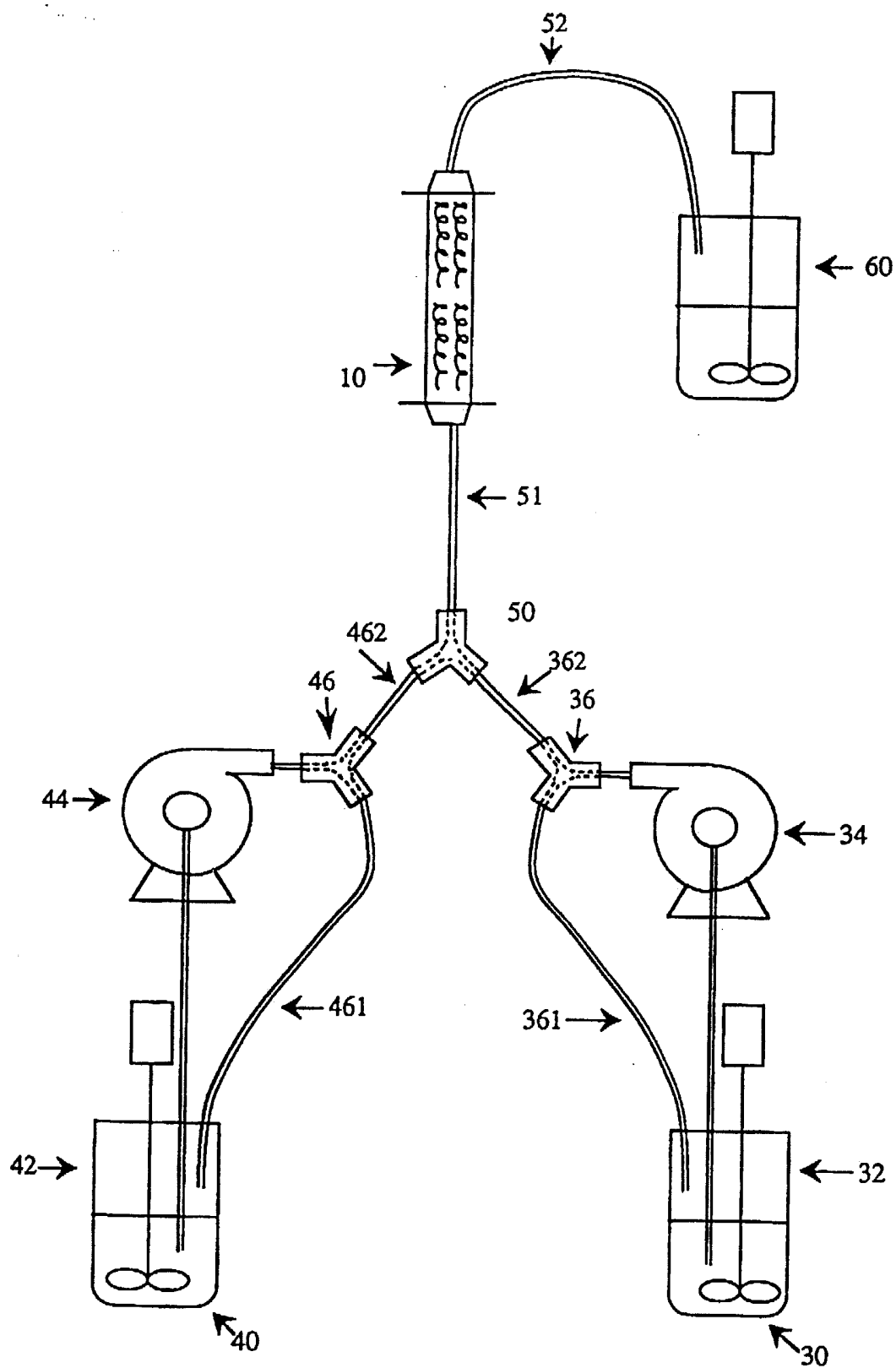
50

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že molární poměr laktidu ke glykolidu je v rozmezí 85 : 15 až 50 : 50:

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že mikročástice obsahují 1 až 90 % hmotnostních 1,2-benzazolu.
- 5 6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že mikročástice obsahují asi 35 až 40 % hmotnostních 1,2-benzazolu.
7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že mikročástice mají rozmezí velikosti 1 až 500 μm .
- 10 8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že mikročástice mají rozmezí velikosti 25 až 180 μm .
- 15 9. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že mikročástice jsou smíchány s kapalným injekčním vehikulem.
10. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kapalným vehikulem je fyziologický solný roztok nebo vodný roztok karboxymethylcelulózy a povrchově aktivní látky.
- 20 11. Biodegradovatelné a biokompatibilní mikročástice, **vyznačující se tím**, že obsahují 1,2-benzazol podle některého z nároků 1 až 10.
- 25 12. Použití prostředku na bázi biodegradovatelných a biokompatibilních mikročástic s obsahem 1,2-benzazolu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10 pro výrobu léčiva určeného k léčbě psychotických poruch.
- 30 13. Způsob výroby mikročástic podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že se účinná přísada obecného vzorce I podle nároku 1 rozpustí nebo disperguje ve vhodném rozpouštědle, ke vzniklé směsi se přidá materiál polymerní matrice v množství, vzhledem k účinné přísadě, zajišťujícím získání produktu s požadovaným obsahem účinného činidla.

35

1 výkres



Obr. 1

Konec dokumentu