



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 101** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/16, 31/445, A 61P**
25/18, 25/24, 25/30, 9/10

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001064165, 22.11.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.06.2005

(30) Приоритет: 16.12.1998 US 09/212,986

(46) Дата публикации: 15.06.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US99/27705, 19991122

(72) Изобретатель:

Кон Рэйчел С., US,
Хенли Стефен Дж., US,
Комиски Стефен Дж., US

(73) Патентовладелец:

АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК., US

(54) АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА СЕРТОНИНА, ИНКАПСУЛИРОВАННЫЙ БИОДЕГРАДИРУЕМЫМ ПОЛИМЕРОМ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Описан и заявлен новый класс биodeградируемых фармацевтических композиций, которые используются как фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения. Описаны способы получения и способы применения указанных композиций. Способ получения указанных композиций включает в себя следующие стадии: а) сухое смешивание фармацевтически активного вещества с биodeградируемым полимером; б) экструдирование расплава смеси с образованием твердого раствора активного соединения в полимере; в) измельчение твердого раствора с образованием микрочастиц, пригодных для получения инъекционных лекарственных форм. Описаны преимущественно фармацевтические композиции сополимера лактид-гликолида и (+) - α -(2,3-диметоксифенил)-1-[2-(4-фторфенил)

этил]-4-пиперидинметанола (активный ингредиент), приведен способ их получения. Указанные композиции высвобождают активный ингредиент с постоянной скоростью на протяжении от нескольких дней до нескольких недель. Активный ингредиент антагонизирует эффекты связывания серотонина с 5HT_{2A}-рецептором, что используется в лечении разных состояний, таких как, например, психозы, включая шизофрению, навязчивое компульсивное расстройство, нарушения сна, депрессия, анорексия, состояние тревоги, наркомания и биполярные расстройства.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 3 1 0 1 C 2

U A 7 3 1 0 1 C 2



(19) **UA** (11) **73 101** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61K 9/16, 31/445, A 61P**
25/18, 25/24, 25/30, 9/10

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001064165, 22.11.1999
 (24) Effective date for property rights: 15.06.2005
 (30) Priority: 16.12.1998 US 09/212,986
 (46) Publication date: 15.06.2005
 (86) PCT application:
 PCT/US99/27705, 19991122

(72) Inventor:
 KOHN RACHEL S., US,
 Henley Stephen J., US,
 Comiskey Stephen j., US
 (73) Proprietor:
 AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., US

(54) **ANTAGONIST OF SEROTONIN RECEPTOR ENCAPSULATED BY BIODEGRADABLE POLYMER AND METHOD FOR ITS MANUFACTURE**

(57) Abstract:

The novel class of the biodegradable pharmaceutical compositions used as the controlled release dosage forms is described. The methods for manufacturing and administering these compositions are disclosed. The process of their manufacture comprises: a) dry mixing of the pharmaceutically active substance with the biodegradable polymer; b) the extrusion of the melted mixture producing the solid solution of the active substance in the polymer; c) grinding of the solid solution producing the microparticles acceptable for the injection dosage forms. Preferably, these compositions comprise copolymer of lactide-glycolide and (+)- α -(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)

ethyl]-4-piperidine methanol as an active ingredient. The specified compositions release an active ingredient at a constant rate for a period from several days to several weeks. The active ingredient is the antagonist of 5HT_{2A}-receptor. The specified compositions may be used for treating psychosis, including schizophrenia, the compulsive disorders, the disorders of sleep, the depression, the anorexia, the anxious states, the drug addiction, and the bipolar disorders.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 6, 15.06.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 73101 C2

UA 73101 C2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 101** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/16, 31/445, A 61P**
25/18, 25/24, 25/30, 9/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001064165, 22.11.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.06.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 16.12.1998 US 09/212,986

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (декларційного патенту): 15.06.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/US99/27705, 19991122

(72) Винахідник(и):

Кон Рейчел С. , US,
Хенлі Стефен Дж. , US,
Коміскі Стефен Дж. , US

(73) Власник(и):

АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК., US

(54) АНТАГОНІСТ РЕЦЕПТОРА СЕРОТОНІНУ, ЯКИЙ КАПСУЛЬОВАНИЙ БІОРОЗКЛАДАЛЬНИМ ПОЛІМЕРОМ, І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Описаний і заявлений новий клас біорозкладальних фармацевтичних композицій, що використовуються як медикаментозні композиції пролонгованого вивільнення, включаючи способи одержання і способи застосування вказаних композицій. Спосіб одержання вказаних композицій включає стадії: а) сухого змішання фармацевтично активної молекули з біорозкладальним полімером; б) екструдуювання розплаву суміші з утворенням твердого розчину активної молекули в полімері; і с) подрібнення твердого розчину з утворенням мікрочастинок, так що вони можуть утворювати ін'єктовані лікарські форми. Переважні варіанти

включають фармацевтичні композиції співполімеру лактид-гліколіду і

(+)- α -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу (активний інгредієнт) і спосіб їх одержання. Вказані композиції вивільняють активний інгредієнт з постійною швидкістю протягом періоду від днів до тижнів. Активний інгредієнт антагонізує ефекти серотоніну при 5HT_{2A}-рецепторі і використовується в лікуванні різних станів, таких як, наприклад, психози, включаючи шизофренію, нав'язливий компульсивний розлад, порушення сну, депресію, анорексію, стан тривоги, наркоманію і біполярні розлади.

U A 7 3 1 0 1 C 2

U A 7 3 1 0 1 C 2

Опис винаходу

Даний винахід стосується одержання композицій з пролонгованим вивільненням, які містять біорозкладальний полімер і фармацевтично активну молекулу, які використовуються при лікуванні різних захворювань, включаючи деякі психози, такі як, наприклад, шизофренія, нав'язливий компульсивний розлад, стан тривоги і біполярний розлад. Більш конкретно, даний винахід стосується композицій з пролонгованим вивільненням з біорозкладального складного полієфіру і фармацевтично активної молекули, здатної виявляти активність антагоніста рецептора серотоніну при 5HT₂-рецепторі, способу їх одержання і способу лікування хворих, які потребують таких композицій.

Давно помічено, що безперервне вивільнення деяких ліків протягом тривалого періоду, наступне за єдиним введенням, може мати значні практичні переваги в клінічній практиці. Також визнано, що доставляння ліків до ділянки їх терапевтичної дії, такої як, наприклад, центральна нервова система (CNS)(ЦНС), може бути дуже важкою задачею через численні хімічні і фізичні бар'єри, які повинні бути подолані для успішного здійснення такого доставляння. Особливо важкою проблемою є пролонговане введення ліків хворим, страждаючих від захворювань, що стосуються ЦНС. Це особливо справедливо для хворих, страждаючих від різних захворювань, що стосуються ЦНС, таких як шизофренія, нав'язливий компульсивний розлад, порушення сну, депресія, стан тривоги, анорексія і наркоманія. Крім того, потрібно підтримувати стабільний рівень ліків у хворих, які мають такі захворювання для того, щоб забезпечити більш ефективне лікування з низькими піковими концентраціями ліків.

У результаті розроблено багато способів ефективного доставляння ліків до ЦНС. Один такий спосіб включає одержання рецептур з пролонгованим вивільненням. Рецептури з постійним вивільненням можуть, однак, бути різних типів. Наприклад, ліки можуть бути хімічно модифіковані в форму, звану проліками, яка здатна повільно трансформуватися в його активну форму або до, аби після подолання гематоенцефалічного бар'єра. Приклад такої системи доставляння проліків складається з нейропередаючого допаміну, приєднаного до молекулярної маски, одержаної з жиророзчинного вітаміну ніацину. Модифікований допамін поступає в головний мозок, де він потім повільно відщеплюється від його маски проліків з виходом вільного допаміну.

Інші загальновідомі способи, що використовуються для одержання готових форм з уповільненим вивільненням, включають утворення мікрочастинок, в яких біоактивні агенти містяться в сумісному біорозкладальному полімері. У техніці описаний ряд способів, які використовують широкий ряд органічних розчинників для одержання таких мікрочастинок. Наприклад, патент США №4389330 описує спосіб одержання мікрокапсул розчиненням або диспергуванням активного агента одночасно з матеріалом, який утворює стінку в розчиннику. Розчинники, що використовуються для одержання таких мікрокапсул, включають хлоровані вуглеводні, зокрема, метиленхлорид, ацетон, спирти і т.п.. Однак, завдяки екологічним і токсикологічним вимогам неможливо одержати деякі з цих лікарських форм з використанням розчинників. Зокрема, є ряд регулюючих обмежень, що стосуються видалення розчинника і твердих залишків, які одержують в процесі виготовлення цих лікарських форм.

Крім того, є багато недоліків в способі одержання мікрочастинок лікарських засобів в розчиннику. По-перше, цей спосіб є неекономічним для великого промислового масштабу. По-друге, є також вимоги до якості, такі як відтворюваність і сумісність розподілу ліків в полімерній матриці, що викликають серйозні проблеми регульованого введення. Нарешті, способом з використанням розчинника звичайно одержують тільки мікросфери в порошкоподібній формі.

Для подолання деяких проблем способу одержання мікрочастинок з використанням розчинника існують відомі в техніці способи екструдуювання розплаву твердої суміші молекул лікарського засобу і ряду полімерних сполучних. Наприклад, патент США №5439688 описує спосіб одержання фармацевтичної композиції для пролонгованого вивільнення молекули лікарського засобу. Однак, всі описані в ньому молекули лікарського засобу є синтетичними або природними пептидами. Патент США №5456923 описує спосіб одержання твердої дисперсії лікарського засобу, розчиненого або диспергованого в полімері або розріджувачі, з використанням двошнекового екструдера. Однак, жодне з вказаних посилань не описує формування фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням з використанням екструзійного розплавного способу, в якому такі композиції є придатними для лікування будь-якого з описаних вище захворювань ЦНС. Крім того, жодне з посилань не списує спосіб формування мікрочастинок, в якому молекули лікарського засобу розчинені в полімерній матриці і використовуються в формуванні ін'єкційних рецептур для лікування захворювань, що стосуються ЦНС.

Наступні посилання розглядаються як передумови створення винаходу.

Патент США №4389330 описує спосіб мікрокапсулювання для формування мікрокапсул, які містять активний агент, що включає ряд стадій з використанням розчинника.

Патент США №4801460 описує спосіб одержання твердих фармацевтичних форм, виливним формуванням або екструзійним способом.

Патент США №5360610 описує полімерні мікросфери як ін'єкційні системи для доставляння при використанні для доставляння біоактивних агентів до ділянок центральної нервової системи.

Патент США №5439688 і приведені в ньому посилання описують способи одержання фармацевтичних композицій для пролонгованого і/або регульованого вивільнення лікарського засобу з використанням біорозкладального полімеру і введенням як активної речовини солей природного або синтетичного пептиду.

Патент США №5456917 описує спосіб одержання біоруйнівного матеріалу, що імплантується для

продовженого вивільнення медикаменту.

Патент США №5456923 описує спосіб одержання твердої дисперсії, в якому ліки розчиняються або диспергуються в полімерному носії або розріджувачі. Тверді дисперсії формуються в двошнековому екструдері.

Патент США №5505963 описує спосіб одержання фармацевтичної композиції, вільної від органічних розчинників, що використовується для перорального введення. У способі використовують затверділі гранули активного інгредієнта в суміші з термоплавкою допоміжною речовиною, яка є розчинною в активному інгредієнті при підвищених температурах.

J.Controlled Release, 28(1994), 121-129 дає огляд систем доставляння лікарських засобів, що використовують різні види біорозкладальних полімерів.

Pharmacy International (1986), 7(12), 316-318 дає огляд регульованого вивільнення лікарських засобів з монолітних біоруйнівних полімерних пристроїв.

Всі приведені публікації включені в опис винаходу як посилання.

Відповідно, метою даного винаходу є створення способу формування мікрочастинок методом екструзії з розплаву, в якому молекули ліків по суті розчиняються в полімерній матриці, утворюючи твердий розчин.

Іншою метою даного винаходу є створення мікрочастинок, здатних вивільняти молекули ліків з постійною швидкістю вивільнення протягом тривалого періоду часу. Нарешті, метою даного винаходу також є створення ін'єкційних рецептур мікрочастинок для лікування різних захворювань ЦНС, включаючи захворювання або стани, які лікуються антагонізацією ефектів серотоніну при 5HT₂-рецепторі, такі як шизофренія, нав'язливі компульсивні розлади, порушення сну, депресія, стан тривоги, анорексія і наркоманія.

Несподівано було знайдено, що твердий розчин біорозкладального полімеру і фармацевтично активної молекули може бути одержаний методом екструзії з розплаву. Деякими перевагами, які одержують при здійсненні способу даного винаходу, окремо і/або в комбінаціях, є наступне: а) фармацевтично активна сполука по суті розчиняється в біорозкладальній полімерній матриці, утворюючи твердий розчин; б) композиції даного винаходу можуть бути легко формовані в мікрочастинки; і с) композиції даного винаходу можуть бути введені в ін'єкційні лікарські форми для продовженого вивільнення активної сполуки. Переважно композиції даного винаходу використовуються для лікування різних захворювань ЦНС.

Таким чином, відповідно до здійснення даного винаходу пропонується спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає стадії:

а) змішання відповідної кількості фармацевтично активної молекули, здатної виявляти активність антагоніста рецептора серотоніну, з відповідною кількістю біорозкладального полімеру протягом достатнього періоду часу у відповідних умовах температури і тиску з одержанням сухої суміші вказаної фармацевтично активної молекули і вказаного полімеру, де вказаний біорозкладальний полімер має температуру склоутворення (T_g) (T_c) нижчу за приблизно 60°C;

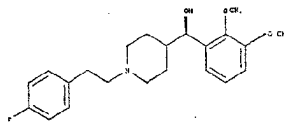
б) впливи на вказану суху суміш зсувного змішання у відповідних умовах температури і тиску протягом достатнього періоду часу, таким чином, що вказаний полімер розм'якшується з утворенням розрідженого середовища, і вказана фармацевтично активна молекула досить розчинена для утворення твердого розчину, що має по суті гомогенно дисперговану суміш вказаної фармацевтично активної молекули і вказаного полімеру, і вказана гомогенна суміш формується в стренгу;

с) гранулювання вказаної стренги; і

д) подрібнення вказаних гранул з утворенням мікрочастинок з продовженим вивільненням з біорозкладального полімеру і фармацевтичної композиції, причому мікрочастинки мають розподіл за розміром в інтервалі від приблизно 10 до 200мкм, так що мікрочастинки є придатними для утворення ін'єкційної лікарської форми.

У одному з переважних варіантів біорозкладальний складний полієфір використовується як матричний полімер для розчинення фармацевтично активної молекули, здатної виявляти активність антагоніста рецептора серотоніну. У даному переважному варіанті мікрочастинки з продовженим вивільненням формуються в двошнековому екструдері. В більш переважному варіанті даного винаходу двошнековий екструдер виконаний з, щонайменше, одним лівостороннім елементом, і екструзія здійснюється в переважному температурному інтервалі від приблизно 95°C до приблизно 115°C.

У іншому переважному варіанті твердий розчин утвориться з використанням лактид-гліколідного співполімера (PLGA)((СПЛГ)) і фармацевтично активної сполуки формули 1 або фармацевтично прийнятних її солей. У даному переважному варіанті суху суміш СПЛГ і сполуку 1 сушать у вакуумній печі при температурі приблизно 25°C,



Формула 1

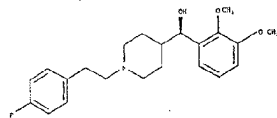
так що вміст води сухої суміші складає менше ніж приблизно 0,02% маси. Екструзію розплаву сухої суміші здійснюють в двошнековому екструдері, обладнаному, щонайменше, одним лівостороннім елементом, з одержанням гомогенної суміші, в якій сполука 1 по суті розчинена в СПЛГ-матриці. У переважному варіанті гранулювання, подрібнення і просіювання екструдованої розплаву суміші дає мікрочастинки, що мають розподіл за розміром від приблизно 10 до 100мкм, які придатні для утворення ін'єкційних рецептур.

У іншому аспекті даного винаходу також передбачається фармацевтична композиція для продовженого

вивільнення медикаментозної речовини, яка містить мікрочастинки, що має розподіл за розміром в інтервалі від приблизно 10 до 100мкм, утворена з:

а) біорозкладального полімеру в кількості від приблизно 80 до 95% мас, де вказаний полімер має температуру склоутворення (T_c) нижчу за приблизно 60°C; і

б) фармацевтично активної сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 5 до 20% мас,



Формула 1

де вказана сполука по суті розчинена і однорідно диспергована в вказаному полімері.

Наступні терміни, що використовуються в описі мають певні значення і/або визначення:

"Біорозкладальний", "біоабсорбований", "біоресорбований" або "біоруйнівний" полімер означає будь-який полімерний матеріал, здатний зазнавати процесу розкладання в біологічному оточенні, такий як споживання організмом людини і перетворення в продукти, які можуть бути легко видалені з організму.

"Лікарський засіб", "медикамент", "фармацевтично активний" або "терапевтично активний" означають будь-яку органічну сполуку або речовину, що має біоактивність і призначену або використовувану для терапевтичної мети.

"Мікрочастинки", "мікросфери" або "мікрокапсули" означають будь-який вільносіпучий порошок, що складається по суті з сферичних частинок 500мкм або менших в діаметрі, звичайно 200мкм або менших в діаметрі.

"Монолітна" означає композицію, в якій активний агент по суті гомогенно диспергований по всій терапевтично інертній матриці.

"Пацієнт" означає теплокровну тварину, таку як, наприклад, пацюк, миша, собака, кішка, морська свинка і примати, таку як людина.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей, які є по суті нетоксичними при дозованому введенні для досягнення бажаного ефекту і не мають незалежної значної фармакологічної активності. Солями, що входять в об'єм даного терміну, є солі кислот: бромистоводневої, хлористоводневої, сірчаної, фосфорної, азотної, мурашиної, оцтової, пропіонової, янтарної, гліколевої, молочної, яблучної, винної, лимонної, аскорбінової, α-кетоглутарової, глутамінової, аспарагінової, малеїнової, гідроксималеїнової, піровиноградної, фенілоцтової, бензойної, параамінобензойної, антранілової, парагідроксибензойної, саліцилової, гідроксиетансульфонової, етиленсульфонової, галогенбензолсульфонової, толуолсульфонової, нафталінсульфонової, метансульфонової, сульфанілової і т.п.

"Фармацевтично прийнятним носієм" є розчинник, диспергуючий агент, наповнювач, ад'ювант або інший матеріал, що має прийнятну токсичність, який змішується з композицією даного винаходу для утворення фармацевтичної композиції, тобто дозованої форми, здатної вводитися пацієнту. Одним прикладом такого носія є фармацевтично прийнятне масло, що звичайно використовується для парентерального введення.

"Твердий розчин" означає, що фармацевтично активна молекула по суті розчиняється в полімері з утворенням однофазної системи.

"Пролонговане вивільнення" означає, що композиція при введенні пацієнту здатна вивільняти активну молекулу з постійною швидкістю протягом періоду не меншого за 2 тижні, переважно, протягом періоду приблизно від 2 тижнів до одного місяця або протягом більш тривалого періоду, при необхідності.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, яка є ефективним для лікування названого розладу або стану.

"Лікувати" або "лікування" означає полегшення симптомів, виключення причини симптому або на тимчасовій, або на постійній основі, або запобігання або сповільнення появи названого розладу або стану.

Однією з переваг даного способу винаходу є те, що можуть бути одержані, мікрочастинки цілком певного розподілу за розміром, в яких фармацевтично активна молекула розчиняється в біорозкладальній полімерній матриці, утворюючи твердий розчин. Це досягається масштабним способом екструзії розплаву, таким чином уникаючи використання небажаних розчинників, що використовуються в традиційних способах. Таким чином, спосіб даного винаходу не тільки має екологічні перевагами (тобто, уникає видалення розчинників), але також забезпечує економічний шлях одержання лікарських форм з пролонгованим вивільненням. Іншою важливою перевагою способу даного винаходу є те, що при здійсненні даного винаходу можуть бути одержані цілком певні мікрочастинки вузького розподілу за розміром, які використовуються для утворення ряду ін'єкційних форм. Ще однією перевагою, що одержують при здійсненні даного винаходу, є те, що може бути легко одержаний твердий розчин біорозкладального полімеру і фармацевтично активної молекули, в якому активною молекулою є нейрорактивна непептидна невелика молекула, яка може містити функціональну групу, таку як гідроксильна група.

При практичному здійсненні способу даного винаходу формовані частинки є по суті вільними від будь-яких інших продуктів взаємодії фармацевтично активної молекули і біорозкладального полімеру. Несподівано спосіб даного винаходу дає фармацевтичні композиції, в яких біодоступність фармацевтично активної молекули збільшена завдяки тому, що активна молекула є по суті розчиненою в полімерній матриці. Таким чином, мікрочастинки композиції даного винаходу є по суті "монолітними". Тобто, активна молекула диспергується однорідно по всій полімерній матриці. Необхідно зазначити, що багато які з описаних характеристик не досягаються в більшості традиційних способах, включаючи розчинювий і інші екструзійні розплавні способи.

Відповідно до здійснення даного винаходу передбачається спосіб одержання фармацевтичних композицій. В спосіб даного винаходу перша стадія включає змішання відповідної кількості фармацевтично активної молекули з відповідною кількістю біорозкладального полімеру протягом достатнього періоду часу у відповідних умовах температури і тиску з одержанням сухої суміші.

Змішання полімеру і фармацевтично активної молекули може виконуватися в навколишніх атмосферних умовах, переважно, в температурному інтервалі від приблизно 20°C до 30°C і атмосферному тиску. Час, необхідний для змішання, залежить від кількостей полімеру, які використовуються і активних молекул і може складати від 30хв. до 2г. або більше. Полімер і фармацевтично активна молекула можуть використовуватися в стані постачання з комерційних джерел, звичайно в формі порошку або гранул. Однак, спостерігається, що корисним є подрібнення порошку або гранул з утворенням добре змішаної сухої суміші. Будь-які способи подрібнення або помелу, відомі в техніці, можуть бути використані для заданої мети, включаючи криогенний спосіб подрібнення або помелу.

Також спостерігається, що сушіння сухої суміші полімеру і фармацевтично активної молекули корисної для видалення будь-якої залишкової вологи в полімері або активній молекулі. Серед декількох переваг двома ключовими перевагами сушіння сухої суміші є: а) мінімізація розкладання полімеру і б) мінімізація будь-якої можливої взаємодії між полімером і фармацевтично активною молекулою. Може бути використана будь-яка з відомих в техніці технологій. Наприклад, сушіння суміші у вакуумі приблизно при кімнатній температурі, тобто 20-30°C, протягом періоду від приблизно 2 до 48г. або більше, забезпечує бажані результати.

Як встановлено вище, в даному винаході може бути використаний широкий ряд непептидних фармацевтично активних молекул, що мають молекулярну масу меншу за приблизно 600. Вираз "непептидні". який використаний тут, означає молекули, які не є пептидами, тобто молекули, які не утворюються при взаємодії двох або більш природних амінокислот. Широкий ряд біорозкладальних полімерів може бути використаний в даному винаході, однак, особливо переважними є біорозкладальні полімери, що мають температуру склоутворення (T_g) нижчу за приблизно 60°C. Як використано тут, "температура склоутворення" стосується температури розм'якшення полімеру, тобто температури переходу, вище за яку некристалічний полімер має достатню теплову енергію, щоб довгі сегменти кожного полімерного ланцюга рухалися безладно. Іншими словами, при температурі вищій за температуру склоутворення полімерні молекули мають достатній рух, щоб бути рухомими, і це називається тут "розрідженням середовищем".

На другій стадії способу даного винаходу суха суміш, одержана на першій стадії, зазнає зсувного змішання у відповідних умовах температури і тиску протягом достатнього періоду часу, так що полімер розм'якшується з утворенням розрідженого середовища. Як використано тут, "зсувне змішання" означає змішання сухої суміші при підвищеній температурі, переважно, вищій за температуру склоутворення полімеру, при зсуві з використанням будь-якого з відомих в техніці способів. Переважно, зсувне змішання здійснюється в змішувальному циліндрі або екструзійному обладнанні, як описано. Умови підтримуються таким чином, що дозволяють фармацевтично активній молекулі розчинитися в розрідженому полімерному середовищі і утворити по суті гомогенну суміш фармацевтично активної молекули і полімеру.

Для одержання найкращої вигоди від даного винаходу критичним є те, що фармацевтично активна молекула досить змішується або розчиняється в полімерній матриці, як вказано вище. Для визначення міри розчинення фармацевтично активної молекули в полімерній матриці може бути використаний ряд методів, добре відомих в техніці, в залежності від типу полімеру, що використовується і активної молекули. В загальному випадку диференціальна скануюча калориметрія (DSC)((ДСК)) може бути використана для визначення рівня вмісту активної молекули, розчиненої в полімері, якщо активна молекула має певну точку плавлення. За теплою плавлення, визначеною за піком в точці плавлення активної молекули, можна розрахувати вміст розчиненої активної молекули. Так, коли більше активних молекул розчиняється в полімері, розмір піка плавлення відповідно знижується. Пік плавлення повністю відсутній, коли вся активна молекула розчиняється в полімері. Крім того, температура склоутворення (T_g) полімеру знижується із збільшенням розчинності активної молекули. Інші методи, такі як скануюча електронна мікроскопія (SEM)((СЕМ)), можуть також використовуватися для визначення гомогенності фармацевтичної композиції даного винаходу. Тобто нерозчинена фармацевтично активна молекула буде виявлятися як окрема фаза.

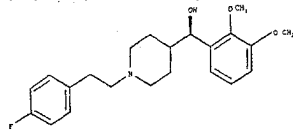
На третій стадії способу даного винаходу розріджена суміш полімеру і фармацевтично активної молекули охолоджується з утворенням стренги і гранулюється. Термін "грануляція" стосується формування гранул з стренги, одержаної згідно за даним винаходом. Будь-який з відомих в техніці способів може бути використаний для одержання стренги і грануляції суміші полімеру і фармацевтично активної молекули. Наприклад, струмінь розплаву може бути екструдований в стренгу при проходженні через отвір. Потім стренга поступає на конвеєрну стрічку, яка продувається сухим азотом або повітрям. Стренга, нарешті, подається в гранулятор для формуванням гранул.

На кінцевій стадії гранули з третьої стадії подрібнюються з утворенням мікрочастинок з пролонгованим вивільненням з біорозкладального полімеру і фармацевтично активної молекули. Термін "подрібнення" стосується перетворення гранул, одержаних згідно з даним винаходом, в мікроподрібнену форму з використанням будь-якого з відомих в техніці способів одержання мікрочастинок даного винаходу, таких як криогенний помел. Формовані таким чином частинки просіваються таким чином, щоб вони мали розподіл за розміром в інтервалі від приблизно 10 до 200мкм, більш переважно, 10-100мкм. Такі мікрочастинки є придатними для утворення ін'єкційної лікарської форми.

Як вказано вище, переважними фармацевтично активними молекулами для здійснення способу даного винаходу є нейроактивні молекули або агенти. Прикладами нейроактивних молекул або агентів, які можуть бути

мікрокапсульовані і використані згідно з даним винаходом, є нейротрансмітери і нейротропні чинники, включаючи такі агенти, як норепінефрін, епінефрін, серотонін, допамін, речовина Р, соматостатин і агоністи і антагоністи цих активних молекул або агентів.

Переважаючими фармацевтично активними молекулами є такі, які здатні виявляти активність антагоніста рецептора серотоніну. Особливо переважними фармацевтично активними молекулами для здійснення способу даного винаходу є антагоністи 5HT_{2A}-рецептора. Найбільш переважною фармацевтично активною молекулою є (+)-ізомер α -(2,3-диметоксифеніл)-1[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу, сполука формули 1 або її фармацевтично прийнятна сіль.



Формула 1

Будь-який відомий біорозкладальний полімер може бути використаний в деяких спеціальних умовах, як описано тут. Наприклад, полімер, що має температуру склоутворення нижчу за 60°C, може бути використаний в формуванні мікрочастинок даного винаходу при умові, що фармацевтично активні молекули даного винаходу досить розчиняються в такій полімерній матриці при здійсненні способу даного винаходу. Необхідно, крім того, зазначити, що такий біорозкладальний полімер є придатним як початковий матеріал в одержанні фармацевтичних продуктів, і його функція помітно не погіршується стадією зсувного змішання (тобто стадією b) способу даного винаходу. Прикладами таких полімерів є складні поліефіри, поліаміди, поліангідриди, складні поліортоєфіри, полікарбонати, складні поліфосфоефіри, поліфосфазени, поліімінокарбонати і т.п. Необхідно зазначити, що також може бути використана суміш, що містить один або більше таких полімерів. Такі полімери легко одержати, як описано в посилальній літературі, і вони можуть бути одержані комерційно від спеціалізованих фірм, відомих фахівцям відповідної області виготовлення.

Особливо переважними полімерами, придатними для способу дійсного винаходу, є складні поліефіри. Конкретні приклади складних поліефірів включають полілактид, полігліколід, співполімер лактид-гліколіду, полігідроксибутират, полікапролактон, політарtrat і т.п. Можуть також використовуватися дві чи більше суміші цих полімерів. Особливо кращим складним поліефіром є співполімер лактид-гліколіду ((PLGA) (СПЛГ)).

СПЛГ має ряд переваг, які роблять його унікальним в способі даного винаходу. Перевагою СПЛГ є те, що він є подібним матеріалом, що використовуються в одержанні сучасних біорозсмоктуваних швів. Іншою перевагою є те, що даний матеріал є біосумісним з тканиною ЦНС. Ще однією перевагою є те, що даний матеріал є біорозкладальним в тканинах ЦНС без одержання будь-яких токсичних побічних продуктів розкладання.

Важливою перевагою даного матеріалу є здатність модифікувати тривалість вивільнення лікарського засобу зміною кінетики біорозкладання полімеру, тобто модифікацією співвідношення лактиду і гліколіду в співполімері. Це є особливо важливим, тому що здатність доставляти нейроактивні молекули з регульованою швидкістю протягом заданого періоду часу є більш ефективною і бажаною терапією в порівнянні з сучасними методиками введення ліків. Мікрочастинки, виконані з даним полімером, служать двом функціям: вони захищають ліки від руйнування, і вони вивільняють ліки з регульованою швидкістю протягом необхідного часу. Як встановлено вище, хоча полімери вже розглядалися для використання в мікрокапсульованні ліків, включаючи СПЛГ, фізичні/хімічні і медичні параметри мікрокапсульюючого полімеру для фармацевтично активних молекул, що використовуються відповідно за даним винаходом, є вузькими. Це особливо справедливо для формування ін'єкційних фармацевтичних композицій з постійним вивільненням для доставляння активних за відношенням до ЦНС ліків згідно з даним винаходом.

Наприклад, СПЛГ, який використовується в способі даного винаходу, може мати широкий інтервал середньої молекулярної маси при умові, що його температура склоутворення є нижчою за 60 °С. Однак, переважно, середня молекулярна маса СПЛГ знаходиться в інтервалі від приблизно 20000 до приблизно 100000, і більш переважна, між приблизно 30000 і 45000. СПЛГ, крім того, містить 45-90% мол. лактидних і 10-55% мол. гліколідних ланцюгів, відповідно.

Сухе змішання полімеру і фармацевтично активної молекули на стадії (a) проводиться при температурі навколишнього середовища, тобто приблизно при атмосферній температурі і тиску. Більш переважно, сухе змішання виконується при температурі в інтервалі від приблизно 20 °С до приблизно 30°C при атмосферному тиску.

Зсувне змішання сухої суміші на стадії (b) способу даного винаходу може бути виконано з використанням різних технологій, відомих в техніці. Наприклад, може бути використаний змішувальний циліндр, обладнаний нагрівальним елементом і змішувальними лопатями. Декілька різних типів змішувальних циліндрів є доступними з комерційних джерел. Іншим переважним способом виконання зсувного змішання є змішання за допомогою екструдера. Як одношнековий, так і двошнековий екструдери можуть бути використані для виконання зсувного змішання на стадії (b) способу даного винаходу. Двошнековий екструдер є особливо переважним.

Двошнековий екструдер, переважно, є нагнітаючим екструдерним гранулятором, що характеризується використанням пари шнеків, що відрізняє установку від одношнекового екструдера. Одношнековий екструдер має один шнек і часто використовує заздалегідь виготовлений шнек, і, таким чином, елементи шнека не можуть змінюватися, як в двошнековому екструдері, як описано додатково нижче.

Щоб бути більш спеціалізованим, двошнековий екструдер містить дозатор, барабан (циліндр), шнеки, перемішувачий пристрій, вали шнеків, пристрій нагрівання-охолодження циліндра, випускні мундштуки

5 (мундштук, що охолоджується мундштук, що нагрівається, формуючий мундштук) і ніж для рубання екструдату і забезпечує вільну зміну тиску і температури за допомогою вибору геометрії шнека, швидкості обертання і елементів шнека, що монтуються на шнекових валах. Крім того, при необхідності. циліндр може бути використаний в цілому ряді комбінацій довжини і типу згідно із заданим використанням, і його температура може також регулюватися за бажанням.

Таким чином, двошнековий екструдер проводить подавання двома шнеками і передбачає зміну комбінації елементів валів шнеків, так що має певні переваги в порівнянні з одношнековим екструдером, а саме:

10 (1) В порівнянні з одношнековим екструдером характеристики двошнекового екструдера є сприятливими для транспортування матеріалів між шнеками, що забезпечує більш легке компаундування чутливих до зсуву або матеріалів з низькою в'язкістю. Так, наприклад, змішання незмішуваних матеріалів, таких як масло і вода, може бути виконане краще в двошнековому екструдері.

(2) Також в порівнянні з одношнековим екструдером двошнековий екструдер є переважним за зусиллям зсуву, порівняно з компаундуючим ефектом і транспортуючою здатністю.

15 Крім того, необхідно зазначити, що вибір шнекових елементів є критичним для одержання бажаного результату. Вважають, що правильний вибір шнекових елементів може впливати на міру розчинності фармацевтично активної молекули в полімерній матриці. Шнекові елементи, крім того, впливають на гомогенність фармацевтичної композиції. Наприклад спостерігається, що використання одного або більше лівосторонніх елементів знижує до мінімуму розкладання полімеру і збільшує розчинність фармацевтично активної молекули в полімерній матриці. Крім того, спостерігається, що належний вибір перемішувачів елементів додатково поліпшує однорідне змішання і розчинність фармацевтично активної молекули в полімерній матриці.

20 Технологічні параметри, такі як тиск, температура, швидкість подавання полімеру і фармацевтично активної молекули і кількості і швидкостей подавання добавок (якщо використовуються будь-які), залежать від типу фармацевтично активної молекули і полімеру і зсувного змішувального обладнання, що використовується. Але важливо вибрати комбінацію параметрів таким чином, що фармацевтично активна молекула, полімер і т.д. будуть підтримуватися при температурі нижчій за температуру їх точок розкладання, і варіювати робочі параметри відповідно до бажаних характеристик продуктів. Таким чином, критичним є те, що температура склоутворення (T_g) полімеру, що використовується є, переважно, нижчою за 60°C , так що зсувне змішання може виконуватися при середніх температурах, як описано нижче.

30 У загальному випадку зсувне змішання на стадії (b) виконується при температурі в інтервалі від приблизно 60°C до приблизно 140°C , переважно, від приблизно 80°C до приблизно 120°C , і більш переважно, від приблизно 95°C до приблизно 115°C .

35 Масове співвідношення фармацевтично активної молекули і полімеру при компаундуванні варіюється в залежності від типу фармацевтично активної молекули і полімеру і заданого використання фармацевтичної композиції. Переважно, масове співвідношення фармацевтично активної молекули і полімеру знаходиться в інтервалі від приблизно 5:95 до приблизно 25:75, більш переважно, від приблизно 10:90 до приблизно 20:80, і найбільш переважно, від приблизно 10:90 до приблизно 15:85.

40 Як встановлено вище, важливою перевагою даного винаходу є те, що фармацевтично активна молекула досить розчиняється в полімерній матриці. Міра розчинення фармацевтично активної молекули в полімерній матриці регулюється в залежності від заданого кінцевого використання і заданої швидкості вивільнення фармацевтично активної молекули. Переважно, щонайменше 50% мас. фармацевтично активної молекули розчиняється в полімері, більш переважно, фармацевтично активна молекула розчиняється в полімері, щонайменше, в мірі приблизно 90% мас. від загальної маси фармацевтично активної молекули, присутньої в фармацевтичній композиції.

45 Як встановлено вище, фармацевтичні композиції в формі мікрочастинок є особливо застосовними в ін'єкційних лікарських формах, тобто при парентеральному введенні. Для парентерального введення мікрочастинки можуть бути дисперговані і/або розчинені в фізіологічно прийнятному фармацевтичному носії і введені або в суспензії, або в розчині. Типовими прикладами відповідних фармацевтичних носіїв є вода, фізіологічний розчин, розчини декстрози, розчини фруктози, етиловий спирт або масла тваринного, рослинного або синтетичного походження. Фармацевтичний носій може також містити консерванти, такі як бензиловий спирт, буферні речовини і т.д., відомі в даній області. Оліями, які можуть використовуватися для внутрішньом'язової ін'єкції, є кунжутна, оливкова, арахісова, кукурудзяна, мигдалева, бавовняна, арахісова і касторова олії, з яких кунжутна олія є переважною. Лікарська форма з пролонгованим вивільненням, переважно, вводиться внутрішньом'язово, підшкірно або внутрішньовенно з переважним внутрішньом'язовим введенням, хоч інші шляхи введення, такі як пероральний, черезшкірно, носове уприскування і т.д., можуть використовуватися при відповідній необхідності для пацієнта.

55 Мікрочастинки можуть бути змішані з будь-яким інертним носієм і використані в лабораторних аналізах для визначення концентрації фармацевтично активної молекули, що вивільнилася з мікрочастинок, включаючи сечу, серозну рідину і т.д. пацієнтів.

60 Відповідно, суспензія або розчин, утворена у відповідності зі способом даного винаходу, у разі введення пацієнту вивільняють фармацевтично активну молекулу протягом періоду часу щонайменше приблизно 2 тижнів в дозі, достатній для антагонізації ефектів серотоніну при 5HT_{2A} -рецепторі, більш переважно, протягом періоду від приблизно 2 тижнів до приблизно одного місяця. Однак, можуть бути також одержані суспензія або розчин, здатні вивільняти фармацевтично активну молекулу більше ніж за один місяць, якщо є необхідність вводити таку суспензію або розчин пацієнту, що потребує цього.

65 У одному з переважних варіантів передбачається спосіб одержання фармацевтичної композиції, який

включає наступні стадії.

На стадії (а) даного переважного варіанту відповідна кількість фармацевтично активної молекули, здатної виявляти активність антагоніста рецептора серотоніну, змішується з відповідною кількістю біорозкладального складного полієфіру протягом достатнього періоду часу і при температурі в інтервалі від приблизно 20°C до 30°C і при атмосферному тиску з утворенням добре змішаної сухої суміші фармацевтично активної молекули і складного полієфіру. Будь-який з описаних вище складних полієфірів може бути використаний в даному варіанті. Як описано вище, складний полієфір повинен мати температуру склоутворення (T_g) нижчу за приблизно 60°C.

На стадії (b) даного переважного варіанту суха суміш зі стадії (а) подається в двохнековий екструдер, обладнаний відповідними пластикуючими і змішуючими елементами у відповідних умовах температури і тиску протягом достатнього періоду часу, так що вказаний полімер розм'якшується з утворенням розрідженого середовища, і щонайменше 50% мас. фармацевтично активної молекули розчиняється в розрідженому складнополієфірному середовищі з утворенням по суті гомогенно диспергованої суміші фармацевтично активної молекули і складного полієфіру. Гомогенна суміш потім формується в стренгу, як описано вище.

У більш переважній формі даного варіанту спостерігається, що використання, щонайменше, одного лівостороннього елемента в конструкції шнека помітно поліпшує якість мікрочастинок, що формуються. Мікрочастинки даного варіанту характеризуються великим вмістом фармацевтично активної молекули, розчиненої в складнополієфірній матриці, і, таким чином, є більш гомогенними. Крім того, виявлено, що використання вузького температурного інтервалу від приблизно 95°C до приблизно 115°C додатково поліпшує якість фармацевтичних композицій.

На стадії (c) даного переважного варіанту стренга фармацевтичних композицій зі стадії (b) гранулюється, як описано вище.

Нарешті, на стадії (а) даного переважного варіанту гранули подрібнюються з утворенням ін'єктованих мікрочастинок з пролонгованим вивільненням з фармацевтичних композицій, як описано тут. Мікрочастинки потім просіваються з одержанням однорідних мікрочастинок, що мають розподіл за розміром в інтервалі від приблизно 10 до 200мкм.

Ще в одному переважному варіанті способу даного винаходу утвориться твердий розчин, що містить СПЛГ і сполуку 1, як описано вище. У даному переважному варіанті сухе змішання СПЛГ і сполуки 1 проводиться при температурі приблизно 25°C. Переважне масове співвідношення СПЛГ і сполуки 1 знаходиться в інтервалі від приблизно 10:90 до 15:85. У даному варіанті спостерігається, що сушіння сухої суміші у вакуумі при температурі приблизно 25°C протягом приблизно 16г. поліпшує якість мікрочастинок. Зокрема, переважно сушити суміш до такої міри, щоб вміст вологи був меншим за приблизно 0,02% мас. Вміст вологи сухої суміші може бути визначений будь-яким з відомих в техніці методів, наприклад, методом Карла Фішера.

Сушіння мінімізує будь-яке розкладання СПЛГ і значно знижує утворення будь-якого продукту переетерифікації між СПЛГ і сполукою 1.

Ще в одному аспекті даного винаходу також передбачається фармацевтична композиція для пролонгованого вивільнення медикаментозної речовини, яка містить мікрочастинки, що мають розподіл за розміром в інтервалі від приблизно 10 до 100мкм, утворена з:

а) біорозкладального полімеру, як описано вище, в кількості від приблизно 80 до 95% мас, що має температуру склоутворення (T_g) нижчу за приблизно 60°C; і

б) фармацевтично активної сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 5 до 20% мас, причому сполука 1 по суті розчиняється і однорідно диспергується в СПЛГ-матриці.

У більш переважному варіанті даного аспекту винаходу переважним полімером є співполімер лактид-гліколіду (СПЛГ). Переважно масове співвідношення сполуки 1 і СПЛГ складає від 15:85 до 5:95.

Композиції даного винаходу можуть бути змішані з фармацевтично прийнятним носієм, здатним вводитися переважним шляхом для того, щоб одержати постійне вивільнення сполуки 1. Тобто, (+)- α -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидин-метанол (формула 1) може вводитися пацієнту протягом днів або тижнів. Переважно, лікарська форма з пролонгованим вивільненням містить мікрочастинки даного винаходу і фармацевтично активний носій для парентерального введення у вигляді водної суспензії, масляного розчину, масляної суспензії або емульсії, як описано вище. Більш переважно, фармацевтичні композиції даного винаходу при введенні пацієнту вивільняють сполуку 1 протягом щонайменше приблизно 2 тижнів і, найбільш переважно, протягом періоду від приблизно 2 тижнів до приблизно одного місяця в дозі, достатній для антагонізації ефектів серотоніну при 5HT_{2A}-рецепторі.

Оскільки мікрочастинки даного винаходу вивільняють (+)- α -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол ("активний інгредієнт") у пацієнта для терапевтичного ефекту, мікрочастинки даного винаходу використовуються для всіх вказівок застосування, для яких використовується активний інгредієнт. Деякі з цих вказівок застосувань описані у виданих патентах, що охоплюють в загальному плані активний інгредієнт (патент США №4783471) або спеціально охоплюючому активному інгредієнті (патенти США №№5134149, 5561144, 5618824, 5700812, 5700813, 5721249 і РСТ/US 97/02597), які приводяться як посилання. Ці посилання розкривають застосування для лікування психозу (включаючи шизофренію), стійкого компульсивного розладу, тромботичного захворювання, коронарного вазоспазму, переміжної кульгавості, нервово-психічної анорексії, хвороби Рейно, фіброміалгії, екстрапірамідальних побічних явищ, стану тривоги, аритмії, депресії і біполярного розладу, порушення сну або наркоманії (наприклад, кокаїн, нікотин і т.д.). Деякі з цих вказівок розглянуті в патентах, описаних вище і в патентах США №№4877798 і 5021428, які всі приводяться як посилання.

Психозами є стани, коли пацієнт зазнає широкого психічного розладу органічного і/або емоційного походження, що характеризується психічним розладом особистості і втратою зв'язку з реальністю, часто з маренням, галюцинаціями або ілюзіями. Характерними психотичними захворюваннями, що підлягають лікуванню композиціями даного винаходу, є шизофренія, шизофренієподібний розлад, шизоафективний розлад, марення, короткий психотичний розлад, роздвоєння особистості, невизначений психотичний розлад і індукований речовиною психотичний розлад. Дивись Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., American Psychiatric Association, наведене як посилання. Активний інгредієнт використовується в цей час в клінічних дослідженнях для лікування шизофренії.

Активний інгредієнт має профіль атипічного антипсихотика в численних преклінічних нейрохімічних, електрофізіологічних і поведінкових моделях антипсихотичної активності. Ці ефекти включають зниження MDMA-індукованого вивільнення допаміну в неостріатум, селективні ефекти на A10 в порівнянні з A9 нейронну активність після тривалого застосування, блокаду амфетамінстимульованої locomotia і відновлення 5HT₂-антагоністіндукованого дефіциту в препульсивному інгібуванні і прихованому інгібуванні. Дивись Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 266:684-691 (1993), S.M.Sorensen et al, "Characterization of the 5-HT₂ receptor antagonist MDL 100907 as a putative atypical antipsychotic: behavioral, electrophysiological and neurochemical studies; Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 277:968-981 (1996), J.H.Kehne, "Preclinical characterization of the potential of the putative atypical antipsychotic MDL 100907 as potent 5-HT_{2A} antagonist with a favorable CNS safety profile"; і CNS Drug Reviews, 3(1): 49-67 (1997), C.J.Schmidt et al., "MDL 100907: A selective 5-HT_{2A} receptor antagonist for the treatment of schizophrenia"; причому всі ці публікації приводяться як посилання.

Пацієнти з нав'язливими компульсивними розладами (ОСД)(НКР) не в змозі інгібувати або "управляти" інвазивними, важкими розладами мислення і сприйняття. Оскільки НКР характеризується недостатнім "пізнавальним управлінням" і спотвореною метаболічною активністю в круговому з'єднанні орбітальної області кори головного мозку і стрейтума, було передбачено, що НКР-пацієнти повинні виявляти недостатнє препульсивне інгібування (PP1). Було встановлено, що активний інгредієнт відновлює порушене пульсивне інгібування. Дивись Psychopharmacology 124:107-116 (1996), R.A.Padich et al., "5HT modulation of auditory and visual sensorymotor gating: П. Effects of 5HT_{2A} antagonist MDL 100907 on disruption of sound and light prepulse inhibition produced by 5HT agonist in Wistar rats."

Активний інгредієнт є також ефективним в запобіганні гострих тромбозів, особливо гострих тромбозів коронарних артерій. Дану сполуку знижує швидкість, з якою агрегуються тромбоцити як результат незначних змін в ендотеліальній вистілці судинної сітки і тому запобігає утворенню гострих патологічних тромбів. Дивись опис в патенті США №5561144.

Стан тривоги, варіантна стенокардія, нервово-психічна анорексія, хвороба Рейно і коронарні вазоспазми лікуються, як описано в The 27th edition of Dorland's illustrated Medical Dictionary, приведеному як посилання.

Фіброміалгія є хронічним хворобливим станом, при якому пацієнт страждає від численних симптомів, таких як, наприклад, широкі м'язовоскелетні болі, тупі болі, втома, ранкова тугорухомість, порушення сну, яке характеризується неадекватністю сну 4-ї стадії.

Екстрапірамідальні побічні явища часто супроводять введення нейролептичних агентів, таких як галогенперидол і хлорпромазин. У пацієнтів часто виявляється синдром Паркінсона, в якому вони показують м'язову ригідність і тремор. Інші виявляють акатизію і гострі дистонічні реакції.

Активний інгредієнт збільшує тривалість потенційної активності серцевої тканини з одержанням періоду несприйнятливості цієї тканини, яка за класифікаційною системою Вогана Уільямса показує антиаритмічну активність класу III.

Фармацевтична композиція даного винаходу може бути використана для лікування наркоманії у пацієнтів. Дивись T.F.Meert et al., European Journal of Pharmacology 183:1924, де 5HT₂-антагоніст знищує тягу як до спирту, так і до кокаїну в моделі наркоманії у гризунів. Інші тваринні моделі, такі як модель самостимулювання гризунів, описана в R.A.Frank et al, Behavioral Neuroscience 101: 546-559 (1987), можуть бути використані для показу здатності композиції з пролонгованим вивільненням даного винаходу лікувати наркоманію.

Композиції даного винаходу використовуються в лікуванні пацієнтів з депресивними розладами і біполярними розладами. У The Diagnostic and Sttistical Manual of Mental Disorders (Third Edition-Revised) ("DSM-III-R"), що приводиться як посилання, депресивні розлади визначаються як широка депресія, дистимія і депресивний розлад NOS. Автори винаходу також включають в дану категорію напад широкої депресії, включаючи хронічний тип, меланхолію і сезонне загострення. Біполярні розлади включають біполярний розлад, циклотимію і біполярний розлад NOS.

Ознакою депресивних розладів є один або більше періодів депресії без передісторії або маніакальних, або гіпоманіакальних нападів. Ознакою біполярних розладів є наявність одного або більше маніакальних або гіпоманіакальних нападів, що звичайно супроводяться одним або більше широкими депресивними нападами. Маніакальним або гіпоманіакальним нападом є період, протягом якого домінуючий настрій або поліпшується, розповсюджується, або легко збуджується, і є пов'язані симптоми маніакального синдрому, як визначено в DSM-III-R. Розлад є досить важким, щоб спричинити помітне зниження професійної або соціальної діяльності.

Широка депресія має один або більше широкими депресивними нападами. Широкий депресивний напад характеризується: 1) щонайменше, п'ятьма моментами: пригнічений настрій, втрата інтересу до задоволення (ангедонія), значна втрата ваги або набирання ваги при недодержанні дієти, безсоння і гіперсомнія, психомоторне збудження або гальмування, втома або занепад сил, відчуття нікчемності або надмірної або

невідповідної провини, зниження здатності думати або концентруватися, або періодичне повернення до думки про смерть, включаючи самогубство; 2) не можливо встановити, який органічний чинник ініціює і підтримує розлад; 3) відсутні марення і галюцинації протягом двох тижнів при відсутності симптомів відомого настрою; і 4) він не накладається на шизофренію, шизофренієподібний розлад або психотичний розлад NOS.

Дистимія має передісторію пригніченого настрою тривалістю не більше, ніж, принаймні два роки, і протягом перших двох років розладу стан не відповідає свідченню широкого депресивного нападу. Пригнічений настрій у дітей і підлітків може бути виражений як дратівливість. Також присутні, щонайменше два моменти з наступних: поганий апетит або переїдання, безсоння або гіперсомнія, занепад сил або втома, низька самооцінка, погана концентрація або трудність в прийнятті рішення або почуття безвихідності. Ці симптоми не накладаються на хронічний психотичний розлад, такий як шизофренія або маревний розлад. Також неможливо визначити, який органічний чинник ініціює і підтримує розлад.

Мається багато шляхів показати, що композиція дійсного винаходу корисна при лікуванні депресивних розладів і біполярних розладів, наприклад на тваринних моделях. Дивися, наприклад, роботи "Animal Models as Simulations of Depression" by Paul Willner, TIPS 12:131-136 (April 1991); "Animal Models of Depression: An overview" by Paul Willner, Pharmac. Ther., 45: 425-455 (1990), що обидві приводяться як посилання. Однією такою моделлю є хронічна легкостресова модель депресії ("CMS")(ХЛС).

ХЛС використовує легкі стрес-чинники, такі як позбавлення їжі і води, нахили клітки, заміна напарника по клітці і т.д. Після тижнів впливу легких стрес-чинників тварини поступово знижують споживання найбільш переважного розчину сахарози, яке зберігається (у необроблених тварин) протягом декількох тижнів услід за припиненням стресу. Це знижена чутливість до нагороди (розчин сахарози) відображає ангедонію, симптом широкого депресивного нападу (дивись, наприклад, Behavioral Pharmacol., 5: Suppl.1, p. 86(1994), де літій, карбамазепін і кетоконазол оцінюються в ХЛС; Psychopharmacology 93:358-364 (1987), де трициклічний антидепресант оцінюється в ХЛС; Behavioral Pharmacology: 5:344-350 (1994), де катехол-О-метилтрансферазний інгібітор оцінюється в ХЛС.

Наступне дослідження ХЛС було здійснене з використанням активного інгредієнта композицій даного винаходу (далі "MDL 100907") в порівнянні з відомою антидепресантною сполукою іміпраміном.

Самців пацюків Вістара вміщували в лабораторію за два місяці до початку експерименту, коли вони важили приблизно 300г. За винятком описаного нижче тварин вміщують по одному з вільним доступом до їжі і води і витримують при 12 годинному циклі світло/темрява (світло до 8 ранку) при температурі приблизно 22°C.

Тварин спочатку готують до споживання 1% розчину сахарози; підготовлення складається з 1/8-годинних основних випробувань, в яких присутня сахароза, в клітці з подальшим 14-годинним позбавленням їжі і води; споживання визначають зважуванням заздалегідь зважених бутлів, що містять розчин сахарози, в кінці випробування. Потім споживання сахарози контролюють в аналогічних умовах з тижневими інтервалами в ході всього експерименту.

На основі споживання сахарози в кінцевому основному випробуванні тварин ділять на дві підібрані групи. Одну групу тварин піддають впливу хронічного легкого стресу протягом 9 подальших тижнів. Кожний тиждень режим стресу складається з двох періодів позбавлення їжі і води (12 і 14 годин), двох періодів нахилу клітки під 45 градусами (12 і 14г), двох періодів переривистого нічного освітлення (світло включають і вимикають кожні 2г.), двох 14-годинних періодів забрудненої клітки (200мл води в підстилці з тирси), двох 14-годинних періодів спареного розміщення, двох 14-годинних періодів стробоскопічного освітлення низької інтенсивності (150 спалахів в хв.). Стрес-чинники застосовують безперервно вдень і вночі і планово безладно. Контрольних тварин вміщують в окрему клітку і без контакту зі стресовими тваринами. Їх позбавляють їжі і води протягом 14г., попередніх кожному випробуванню з сахарозою, але з вільним доступом до іншої їжі і води в клітці. На основі результатів споживання ними сахарози після 3 тижнів стресу як стресових, так і контрольних тварин додатково ділять на дві підібрані підгрупи (n=8), і протягом подальших п'яти тижнів вони одержують щоденне введення наповнювача (1мл/кг, внутрішньоочеревино ((ip) (вб)), іміпрамін (10мг/кг, вб) або MDL 100907 (0,002, 0,02 і 0,2мг/кг перорально). Всі лікарські ін'єкції становлять 1мл/кг маси тіла. Ліки вводять в 10 годин ранку, і випробування з сахарозою проводять через 24г після останнього введення ліків. Через п'ять тижнів лікування припиняють і через один тиждень припинення проводять останнє випробування з сахарозою. Стрес застосовують протягом періоду лікування і припинення його.

Результати аналізують за допомогою багаторазового дисперсійного аналізу з подальшим LSD-випробуванням Фішера для подальшого порівняння середніх значень.

Хронічний легкий стрес спричиняє поступове зниження споживання 1% розчину сахарози, в кінцевому основному випробуванні споживання сахарози становить приблизно 13г в обох групах. У подальші три тижні стресу (тиждень 0) споживання залишається при 12,4 ($\pm 0,4$)г у контрольних тварин, але падає до 7,2 ($\pm 0,2$)г у стресових тварин ($p < 0,001$). Така різниця між контрольними і стресовими тваринами, яким вводився наповнювач, залишається на подібному рівні для іншого експерименту.

Іміпрамін не впливає помітним чином на споживання сахарози у контрольних тварин [$F(1,84)=0,364$; NS]. Однак, ліки спричиняють поступове збільшення споживання сахарози у стресових тварин [$F(1,84)=16,776$; $p < 0,001$]. Споживання сахарози у стресових тварин, яким вводився іміпрамін, значно збільшується від слідів тижня 0 через чотири тижні лікування ($p=0,05$), а після п'яти тижнів лікування немає помітної різниці між стресовими тваринами, яким вводилися ліки, і контрольними тваринами, яким вводилися ліки і фізіологічний розчин. Зростання споживання сахарози у стресових тварин, яким вводився іміпрамін, зберігається на тому ж рівні після тижня скасування ліків.

MDL 100907 не впливає помітним чином на споживання сахарози у контрольних тварин [Ефект лікування:

F(3168)=0,821; NS-лікування х тижня взаємодії: F(15168)=0,499; NS]. У стресових тварин MDL 100907 поступово повертає ЦНС-індукований дефіцит в споживанні сахарози, що дає в результаті значний ефект лікування [F(3168)=22,567; p<0,001] і лікування х тижня взаємодії [F(15158)=1,559; p=0,05].

У стресових тварин, яким вводилися дві більш високі дози MDL 100907 (0,02 і 0,2мг/кг), споживання сахарози значно збільшується від початкових слідів (тиждень 0) через два (0,02мг/кг) і три (0,2мг/кг) тижні лікування (p=0,03 і p=0,04, відповідно). Вказаний ефект збільшується далі протягом наступних тижнів, і в кінці періоду лікування (тиждень 5) кількість розчину сахарози, випитий цими тваринами, є порівняним з контрольними тваринами, яким вводився наповнювач, і значно вищий, ніж у стресових тварин, яким вводився наповнювач (0,02мг/кг: p<0,001, 0,2мг/кг: p=0,002).

При самій низькій дозі 0,002мг/кг MDL 100907 не має помітного впливу на споживання сахарози під час всього періоду лікування. Надалі через п'ять тижнів лікування споживання сахарози стресовими тваринами, яким вводили вказану дозу, не відрізняється від споживання стресовими тваринами, яким вводили наповнювач (p=0,860), і є значно нижчим за споживання контрольними тваринами, яким вводили наповнювач (p <0,01). Через тиждень після припинення лікування споживання сахарози помітно не змінюється у всіх тварин, яким вводили MDL 100907, як контрольних (0,002мг/кг: p=0,2, 0,02мг/кг: p=0,9, 0,2мг/кг: p=0,4), так і стресових (0,002мг/кг: p=0,6, 0,02мг/кг: p=0,8, 0,2мг/кг: p=0,6).

Звичайно, клінічні випробування на людях можуть також бути використані для показу застосовності композицій даного винаходу в лікуванні депресії, такого як використання скороченої Шкали Гамільтона психіатричної оцінки депресії. Вона містить ряд з 17 категорій, за якими оцінюється особистість, наприклад, пригнічений настрій, комплекс провини, суїцидні тенденції, безсоння, стан тривоги і т.д., з досягненням результату, який показує клініцисту, має чи ні пацієнт депресію.

Даний винахід додатково ілюструється наступними прикладами, які приводяться з метою ілюстрації і ніяким чином не обмежують об'єм даного винаходу.

Приклади (Загальна частина).

У подальших прикладах використовуються наступні скорочення:

СПЛГ 50/50 (PLGA 50/50) - співполімер DL-лактид-гліколіду з мольним співвідношенням 50/50.

ДСК (DSC) - диференціальна скануюча калориметрія.

ГПХ (GPC) - гелпроникаюча хроматографія.

ВЕРХ (HPLC) - високоефективна рідинна хроматографія.

ХВ (IV) - характеристична в'язкість.

ВР (MV) - в'язкість розплаву.

ЯМР (NMR) - ядерномагнітнорезонансна спектроскопія.

СЕМ (SEM) - скануюча електронна мікроскопія.

T_c (T_g) - температура склоутворення.

T_{пл} (T_m) - точка плавлення - пікова температура плавлення.

Загальні аналітичні методи, що використовуються для визначення характеристик:

Для визначення характеристик фармацевтичних композицій даного винаходу використовують ряд аналітичних методів, які включають наступне:

ЯМР: ЯМР-аналіз проводять з використанням 200МГц спектрометра для визначення рівнів вмісту фармацевтично активних сполук, тобто ліків, що використовуються в даному винаході. 500МГц спектрометр використовують для кількісного визначення рівнів переетерифікації. Зразки готують як 1% мас. розчини в CDCl₃.

ДСК: Термічні переходи визначають з використанням калориметра TA Instruments моделі 3200. Термічні розгортки від 0 до 200°C одержують в атмосфері азоту з використанням швидкості сканування 10 °/хв. Для аналізу беруть криві ДСК, одержані при першому нагріві.

ГПХ: Молекулярну масу полімеру визначають з використанням приладу Waters 201, обладнаного детекторами показника заломлення і УФ. Для аналізу готують розчин 2,0мг/мл полімеру в ТГФ.

ВЕРХ: Вміст ліків визначають методом ВЕРХ з використанням системи Hewlett-Packard 1090. Зразки одержують у водному CH₃CN розчині.

ХВ: Характеристичну в'язкість - в'язкість розчину зразків полімеру визначають при 25 °С при концентрації 0,5% мас. розчину полімеру в хлороформі.

ВР: В'язкість розплаву СПЛГ визначають з використанням капілярного пластометра Kayeness'a. Температуру камери пластометра підтримують при 125°C, і розрахунки в'язкості проводять на основі вимірювання мундштука довжиною 15,2мм і діаметром 1мм.

СЕМ: Зразки для СЕМ одержують руйнуванням при заморожуванні в рідкому азоті з виявленням внутрішньої структури. СЕМ-мікрофотографії зруйнованих зразків одержують після покриття золотом із збільшенням від 5000 до 10000X.

Приклад 1.

Даний приклад 1 показує, що переважні дисперсії фармацевтично активної молекули в полімерній матриці (тобто твердий розчин) можуть бути одержані змішанням в розплаві в розплавному змішувачі системи Хаак 90. Полімером, що використовується в даному прикладі, є СПЛГ 50/50, що має ХВ 0,7дл/м. Фармацевтично активною молекулою, що використовується в даному прикладі, є сполука 1-(+)- α -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол (формула 1).

Система Хаак 90 обладнана змішувальним циліндром, який нагрівається, що має три зони регулювання температури. У змішувальному циліндрі є дві протиобертуючі змішувальні лопаті, які здійснюють подачу матеріалу в циліндр. Швидкість обертання (об/хв) змішувальних лопатей регулюється оператором в залежності

від необхідного рівня змішання. Система Хаак 90 також обладнана комп'ютерною установкою контролю, яка регулює температуру циліндра і тривалість пробігу змішання.

Оскільки накопичення вологи відбувається при зберіганні матеріалів, всі матеріали зберігають в холодильнику з осушувачем. Все транспортування матеріалів здійснюють в ексікаторі. Всі матеріали зважують в боксі в рукавичках в атмосфері сухого азоту. Як тільки матеріали зважують посудину закривають, вміщують в ексікатор і транспортують в розплавний змішувач системи Хаак 90.

У чотирьох окремих дослідів змішання СПЛГ 50/50 із сполукою формули 1 здійснюють таким чином. 56г СПЛГ і 14г сполуки 1 зважують в боксі з рукавичками в кожному з цих дослідів і герметизують в окремих контейнерах. Розплавний змішувач Хаака нагрівають до потрібної температури, і змішувальні лопаті встановлюють при необхідній швидкості обертання. Спочатку приблизно половину полімеру СПЛГ подають в змішувальний циліндр з подальшою подачею половини сполуки 1. Потім залишок СПЛГ подають в змішувальний циліндр з подальшим подаванням залишку сполуки 1. Під час вказаної стадії подавання матеріалів в змішувальний циліндр в останньому підтримується азотна атмосфера для того, щоб мінімізувати будь-яке розкладання СПЛГ-полімеру вологою. Відразу після подання всіх матеріалів в змішувальний циліндр пускають таймер дослідів. Забезпечують повне завершення дослідів. Після завершення дослідів циліндр негайно розбирають і видаляють матеріал з використанням мідних ножів. Видалений матеріал вміщують в посудину і герметизують в атмосфері азоту. Число дослідів, співвідношення СПЛГ: сполука формули 1, час, необхідний для здійснення змішання, температура дослідів і швидкість обертання лопатей (об/хв) приводяться в таблиці 1. Також в таблиці 1 приводиться контрольний дослід, в якому в досліді змішання використовується тільки СПЛГ-полімер.

НОМЕР ДОСЛІДУ	МАТЕРІАЛИ		ЧАС	T-PA	ОБ/ХВ
Контрольний	100%	СПЛГ	3хв.	105°C	60
1	80:20	СПЛГ:спол 1	5хв.	105°C	60
2	80:20	СПЛГ:спол 1	5хв.	115°C	60
3	80:20	СПЛГ:спол 1	4хв.	118°C	60
4	80:20	СПЛГ:спол 1	5хв.	123°C	60

Матеріали, змішані в розплаві, з усіх дослідів, як вказано в таблиці 1, аналізують методом ДСК. Всі зразки з дослідів №№1-4, як вказано в таблиці 1, показують єдину T_c приблизно при 34-37°C, тоді як вихідна T_c СПЛГ-полімеру становить приблизно 47°C. Це очевидно показує, що значні кількості, сполуки формули 1 розчинені в СПЛГ-полімерній матриці. ДСК-аналіз також показує невеликий пік плавлення завдяки плавленню сполуки формули 1 біля 120°C. Даний пік плавлення відповідає сполуці формули 1, яка не розчинилася в СПЛГ. Кількості сполуки формули 1, які не розчинилися в СПЛГ, з дослідів 3-5, показані в таблиці 2. В кожному з вказаних дослідів три зразки з різних ділянок суміші аналізують методом ДСК.

№ ДОСЛІДУ СУМІШІ	% МАС. КРИСТАЛ. ЛІКИ (НЕРОЗЧ. В СПЛГ)
2	2-6,5
3	3,5-15
4	1,5-7

Змішані в розплаві зразки аналізують методом ВЕРХ з визначенням кількості сполуки формули 1 в зразку. Результати показують, що всі зразки містять 19% мас. сполуки формули 1. Зразки з дослідів №№2-4 додатково аналізують методом СЕМ. СЕМ-мікрофотографії показують однорідний розподіл сполуки формули 1 в СПЛГ-полімерній матриці. ЯМР-аналіз змішаних зразків показує, що міра переетерифікації є нижчою за межі, що визначаються кількісно.

Порівняльний приклад 1.

Порівняльний приклад 1 показує, що сухе змішання СПЛГ-полімеру із сполукою формули 1 не погіршує сумісність суміші молекули ліків з полімерною матрицею.

Порошки сполуки формули 1 і СПЛГ-полімеру при масовому співвідношенні 20:80 змішують разом вручну. Змішані порошки потім аналізують методом ДСК. Крива першого нагріву показує пік плавлення $T_{пл}$ сполуки 1 при 120°C і T_c полімеру при 51°C, як очікувалося. Крива другого нагріву після охолодження, від 130 °C показує дві роздільні температури склоутворення ліків і полімеру при 47 °C і 23°C, відповідно. Якщо два компоненти утворюють сумісну суміш, очікується тільки одна T_c . Тому даний результат показує, що розплавлені ліки не повністю розчиняються в розплаві полімеру.

Приклад 2.

Даний приклад ілюструє одержання фармацевтичних композицій, що містять біорозкладальний полімер і фармацевтично активну молекулу, з використанням двошнекового екструдера.

Експерименти за екструзією розплав в даному прикладі проводять з використанням 18мм двошнекового екструдера, виготовленого фірмою Leistritz, який працює у варіанті спільного обертання. Полімером, що використовується в даному прикладі, є СПЛГ 50/50, що має ХВ 0,76дл/м. Фармацевтично активною молекулою, що використовується в даному прикладі, є сполука формули

1-(+)- α -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол.

Початкові матеріали подаються в екструдер з використанням дозаторів Accurate 8000 для СПЛГ і К-Трон для сполуки формули 1. СПЛГ-полімер і сполуку 1 сушать протягом 48г. у вакуумі перед компаундуванням. У дозаторах створюють оболонку азоту в процесі перероблення, щоб мінімізувати вплив вологи на початкові матеріали. Використовують конфігурацію шнеків, щоб забезпечити середній рівень змішання без надмірного зсуву. Екструдат виходить з мундштука на конвеєрну стрічку, і йому дозволяють повільно охолоджуватися перед гранулюванням в грануляторі Конера.

Екструдати, одержані при різних температурах розплаву і швидкості обертання шнека, аналізують на масове співвідношення СПЛГ і сполуки формули 1 методами ВЕРХ і ЯМР. Зразки екструдату, одержані при вказаних різних умовах, також аналізують з визначенням середньомолекулярної маси (M_w), характеристичної в'язкості (ХВ) і термопереходів T_c і $T_{пл}$ методом ДСК і% мол. переетерифікації методом ЯМР. Результати узагальнені в таблиці 3.

№ ЗРАЗКА	Т-РА ПЛАВЛ.(°C)	ШВИДКІСТЬ ШНЕКА (об/хв.)	M_w (г/моль)	ХВ	СПОЛУКА 1 (% мас.)		Т-РИ		ПЕРЕЕТЕРИФ. (% мол.)
					ВЕРХ	ЯМР	T_c	$T_{пл}$	
150	138	200	33000	0,40	25	22,6	37,3	112,9	5,1
160	135	300	31800	0,37	15	15,7	36,6		4,7
170	138	400	32300	0,38	22	22,1	36,1		7,4
180	138	200	34700	0,40	14	15,8	41,9		9,5
190	116	300	42300	0,44	11	14,4	40,4		4/7
200	113	200	44700	0,45	10	7,8	43,0		5,5

Як показано в таблиці 3, T_c фармацевтичної композиції знижується із збільшенням вмісту (% мас.) сполуки формули 1. Це передбачає, що сполука формули 1 розчиняється в СПЛГ-матриці. Це додатково підтверджується СЕМ-аналізом вказаних зразків, який показує однофазну систему.

Зразки екструдату додатково подрібнюють в молотковому млині. Подрібнення здійснюють при зміні різних технологічних параметрів, які включають швидкість обертання (що варіюється від 4500 до 7200об/хв.), розмір сита і криогенні умови. Аналіз розміру частинок проводять або з використанням лазерного аналізатора Культера, або оптичної мікроскопії в поєднанні з аналізатором зображення. Різні умови і результати, одержані у вказаних експериментах по подрібненню, узагальнені в таблиці 4.

№ ЗРАЗКА	160	170	180
Розмір сита (мм)	0,51	0,3	0,3
Швидкість обертання (об/хв.)	6000	4500	6000
Допомога азоту	V	V	V
Середній розмір			
частинок (мкм)	196,8	223,7	230,9
D75 розмір частинок (мкм)	272,6	253,2	300,7
D10 розмір частинок (мкм)	55,9	42,3	50,6

Подрібнені частинки потім класифікують з використанням сит з неіржавіючої сталі, встановлених у вібратор Фріча. Зразки з розподілом за розміром в інтервалі від 45мкм до 106мкм відділяють і випробовують на швидкість вивільнення сполуки формули 1.

Приклад 3.

Даний приклад показує, що зниження температури розплаву в екструдері знижує рівень переетерифікації. Даний приклад додатково показує, що використання сполуки формули 1 нижче за 20% мас. в СПЛГ-матриці дає композицію, в якій сполука формули 1 повністю змішується з СПЛГ-матрицею.

Приклад 2 по суті повторюють в прикладі 3 за винятком того, що використовують СПЛГ 50/50, що має ХВ 0,44дл/г, з наступними змінами в екструзійному експерименті. Одержують гомогенну порошокподібну суху суміш СПЛГ і сполуку формули 1 в масовому співвідношенні 85:15 (СПЛГ: сполука 1). Перед сухим змішанням сполуку 1 подрібнюють в струйному млині до середнього розміру частинок 18мкм. Суху суміш СПЛГ, сполуки 1 гаптують біля години з використанням механічного барабана. Суху суміш потім сушать при кімнатній температурі у вакуумі протягом мінімум приблизно 16г.

Висушену суху суміш подають в двошнековий екструдер з використанням двошнекового дозатора К-Трон. Температури циліндра двошнекового екструдера Лейстріца регулюють з підтримкою температур розплаву суміші між 104°C і 116°C. Два зразки екструдату розплавних сумішей СПЛГ/сполука 1 одержують при швидкостях обертання шнеків 200 об/хв. (зразок №110) і 150об/хв. (зразок №120). Зразки аналізують з визначенням характеристичної в'язкості, % мас. сполуки 1, рівня переетерифікації (% мол.), температури склоутворення (T_c , °C) і фракції сполуки 1 (якщо вона взагалі є). Результати узагальнені в таблиці 5.

№ ЗРАЗКА	ХАРАКТЕР. В'ЯЗКІСТЬ	% МАС. СПОЛ. 1		ПЕРЕЕТЕРИФІКАЦІЯ (% мол.)	Т-РА СКЛОУТВ. (T_c , °C)	ФРАКЦІЯ КРИСТАЛІЧ. СПОЛ. 1/%
		ВЕРХ	ЯМР			
110	0,30	14,9	15,3	1,3	38,0	0

120	0,31	15,2	14,7	1,5	39,5	0
-----	------	------	------	-----	------	---

Рівень переетерифікації визначають кількісно інтегруванням нового піка, що з'явився при 6,0м.д. в ¹H-ЯМР-спектрі. Як показано в таблиці 5, рівень переетерифікації значно знижується до 1,3-1,5% мол. Також, як показано в таблиці 5, в фармацевтичній композиції відсутня сполука 1, це передбачає, що сполука 1 повністю розчинена в СПЛГ-полімерній матриці.

Екструдати композицій СПЛГ/сполука 1 подрібнюють з використанням струйного млину з псевдозрідженим шаром. Млином, що використовується для цієї мети є струйний млин з псевдозрідженим шаром Alpine AFG100. Оскільки подрібнення в струйному млині з псевдозрідженим шаром має місце при контакті частинка-частинка в більшій мірі, ніж при ударі об лопать, частинки мають тенденцію бути більш сферичними. Оптичні мікрофотографії підтверджують збільшену сферичну форму частинок, подрібнених в струйному млині, по відношенню до частинок, подрібнених в молотковому млині. Ряд умов використовують для оцінки впливу швидкості класифікатора і тиску повітря подрібнення на розподіл частинок за розміром. У таблиці 6 узагальнені умови подрібнення і одержані розміри частинок. Розміри частинок визначають з використанням аналізатора Култера LS230 в розчині дистильованої води і поверхнево-активної речовини TWEEN80. Зразки, компаундовані з низькомолекулярним СПЛГ, подрібнюють до менших розмірів частинок завдяки більш крихкій природі полімеру. Використання сопел більшого діаметра знижує тиск повітря в камері подрібнення з одержанням більш широкого розподілу частинок за розміром.

№ ДОСЛІДУ	1	2	3	4
Матеріал	110	120	120	120
Діаметр сопла, мм	48,3	48,3	76,2	76,2
Швидкість класифікатора, об/хв.	7000	4500	3000	5000
Тиск повітря				
Подрібнення, кПа	800	800	500	500
Середній розмір частинок, мкм	23	20	-	37

Приклад 4.

Приклад 3 по суті повторюють в даному прикладі, за винятком того, що полімер СПЛГ 54/46, який використовується є більш високомолекулярним полімером, що має ХВ 0/66дл/г і дл/г містить також кількість залишкового мономера біля 1% мол. Гранули СПЛГ-полімеру подрібнюють до розміру частинок менших за 125мкм з використанням молоткового млина перед сухим змішанням із сполукою 1.

Два зразки екструдатів СПЛГ/сполука 1 формують відповідно до методик прикладу 3 при швидкості обертання шнека 200об/хв. і температурах розплаву 113 °С (зразок №210) і 116°С (зразок №2). Зразки аналізують, як в прикладі 3, з визначенням характеристичної в'язкості, % мас. сполуки 1, рівня переетерифікації (% мол.), температури склоутворення (T_c, °С) і фракції сполуки 1 (якщо вона взагалі є). Результати узагальнені в таблиці 7.

№ ЗРАЗКА	ХАРАКТЕР. В'ЯЗКІСТЬ	% МАС. СПОЛ. 1		ПЕРЕЕТЕРИФАКАЦІЯ (% мол.)	Т-РА СКЛОУТВ. (T _c , °С)	ФРАКЦІЯ КРИСТАЛІЧ. СПОЛ. 1/%
		ВЕРХ	ЯМР			
210	0,35	15,0	15,0	3,7	35,0	0
220	0,38	14,1	14,9	2,6	35,0	0

Подрібнення екструдатів виконують, як показано в прикладі 3. В таблиці 8 узагальнені умови подрібнення і одержані розміри частинок.

№ ДОСЛІДУ	1	2	3
Матеріал	210	210	220
Діаметр сопла, мм	48,3	48,3	76,2
Швидкість класифікатора, об/хв.	3900	5000	5000
Тиск повітря			
подрібнення, кПа	600	800	800
Середній розмір частинок, мкм	38	32	38

Приклад 5.

Даний приклад показує повільне вивільнення фармацевтично активної сполуки з фармацевтичних композицій даного винаходу.

Два зразки СПЛГ/сполука 1 з прикладу 1, досліді №№2 і 4 використовують в даному дослідженні розчинення. Зразки з прикладу 1, досліді №№2 і 4 подрібнюють і просівають до розподілу частинок за розміром від 50 до 150мкм. Розчинення одержаних таким чином частинок проводять в USP-апараті №2 при 37 °С з використанням 900мл 0,02М фосфатного буфера при рН приблизно 6,5. 500мг мікрочастинок з прикладу 1, досліді №№ 2 і 4

використовують в кожній з вказаних посудин. Кількість сполуки 1, розчиненої в фосфатному буфері, визначають УФ-спектроскопією при 272нм. Відсоток сполуки 1 розраховують розподілом вмісту сполуки 1, що вивільнилася в розчині на теоретичну концентрацію при 100% вивільненні за відношенням до 20% мас. вмісту сполуки 1 в мікрочастинках з прикладу 1. Профіль розчинення спостерігають протягом 5 днів.

Результати розчинних досліджень узагальнені в таблиці 9.

Таблиця 9				
ВІДСОТОК СПОЛУКИ 1, ЩО ВИВІЛЬНИЛАСЯ				
ЧАС (години)	ПРИКЛАД 1	ДОСЛІД №2	ПРИКЛАД 1	ДОСЛІД №4
4		2		2
24		15		23
48		28		33
72		37		40
96		42		45
120		46		52

Приклад 6.

Даний приклад 6 показує повільне вивільнення фармацевтично активної сполуки з композицій даного винаходу з постійною швидкістю протягом 30 днів.

Приклад 5 по суті повторюють в даному прикладі, за винятком того, що використовують мікрочастинки, одержані з прикладу 2, зразки №№170 і 180. Результати досліджень розчинення показані в таблиці 10.

Таблиця 10			
ЧАС (доба)	ВІДСОТОК СПОЛУКА 1, ЩО ВИВІЛЬНИЛАСЯ		
	ПР.2	зразок №170 ПР.2,	зразок №180
0,25	14		34
1	32		44
2	43		47
3	61		44
4	68		47
5	68		50
10	73		48
15	80		58
20	89		90
25	97		102
30	98		104

Приклад 7.

Даний приклад показує, що швидкість вивільнення фармацевтично активної сполуки залежить від розміру мікрочастинок, одержаних відповідно з способом даного винаходу.

Приклад 5 по суті повторюють в даному прикладі, за винятком наступного: в даному прикладі використовують мікрочастинки, одержані з прикладу 4, зразок №210. Екструдати з прикладу 4, зразок №210 подрібнюють і просівають з одержанням частинок, що мають розподіл за розміром в межах від <37, >37-<53, >53-<74, >74-<150 і >150мкм. Вказані частинки потім використовують в розчинних дослідженнях відповідно методикам, приведених в прикладі 5.

Результати розчинних досліджень показані в таблиці 11

Таблиця 11								
% СПОЛУКИ 1, ЩО ВИВІЛЬНИЛАСЯ, МІКРОЧАСТИНКИ З ПР.4, ЗР.210								
ЗАЛЕЖНІСТЬ РОЗМІРУ ЧАСТИНОК (в мкм)								
Час	>150	>74	>53	>53	>37	>37	>37	>37
(години)	<150	<74	<74	<53	<53	<53	<53	
2	0	2,8	3,7	5,6	13,0	15	9,4	7,2
4	0	3,1	5,5	11,5	21,5	18,7	14,2	14,4
21	7,3	10,5	15,9	21,2	28,3	33	28,9	33,7
50	9,7	19,0	21,5	28,2	32,9	38,4	38,4	43,9
119	49,	53,5	45,6	53,3	59,0	61,1	65,1	55,1
122	45,8	49,2	42,2	50,5	50,2	57,3	65,4	66,5

Хоча винахід був проілюстрований деякими попередніми прикладами, він не повинен тлумачитися як обмежений ними; винахід швидше охоплює узагальнену область, як розглянуто тут раніше. Різні модифікації і варіанти можуть бути зроблені без відступу від суті і об'єму винаходу.

Формула винаходу

1. Спосіб отримання фармацевтичної композиції, що включає стадії:

а) змішування відповідної кількості фармацевтично активної молекули, здатної виявляти активність антагоніста рецептора серотоніну, з відповідною кількістю біорозкладального полімеру протягом достатнього періоду часу у відповідних умовах температури і тиску з утворенням сухої суміші вказаної фармацевтично активної молекули і вказаного полімеру, де вказаний біорозкладальний полімер має температуру склоутворення (T_g) нижчу за приблизно 60°C;

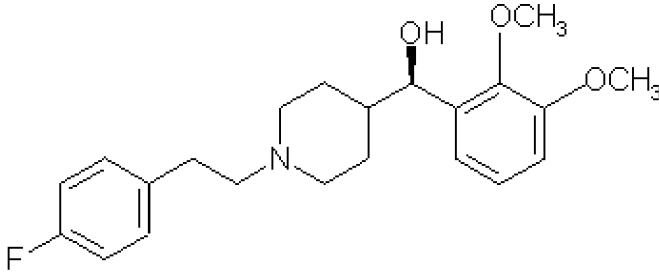
б) зсувного змішування вказаної сухої суміші у відповідних умовах температури і тиску протягом достатнього періоду часу, таким чином, що вказаний полімер розм'якшується з утворенням розрідженого середовища, і вказана фармацевтично активна молекула достатньо розчиняється з утворенням твердого розчину, що має по суті гомогенно дисперговану суміш вказаної фармацевтично активної молекули і вказаного полімеру, і вказану гомогенну суміш формують в стренгу;

с) гранулювання вказаної стренги; і

д) подрібнення вказаних гранул з утворенням мікрочастинок з пролонгованим вивільненням з вказаного біорозкладального полімеру і вказаної фармацевтичної композиції, де вказані мікрочастинки мають розподіл по розміру в інтервалі від приблизно 10 до 200 мкм, так що вказані мікрочастинки є придатними для утворення ін'єкційної лікарської форми.

2. Спосіб за п. 1, в якому вказана фармацевтично активна молекула є антагоністом 5HT_{2A}-рецептора.

3. Спосіб за п. 2, в якому вказаною фармацевтично активною молекулою є сполука 1:



сполука 1

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Спосіб за п. 1, в якому вказаний полімер вибраний з групи, що складається з складного поліефіру, поліаміду, поліангідридів, складних поліортоєфірів, полікарбонатів, складних поліфосфеєфірів, поліфосфазенів, поліімінокарбонатів і їх сумішей.

5. Спосіб за п. 1, в якому вказаний полімер вибраний з групи, що складається з полілактиду, полігліколіду, співполімеру лактид-гліколіду, полігідроксибутирату, полікапролактону, політартрату і їх сумішей.

6. Спосіб за п. 1, в якому вказаним полімером є співполімер лактид-гліколіду.

7. Спосіб за п. 6, в якому вказаний співполімер лактид-гліколіду має середньомол. масу від приблизно 20000 до приблизно 100000.

8. Спосіб за п. 6, в якому вказаний співполімер лактид-гліколіду має середньомол. масу від приблизно 30000 до приблизно 45000.

9. Спосіб за п. 6, в якому вказаний співполімер лактид-гліколіду містить 45-90% мол. лактидних ланцюгів і 10-55% мол. гліколідних ланцюгів відповідно.

10. Спосіб за п. 1, в якому вказане змішування на стадії (а) виконують при температурі навколишнього середовища.

11. Спосіб за п. 1, в якому вказане змішування на стадії (а) виконують при температурі в інтервалі від приблизно 20°C до приблизно 30°C.

12. Спосіб за п. 1, в якому вказане зсувне змішування на стадії (в) виконують з використанням екструдера.

13. Спосіб за п. 1, в якому вказане зсувне змішування на стадії (в) виконують з використанням одношнекового екструдера.

14. Спосіб за п. 1, в якому вказане зсувне змішування на стадії (в) виконують з використанням двошнекового екструдера.

15. Спосіб за п. 1, в якому вказане зсувне змішування на стадії (в) виконують при температурі в інтервалі від приблизно 60°C до приблизно 140°C.

16. Спосіб за п. 1, в якому вказане зсувне змішування на стадії (в) виконують при температурі в інтервалі від приблизно 80°C до приблизно 120°C.

17. Спосіб за п. 1, в якому вказане зсувне змішування на стадії (в) виконують при температурі в інтервалі від приблизно 95°C до приблизно 115°C.

18. Спосіб за п. 1, в якому масове співвідношення вказаної фармацевтично активної молекули і вказаного полімеру використовують в інтервалі від приблизно 5:95 до приблизно 25:75.

19. Спосіб за п. 1, в якому масове співвідношення вказаної фармацевтично активної молекули і вказаного полімеру використовують в інтервалі від приблизно 10:90 до приблизно 20:80.

20. Спосіб за п. 1, в якому вказана фармацевтично активна молекула розчиняється у вказаному полімері щонайменше в кількості приблизно 50 % маси по відношенню до загальної маси вказаної фармацевтично активної молекули, присутньої у вказаній композиції.

21. Спосіб за п. 1, в якому вказана фармацевтично активна молекула розчиняється у вказаному полімері щонайменше в кількості приблизно 90 % маси від загальної маси вказаної фармацевтично активної молекули, присутньої у вказаній композиції.

22. Спосіб за п. 1, в якому вказані мікрочастинки додають в фармацевтично прийнятний розчин з утворенням ін'єктованої суспензії.

23. Спосіб за п. 22, в якому вказана суспензія при введенні пацієнту вивільняє вказану фармацевтично активну молекулу протягом щонайменше приблизно 2 тижнів в дозі, достатній для антагонізації ефектів серотоніну на 5HT_{2A}-рецептор.

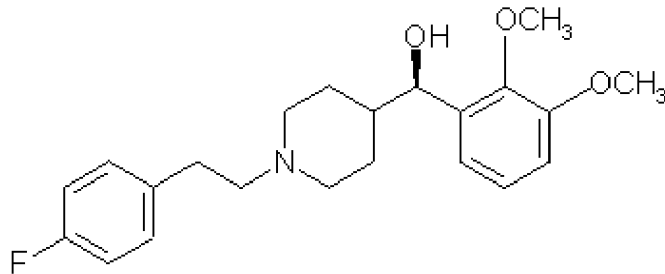
24. Спосіб за п. 22, в якому вказана суспензія при введенні пацієнту вивільняє вказану фармацевтично активну молекулу протягом періоду від приблизно 2 тижнів до приблизно одного місяця в дозі, достатній для антагонізації ефектів серотоніну на 5HT_{2A}-рецептор.

25. Фармацевтична композиція, що містить:

мікрочастинки, що мають розподіл по розміру в інтервалі від приблизно 10 до 100 мкм, утворені з:

a) біорозкладального полімеру в кількості від приблизно 80 до 95 % мас., де вказаний полімер має температуру склоутворення (T_g) нижчу за приблизно 60°C; і

b) фармацевтично активної сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 5 до 20 % маси;



формула I

де вказана сполука по суті розчинена і однорідно диспергована у вказаному полімері.

26. Композиція за п. 25, в якій вказана сполука є антагоністом 5HT_{2A}-рецептора.

27. Композиція за п. 25, в якій вказаним полімером є співполімер лактид-гліколіду.

28. Композиція за п. 25, в якій вказаний співполімер лактид-гліколіду має середньовагову молекулярну масу від приблизно 20000 до приблизно 100000.

29. Композиція за п. 25, в якій вказаний співполімер лактид-гліколіду має середньовагову молекулярну масу від приблизно 30000 до 45000.

30. Композиція за п. 25, в якій вказаний співполімер лактид-гліколіду містить 45-90 % мол. лактидних ланцюгів і 10-55% мол. гліколідних ланцюгів відповідно.

31. Композиція за п. 25, в якій вказана фармацевтично активна молекула розчиняється у вказаному полімері щонайменше в кількості приблизно 50 % мас., від загальної маси вказаної фармацевтично активної молекули, присутньої у вказаній композиції.

32. Композиція за п. 25, в якій вказана фармацевтично активна молекула розчиняється у вказаному полімері, щонайменше, в кількості приблизно 90 % маси, від загальної маси вказаної фармацевтично активної молекули, присутньої у вказаній композиції.

33. Композиція за п. 25, в якій вказані мікрочастинки вводять в фармацевтично прийнятний розчин з утворенням ін'єктованої суспензії.

34. Композиція за п. 33, в якій вказана суспензія при введенні пацієнту вивільняє вказану фармацевтично активну молекулу протягом не менше за приблизно 2 тижнів в дозі, достатній для антагонізації ефектів серотоніну на 5HT_{2A}-рецептор.

35. Композиція за п. 33, в якій вказана суспензія при введенні пацієнту вивільняє вказану фармацевтично активну молекулу протягом періоду від приблизно 2 тижнів до приблизно одного місяця в дозі, достатній для антагонізації ефектів серотоніну на 5HT_{2A}-рецептор.

36. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують для антагонізації ефектів рецептора серотоніну.

37. Фармацевтична композиція за п. 36, яка відмінна тим, що вказані ефекти рецептора серотоніну антагонізуються протягом періоду від приблизно 2 тижнів до приблизно одного місяця.

38. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують для антагонізації ефектів серотоніну на 5HT_{2A}-рецептор.

39. Фармацевтична композиція за п. 38, яка відмінна тим, що вказані ефекти серотоніну на 5HT_{2A}-рецептор антагонізуються протягом періоду від приблизно 2 тижнів до приблизно одного місяця.

40. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в інгібуванні психозів.

41. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні депресії і біполярного розладу.

42. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні стану тривоги.

43. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні нав'язливого компульсивного розладу.

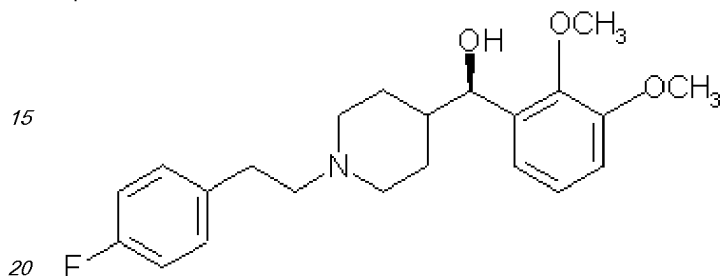
44. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні наркоманії.

45. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні коронарних вазоспазмів.

46. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні стенокардії.
47. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні тромботичного захворювання.
48. Фармацевтична композиція за п. 25, яку використовують в лікуванні порушення сну.

5 49. Фармацевтична композиція, що містить:
мікрочастинки, що мають розподіл по розміру в інтервалі від приблизно 10 до 100 мкм, що складаються з:
а) співполімеру лактид-гліколіду в кількості від приблизно 85 до 95% мас., де вказаний полімер має температуру склоутворення (T_g) нижче за приблизно 60°C;

10 і
б) фармацевтично активної сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 5 до 15% мас.



формула I

де вказана сполука по суті розчиняється і однорідно диспергується у вказаному співполімері лактид-гліколіду.

25 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

30

35

40

45

50

55

60

65