



(12) PATENT

(19) NO

(11) 331804

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20004241	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.02.10 PCT/IB1999/00233
(22)	Inng.dag	2000.08.24	(85)	Videreføringsdag	2000.08.24
(24)	Løpedag	1999.02.10	(30)	Prioritet	1998.02.25, US, 30388
(41)	Alm.tilgj	2000.08.24			
(45)	Meddelt	2012.04.10			
(73)	Innehaver	John Claude Savoir, Avenida Progreso 44, MX-04100 COYOACAN, Mexico			
(72)	Oppfinner	Juan Angeles Uribe, Valle de Cuerno 81, Valle de Aragon, MX-57000 NEZAHUALCOYOTL, Mexico John Claude Savoir, Coyoacan, Mexico Aurelio de Gyves, Coyoacan, Mexico Abraham Gomez, Netzahualcoyotl, Mexico			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Stabile formede partikler av krystallinske organiske forbindelser			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0508969 A1, EP 0364944 A1			
(57)	Sammendrag				

Det tilveiebringes lagringsstabile, formede partikler av allotrope organiske forbindelser. Partiklene kan formes i henhold til den ønskede anvendelse. Den foretrukne form for slike partikler er mikrosfærer, spesielt slike som har en diameter fra 1-1000 µm. De stabile formede partikler er spesielt velegnet for fremstilling av farmasøytiske formuleringer, spesielt hvor det er ønskelig med en vedvarende frigivning og, enhetlig biotilgjengelighet. De lagringsstabile partikler dannes ved fastfasekrystallisering av allotrope organiske forbindelser. Fastfasekrystallisering- prosessen tilveiebringer en måte å danne en lagringsstabil krystallinsk form for den allotrope forbindelse, uten noe tap eller noen forverring av de opprinnelige partikkeldimensjoner.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Det er velkjent at mange stoffer er tilbøyelige til å krystallisere på forskjellige måter, avhengig av betingelsene under hvilke de krystalliseres. Forskjellige krystallinske strukturer som dannes ved krystallisasjon av et bestemt stoff, benevnes polymorfer eller pseudopolymorfer. Det er også kjent at når de smeltes og avkjøles raskt til under sitt smeltepunkt, dvs. når de smeltekoaguleres, trenger atomene eller molekylerne som utgjør de fleste stoffer, noe tid for å plassere seg i den ordning som er mest naturlig i miljøet hvor de plasseres. Følgelig forblir de i ustabile amorfe eller semiamorfe tilstander, eller organiserer seg til metastabile polymorfer.

Metastabile polymorfer kan være enantiotropiske, hvilket er en egenskap av visse stoffer som betyr at de kan foreligge i flere enn én krystallform (Giron, Thermal Analysis and Calorimetric Method in the Characterization of Polymorphs and Solvates, Thermochemica Acta, 248 (1995) 1-59; Parker, Dictionary of Scientific and Technical Terms, McGraw Hill, Inc., 1984, 541; Hancock et al., Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems, J. Pharm. Sci., vol. 86, nr. 1, 1997, 1-12). Ofte er det et forhold mellom de forskjellige krystallformer eller vaner av et enantiotropisk stoff, slik at én form er stabil over omvandlings-temperaturen, og den andre er stabil under denne. Følgelig er krystallvanen dynamisk og reversibel avhengig av omgivelsesbetingelsene.

Metastabile polymorfer omvandles ofte over tid til mer stabile strukturer. Denne naturlige krystallisasjonsprosess benevnes "aldring" og finner sted over tid uten påvirkning av mennesker. Denne naturlige "aldrings"-prosess er ofte langvarig og uforutsigbar, og derfor dyr og potensielt farlig, spesielt ved fremstilling av farmasøytika. Uforutsigbarheten kommer av at aldringsprosessen til stor del er avhengig av miljøfaktorer. Yu, "Inferring Thermodynamic Stability Relationship of Polymorphs from Melting Data", J. Pharm. Sci., vol. 84, nr. 8, 966-974 (1995).

Allikevel er det generelt nødvendig med stabile krystalliserte stoffer for en optimal og pålitelig bioaktivitet og biotilgjengelighet. Hvis metastabile partikler, f.eks. mikrosfærer eller pelleter, plasseres i et vandig medium før det har funnet sted en fullstendig krystallisasjon, kan det finne sted en deformering av partikkelformen eller t.o.m. en fullstendig ødeleggelse av partiklene i løpet av timer.

Videre vil forskjellige polymorfer av et bestemt stoff ha forskjellige oppløsningshastigheter, hvilket fører til en manglende stabilitet og et tap av enhetlighet mellom

forskjellige batcher av et og samme legemiddel. F.eks. rapporterer Haleblan et al. at det foreligger forskjellige oppløsningshastigheter mellom forskjellige polymorfer av fluprednisolon. Haleblan et al., "Isolation and Characterization of Some Solid Phases of Fluorprednisolon", J. Pharm. Sci., vol. 60, nr. 10, 1485-1488 (1971).

5 For farmasøytiske anvendelser er det spesielt viktig å oppnå en stabil krystallisasjon fordi en administrasjon av en terapeutisk forbindelse ofte krever en suspensjon i en vandig oppløsning som er egnet for injeksjon. Dessuten vil forbindelsen, selv om den ikke suspenderes i et vandig medium først, utsettes for biologiske væsker som er vannbaserte, etter administrasjon til pasienten. Det samme gjelder
10 også for pelletter og implantater som plasseres i kroppen ved en kirurgisk eller annen prosedyre. For å sikre den fysiske integritet av de formede partikler og en enhetlig frigivning av det aktive middel, er det nødvendig å sikre en fullstendig krystallisasjon før administrasjonen.

Noen forskere har forsøkt å forbedre stabiliteten av terapeutiske forbindelser ved å
15 inducere krystallisasjon. F.eks. foreslår Matsuda et al. å modifisere krystallinske strukturer ved bruk av en temperaturregulert dispersjonstørkem metode. Matsuda et al., "Physicochemical Characterization of Sprayed-Dried Phenylbutazone Polymorphs", J. Pharm. Sci., vol. 73, nr. 2, 73-179 (1984).

På grunn av at oppløsningen av et fast stoff også er forbundet med overflateerosjon, må imidlertid også formen og størrelsen av de terapeutiske partikler tas i betraktning, i tillegg til løseligheten. Carstensen, "Pharmaceutical Principles of Solids and Solid Dosage Forms", Wiley Interscience, 63-65 (1977). Når en farmasøytisk forbindelse administreres i form av et fast stoff eller en suspensjon, blir dermed bevaringen av en bestemt form og størrelse en viktig faktor for å sikre styringen og
25 reproduserbarheten av biotilgjengeligheten og biodynamikken.

Med dette for øynene foreslo Kawashima et al. en fremgangsmåte for sfærisk krystallisasjon av Tranilast ved anvendelse av to gjensidig uoppløselige løsemidler, og omdannelse av de dannede polymorfer ved hjelp av varme. Rawashima et al.,
30 "Characterization of Polymorphs of Tranilast Anhydrate and Tranilast Monohydrate When Crystallized by Two Solvent Change Spherical Crystallization Techniques", i J. Pharm. Sci., vol. 80, nr. 5, 472-477 (1981).

Det er også blitt beskrevet at den naturlige aldringsprosess kan fremskyndes ved oppvarming. Ibrahim et al., "Polymorphism of Phenylbutazone: Properties and

Compressional Behavior of Crystals", i J. Pharm. Sci., vol. 66, nr. 5, 669-673 (1977); Hancock et al., Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems, J. Pharm. Sci., vol. 86, nr. 1, 1-12 (1997). I enkelte tilfeller er imidlertid varmen som trenges, såpass høy at integriteten eller formen av stoffet kompromitteres. I flere tilfeller hvor det er blitt brukt varme, har det vært vanskelig eller umulig å oppnå en reproduserbarhet av resultatene, stabiliteten og dermed en styring av krystallstørrelsen i partiklene.

I tillegg er den mest stabile polymorf av et bestemt stoff i enkelte tilfeller et hydrat, hvilket gjør det umulig å oppnå den ønskede polymorf ved bruk av varme, grunnet den resulterende dehydrering. Videre er oppvarming sjelden egnet for en stabil krystallisasjon i tilfellet av blandinger. Dermed har varmeprosesser som fremgangsmåter for å erholde stabile polymorfer, selv om de er bedre enn aldringsprosessen, betydelige begrensninger.

Andre forskere har undersøkt anvendelsen av løsemiddeldamper for å indusere krystallisasjon av polymere arter. Slike forsøk omfatter en tenkt krystallisasjon og endring av de mekaniske egenskaper av polymere forbindelser, som beskrevet i US-patent nr. 4.897.307. Jfr. også Müller, A.J. et al., "Melting behavior, mechanical properties and fracture of crystallized polycarbonates", i Latinoamericana de Metalurgia y Materiales, 5 (2), 130-141 (1985); og Tang, F. et al., "Effect of Solvent Vapor on Optical Properties of Pr/sub 4VOFe in polymethylmethacrylates", i Journal of Applied Physics, 78 (10), 5884-5887 (1995).

Tang et al. brukte organiske løsemiddeldamper for å omvandle en polymermatriks, Pr4VOPc-farge (vanadylftalocyanin med 4 propylsubstituent), fra glassfase I til krystallisert fase II. Müller og Paredes beskriver krystallisasjonen av polykarbonatpolymerer med hensyn til innlemmelsen av løsemidler eller plastifiseringsmidler i den amorfe tilstand. Så vidt foreliggende oppfinnere er kjent med, er en slik fremgangsmåte ikke blitt brukt for å danne stabile krystaller av smeltekoagulerte organiske forbindelser og blandinger.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen er nærmere definert i de selvstendige patentkrav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer reproduserbare, stabile partikler av krystallinske organiske forbindelser. De stabile partikler av krystallinske organiske forbin-

delser ifølge foreliggende oppfinnelse kan være homogene partikler av én enkelt organisk forbindelse, eller de kan være blandinger av to eller flere organiske forbindelser. De stabile partikler ifølge foreliggende oppfinnelse beholder en konstant form og størrelse ved lengre lagring, så som i en vandig suspensjon. Slike stabile partikler kan fremstilles med enhetlig størrelse og form, og vil beholde størrelsen og formen til tross for langvarig lagring, og dermed er de spesielt fordelaktige i farmasøytiske formuleringer. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer ytterligere en fremgangsmåte ved dannelse av slike reproduserbare, stabile partikler. Fremgangsmåten omfatter å utsette de ovennevnte formede partikler, hvor den ene eller de organiske forbindelser foreligger i krystallinsk, amorf eller en metastabil form, for en atmosfære som er mettet med løsemiddeldamp. Løsemidlene utgjøres av én eller flere væsker som i det minste én eller flere av de organiske forbindelser er løselige i.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse medfører flere fordeler. Den kan anvendes på stoffer hvis mest stabile polymorf er et hydrat, fordi den ikke driver bort vannmolekyler og dermed tillater en innlemmelse av vannmolekyler i krystallgitteret under dannelsen. Den kan anvendes på termolabile substanser fordi man unngår høye temperaturer. Og den tillater en dannelse av en stabil struktur omfattende en blanding av stoffer, som, unntatt den eutektiske blandingssammensetning, ikke kan oppnås ved hjelp av varme.

Nærmere bestemt vedrører foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte ved krystallisasjon eller omkrystallisasjon av en amorf eller metastabil krystallinsk organisk forbindelse eller blanding. Fremgangsmåten omfatter trinnene å (i) utsette forbindelsen eller blandingen for en atmosfære som er mettet med dampen av én eller flere væsker, hvorav minst én må være et løsemiddel for forbindelsen eller blandingen, over et tidsrom som er tilstrekkelig for å omvandle den metastabile forbindelse eller blanding til en stabil, krystallisert forbindelse eller blanding; og (ii) isolere den stabile, krystalliserte forbindelse eller blanding for lagring eller bruk.

Fremgangsmåten kan utføres ved anvendelse av hvilken som helst beholder hvor volumet, temperaturen og atmosfæreinnholdet og trykket kan manipuleres. Kammeret har evnen til å inneslutte en atmosfære som er mettet med de ønskede løsemiddeldamper. Metningspunktet er nådd når dampene fyller kammeret uten å forårsake kondensasjon på flatene av kammeret eller partiklene.

Fortrinnsvis er partiklene formet til en formet partikkel, så som en mikrosfære, pellet eller implantatform. Partikler som er konfigurert for å ha et enhetlig og reproduserbart flateareale, er spesielt foretrukne. Dette kan oppnås ved smeltekoagulering. Videre er de formede partikler fortrinnsvis konfigurert til en enhetlig partikkelstørrelse eller et størrelsesområde. Med dette formål kan fremgangsmåtene som beskrives i US-patentene 5.633.014, 5.643.604 og 5.360.616, brukes, som innlemmes heri ifølge henvisning. Alternativt kan hvilken som helst egnet fremgangsmåte som fører til en metastabil krystallinsk konglomerasjon, brukes. Når fremgangsmåten omfatter krystallisasjon av en blanding, kan blandingen være eutektisk eller ikke-eutektisk.

Partiklene plasseres i kammeret eller en annen egnet beholder på hvilken som helst egnet måte, slik at de utsettes for løsemiddeldamp, men ikke nedsenkes i eller på annen måte kommer i berøring med flytende løsemiddel. Partiklene er stasjonære eller mobilisert i kammeret.

Tidsvarigheten som er nødvendig for å oppnå krystallisasjon ifølge foreliggende fremgangsmåte, vil variere avhengig av forskjellige fysikokjemiske egenskaper i samsvar med anerkjente prinsipper. F.eks. vil den optimale varighet av utsettelsen variere avhengig av formen og størrelsen av partikkelen, den kjemiske sammensetning av partikkelen, formen av den faste tilstand av partikkelen (dvs. amorf, metastabil krystallinsk), typen og konsentrasjonen av løsemiddel som brukes, samt temperaturen for behandlingen. Generelt anvendes et område fra flere sekunder til 48 timer, eller mer foretrukket 1-36 timer. En forutgående delvis krystallisasjon av partiklene virker ikke å modifisere disse tidsrammer. En optimering av utsettelsesvarigheten vil variere avhengig av løsemiddelsystemet som brukes, hvilken eller hvilke organiske forbindelser som skal krystalliseres, og andre variabler, og ligger innen kunnskapsområdet for fagmannen. Slik det skal vises i det følgende, vil en 24 timers behandlingsvarighet vanligvis være virksom.

En fordel med foreliggende oppfinnelse er at den kan anvendes på termolabile stoffer fordi man kan unngå høye temperaturer. Dermed er temperaturområdet som skal anvendes, bredt definert og avhengig av den bestemte forbindelse. Generelt er temperaturen for dampatmosfæren tilstrekkelig høy for å oppnå fordampning av løsemidlet, men lavere enn smeltepunktet for partiklene.

Løsemidlet eller løsemidlene som brukes i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, kan være hvilket som helst middel som klassifiseres som et løsemiddel for

den eller de aktuelle organiske forbindelser. Slik en fagmann vil forstå, vil valget av løsemiddel avhenge av forbindelsen(e) som skal stabiliseres. Eksempler på løsemidler er konvensjonelle flytende laboratorieløsemidler sås om vann, alkaner, alkener, alkoholer, ketoner, aldehyder, etere, estere, forskjellige syrer omfattende mineral-
5 syrer, karboksylsyrer og lignende, baser og blandinger derav. Noen bestemte eksempler på løsemidler er metanol, etanol, propanol, acetone, eddiksyre, saltsyre, tetrahydrofuran, eter og blandede etere, pentan, heksan, heptan, oktan, toluen, xylen og benzen. Vann er en spesielt nyttig komponent av en løsemiddel/væskeblanding ifølge foreliggende oppfinnelse, spesielt når den mest stabile polymorf av
10 et stoff er et hydrat. Generelt er løsemidler som er egnet for en konvensjonell væske-omkrystallisasjon av den aktuelle forbindelse, egnet som løsemiddel i foreliggende fremgangsmåte.

Forbindelsen(e) av de stabile partikler ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter hvilken som helst organisk forbindelse som har evnen til å foreligge i form av et krystallinsk fast stoff ved standardtemperatur og -trykk. En foretrukken utførelse av
15 foreliggende oppfinnelse er hvor partiklene utgjøres av én eller flere organiske forbindelser som kan formes til et stabilt krystallinsk fast stoff. Fortrinnsvis er det stabile krystallinske faste stoff et gitter av adskilte organiske molekyler, dvs. ikke-polymere.

20 Også foretrukne er organiske forbindelser som har noe farmakologisk eller terapeutisk aktivitet. Enda mer foretrukne er slike farmakologiske forbindelser som er tilbøyelige til å danne polymorfer. Foretrukne utførelser omfatter ytterligere partikler som omfatter et steroid eller en sterol, så som østrogen, 17 β -østradiol, testosteron, progesteron, kolesterol eller blandinger derav. Disse blandinger kan også omfatte
25 oksatomid/kolesterol, nifedipin/kolesterol, astemizol/kolesterol, som har ikke-steroidale komponenter. Stabile formede partikler av andre organiske forbindelser tilveiebringes også med foreliggende oppfinnelse, f.eks. Cisapride, Oxatomide.

På grunn av at fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse fører til en betydelig stabilisering av partikler av amorfe eller metastabile krystallinske organiske forbindelser, kan partiklene ifølge foreliggende oppfinnelse lagres i flytende suspensjon, så som et vandig medium, eller administreres direkte til en pasient. På grunn
30 av at foreliggende oppfinnelse tilveiebringer stabile former for eksisterende farmakologiske midler, vil det forstås av fagmannen at partiklene ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes i samsvar med konvensjonell praksis i analoge formuleringer,

f.eks. parenteral administrasjon av mikrosfærer, administrasjon av farmakologiske midler via implantater osv.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Alle publikasjoner og patentsøknader som nevnes heri, innlemmes heri ifølge henvisning i samme omfang som om hver enkelte publikasjon eller patentsøknad ville blitt uttrykkelig og individuelt angitt å innlemmes ifølge henvisning.

Hvis intet annet er nevnt, har alle tekniske og vitenskapelige begreper som anvendes i foreliggende beskrivelse, den samme betydning som er generelt forstått av en fagmann innen faget som foreliggende oppfinnelse tilhører. Selv om hvilke som helst fremgangsmåter og materialer som ligner eller er likeverdige med hva som beskrives heri, kan anvendes ved utøvelse eller testing av foreliggende oppfinnelse, beskrives de foretrukne fremgangsmåter og materialer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer stabile formede partikler av én eller flere allotrope molekyllære organiske forbindelser. Allotrope organiske forbindelser er slike som kan anta to eller flere forskjellige fysiske former (f.eks. anta forskjellige krystallinske former eller en amorf og en krystallinsk form). Slike allotrope arter benevnes også polymorfer eller polymorfe arter.

De lagringsstabile, formede partikler ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter valgfritt ytterligere farmasøytisk akseptable ekspienser, stabilisatorer og buffere som er generelt kjent blant fagmenn innen farmasi.

Disse stabile formede partikler har en fordelaktig kombinasjon av fysikokjemiske egenskaper. Først konfigureres partiklene i ønskede former på måter som kanskje ikke fører til den mest stabile krystallinske form av den organiske forbindelse som utgjør dem. Deretter underkastes partiklene en krystallisasjonsprosess i fast tilstand som fører til at den organiske forbindelse antar den mest stabile krystallinske struktur, og forenkler bevaringen av størrelsen og formen av den opprinnelige partikkel. Det dannede produkt er en spesielt konfigurert partikkel som består av én eller flere organiske forbindelser, som hver har en enhetlig krystallinsk karakter og en høy grad av lagringsstabilitet.

Kombinasjonen av enhetligheten og størrelsen og formen av partikkelen og enhetligheten og stabiliteten av den krystallinske struktur av den organiske forbindelse

som er dens bestanddel, tilveiebringer en spesiell forutsigbarhet og konsekvent biotilgjengelighet og forbundet biodynamikk.

Nærmere bestemt forhåndsforemstilles partiklene ifølge de ønskede spesifikasjoner, f.eks. mikrosfærer med en bestemt størrelse og form. Partiklene underkastes deretter en krystallisasjonsprosess i fast tilstand som stabiliserer forbindelsene av partiklene uten noe tap av den forhåndsforemstilte størrelse og form. De dannede partikler har en større enhetlighet med hensyn til størrelse og form, en mer enhetlig og forutsigbar oppløsningsprofil og en høyere lagringsstabilitet i forskjellige former, f.eks. i flytende suspensjon i f.eks. vandig medium eller en annen lagringsvæske, som et lyofilisert fast stoff, eller alene i form av et pulver eller et tørt fast stoff. Med lagringsstabil menes at partiklene har en forlenget holdbarhet uten noe tap av den ønskelige enhetlige størrelse og form av partiklene i og for seg. Dvs. hvis den ønskede partikkelform er en mikrosfære, vil partiklene beholde sin sfæriske form med konstant størrelse over tidsrom på over flere år.

Anvendt heri, viser begrepet lagringsstabil til bevaringen av den opprinnelige størrelse og form av partiklene, samt den farmakologiske aktivitet av det aktive stoff over et tidsrom på minst én måned.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte ved krystallisasjon av formede partikler av en metastabil forbindelse eller en blanding av forbindelser, uten noen oppløsning av partikkelen og et medfølgende tap av den ønskede form. Krystallisasjonsprosessen utføres ved å utsette partiklene for en regulert atmosfære som er mettet med dampen av ett eller flere løsemidler. Atmosfæren kan valgfritt modifiseres på andre måter, f.eks. trykket, temperaturen, inerte gasser osv. Fortrinnsvis er den regulerede atmosfære mettet med en løsemiddeldamp, men ikke så sterkt at det finner sted noen kondensasjon av løsemidlet.

Nærmere bestemt omfatter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse å utføre krystallisasjon av en amorf eller metastabil organisk forbindelse i en formet partikkel uten å endre målene (f.eks. størrelsen og formen) av partikkelen, omfattende å: (i) utsette den formede partikkel for en atmosfære som er mettet med dampen av en væske, hvor væsken er et løsemiddel for den organiske forbindelse, og (ii) isolere den formede partikkel, hvor den organiske forbindelse har en enhetlig krystallinsk struktur.

Uttrykt på en annen måte, omfatter fremgangsmåten å utføre en fastfasekrystallisasjon av en molekylær organisk forbindelse i en partikkel med bestemt størrelse og form, omfattende å: (i) utsette partikkelen for en atmosfære som er mettet med et løsemiddel for den organiske forbindelse; og (ii) isolere partikkelen, hvor den organiske forbindelse i den isolerte partikkel har en enhetlig krystallinsk struktur, og den isolerte partikkel har beholdt størrelsen og formen. Å beholde størrelsen og formen av partikkelen skal omfatte mindre variasjoner av målene av partikkelen, f.eks. ikke mer enn ca. 15% og fortrinnsvis ikke mer enn ca. 10%.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en måte å fremstille partikler med de ønskede mål, uten hensyn til den dannede allotrope form av den organiske forbindelse. Etter at partikkelen er blitt fremstilt i den ønskede form og størrelse, kan fastfasekrystallisasjonen utføres for å krystallisere den organiske forbindelse til en lagringsstabil fast tilstand med enhetlig krystallstruktur. Videre kan fastfasekrystallisasjonen ifølge foreliggende oppfinnelse utføres på partikler som utgjøres av flere enn én allotrop organisk forbindelse.

Fortrinnsvis er den formede partikkel en mikrosfære, og som et resultat av foreliggende fremgangsmåte, ordnes den eller de organiske forbindelser av mikrosfæren i én enkelt homogen krystallinsk form uten noen forverring av størrelsen eller formen av mikrosfæren.

For formålene med foreliggende oppfinnelse, viser begrepet "krystallisasjon" til en prosess ved hvilken man oppnår den mest stabile polymorf av et bestemt stoff. Omkrystallisasjon viser til en lignende prosess som krystallisasjon, unntatt at den organiske forbindelse av partikkelen istedenfor å være amorf, opprinnelig kun var delvis krystallinsk, med blandede krystallinske vaner eller krystallinsk, men med en mindre stabil krystallinsk form. Hvis intet annet er nevnt, omfatter begrepet krystallisasjon også omkrystallisasjon.

Begrepet "fastfasekrystallisasjon" viser til en krystallisasjonsprosess som utføres uten noen makroskopisk oppløsning av forbindelsen som krystalliseres. Anvendt heri, omfatter begrepet fastfasekrystallisasjon en krystallisasjonsprosess hvor en organisk forbindelse i en formet partikkel krystalliseres eller omkrystalliseres ved behandling med en løsemiddeldamp, uten tap eller endring av formen eller størrelsen av partikkelen. Fagmannen vil forstå at selv om en slik krystallisasjon vil utløse små intermolekylære endringer (f.eks. dannelselse eller omorganisering av krystall-

gitterstrukturen), vil de mikroskopiske og/eller makroskopiske dimensjoner av partikkelen ikke endres nevneverdig.

Begrepet "mettet" betyr, når det brukes i sammenheng med atmosfæren i hvilken krystallisasjonen utføres, at atmosfæren i kammeret eller beholderen som brukes
5 for å holde løsemiddeldampene, inneholder den maksimale mengde av løsemidlet i dampfase uten at det finner sted noen synlig kondensasjon på overflatene i kammeret. Kondensasjon omfatter ikke en mikroskopisk kondensasjon på partiklenes overflate som ikke påvirker deres form.

Begrepet "løsemiddel" viser til en væske ved standardtemperatur og -trykk, og én
10 som har evnen til å solubilisere en betydelig mengde av et bestemt fast stoff som skal oppløses. Det faste stoff som skal oppløses, vil være en bestemt organisk forbindelse. Faste stoffers oppløselighetsgrad varierer fra 0-100%. Jfr. f.eks. "Solubility Parameters of Organic Compounds", CRC Handbook of Chemistry and Physics, 62. utg., C-699, CRC Press; N. Irving Sax og Richard J. Lewis, Sr., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11. utg., 1079 (1987). For foreliggende oppfinnelses
15 formål vil en væske anses å være et løsemiddel for et bestemt fast stoff som skal oppløses, hvis det faste stoff er minst 10% løselig i væsken.

Begrepet "partikkel" vedrører en adskilt samling av et flertall molekyler av én eller flere organiske forbindelser. Anvendt heri, kan begrepet partikkel vise til en ordnet
20 samling (f.eks. krystallinsk) eller en uordnet samling (f.eks. amorf) av molekyler, eller hvilken som helst kombinasjon derav. Begrepet omfatter blant andre ting, mikroskopiske samt makroskopiske partikler, så som pulvere, mikrosfærer, pletter, implantater og lignende.

Fortrinnsvis fremstilles partikler av mikrosfærer. De foretrukne mikrosfærer ifølge
25 foreliggende oppfinnelse har en størrelse i området fra 1 μm til 1 mm, mer foretrukket 1-500 μm og mest foretrukket i området fra 1-100 μm , spesielt for bruk til mennesker. Når partiklene foreligger i pelletform, er slike partikler normalt, men ikke nødvendigvis, sylindriske med en lengde på 1000-5000 μm og en diameter fra 500-1000 μm . Disse partikler kan ha viktige anvendelser for veterinærmedisinsk
30 bruk, og injiseres ikke, men plasseres under huden.

Størrelsen og formen av partikkelen vil avhenge av den tenkte anvendelse og den eller de organiske forbindelser som utgjør bestanddelen(e) derav. F.eks. velges mikrosfærers størrelse av praktiske grunner, dvs. en størrelse som er egnet for

administrasjon ved bruk av en kanyle, eller for å sikre en ønsket oppløsningshastighet.

Begrepet "molekylær organisk forbindelse" viser til en organisk forbindelse som foreligger i form av stabile adskilte molekyler (dvs. ikke-polymer) og som når den kombineres med et flertall identiske molekyler, kan anta én eller flere ordnede krystallinske strukturer. Dermed skal begrepet molekylær organisk forbindelse skille fra polymere arter.

Begrepet "metastabil" betyr en pseudolikevektstilstand av et fast stoff hvor innholdet av fri energi er høyere enn hva som foreligger i likevektstilstanden. For våre formål har et "stabilt" stoff eller en stabil partikkel en krystallinsk struktur hvis form holder seg uendret i et standardmiljø, f.eks. i luft med forskjellig fuktighetsgrad, over et lengre tidsrom. Imidlertid bør det forstås at "stabil" ikke antyder noen uendelig stabilitet, men betyr tilstrekkelig stabilt til at partiklene holdes tilstrekkelig stabile for at deres krystallinske kjennetegn bevares under lagring og frem til deres anvendelse og bruk og i tillegg etter at de er blitt administrert til et individ, frem til deres fullstendige oppløsning.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også stabile mikrosfærer som erholdes ved bruk av foreliggende fremgangsmåte. Slike mikrosfærer inneholder fortrinnsvis en forbindelse som har farmasøytiske anvendelser. Mikrosfærene og pelletene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige i humanmedisinske samt dyremedisinske terapeutiske kurer.

F.eks. finnes det for tiden et behov for sammensetninger som oppnår en vedvarende frigivning av steroidvekstfremmere i matdyr, for å fremme veksten av slike dyr. Mengden av veksthormon som administreres til et dyr, vil avhenge av den bestemte dyrespesies, hormonet, behandlingens varighet, dyrets alder og mengden av vekstfremming som ønskes. Andre betraktninger som tas ved bruk av hormonsammensetninger ved behandling av dyr, beskrives i US-patent 5.643.595, som innlemmes heri ifølge henvisning. Partiklene ifølge foreliggende oppfinnelse kan spesielt konfigureres for en optimal levering ved injeksjon, ved å variere partikkelstørrelsen.

Slik det ble nevnt ovenfor, er mikrosfærene ifølge foreliggende oppfinnelse stabile i vandige væsker, og kan derfor injiseres parenteralt. Administrasjonsmåter omfatter, men er ikke begrenset til, intravenøs (IV), intraarteriell (IA), intramuskulær

(IM), intradermal, subkutan, intraartikulær, cerebrospinal, epidural, intraperitoneal osv. I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres ved oral rute, enten i form av en vandig suspensjon eller et lyofilisert produkt. Andre administrasjonsruter er også akseptable, omfattende topisk applikasjon til øyet, eller via inhalasjon i form av smådråper eller tåke.

Doseringsformen ifølge foreliggende oppfinnelse kan anta formen av et mikrosfære-
repulver i små flasker/ampuller, ferdige til å prepareres som suspensjoner, eller
kan anta formen av ferdig fremstilte suspensjoner, forpakket i injiserbare ampuller
eller direkte i sprøyter, ferdig til å administreres innen human- eller veterinærmedi-
sinen. Suspensjonsmediet kan være vann, en saltvannoppløsning, en olje, innehol-
dende buffere, surfaktanter, konserveringsstoffer som er vanlige brukt av farmako-
teknikere for fremstilling av injiserbare stoffer, eller hvilket som helst annet stoff
eller en kombinasjon som ikke truer den fysiske og kjemiske integritet av stoffene i
suspensjon, og som er egnet for organismen som skal motta det. Hvis det er øns-
kelig å unngå en plutselig økning av mengden av aktiv ingrediens i det interne me-
dium av den mottakende organisme rett etter administrasjonen, vil det i tilfellet av
suspensjoner som er ferdige til bruk, foretrekkes å bruke flytende vektorer i hvilke
de aktive ingredienser er praktisk talt uoppløselige. I tilfellet av aktive substanser
som er delvis løselige i den lunkne flytende vektor, men uoppløselige ved kald tem-
peratur, foretrekkes det av farmakologisk synspunkt å unngå dannelsen av presipi-
tater (benevnt "klumpe"-effekt) ved å fremstille formuleringer i form av et mikro-
sfærepulver adskilt fra en væskevektor, som ikke skal blandes sammen før injek-
sjonstidspunktet.

I veterinærmedisinske anvendelser, hvor varigheten og den ønskede virkning kan
være meget lange (f.eks. melkeperioden av et voksent hunndyr), kan diametre på
noen hundre μm brukes. Hvis det er ønskelig å begrense diameteren av injeksjons-
sprøytens nål for pasientens behag, bør diameteren av mikrosfærene begrenses til
300 μm og mer foretrukket 100 μm . For meget korte virkningsvarigheter (f.eks.
cirkadianer), kan imidlertid diameteren av en mikrosfære nedsettes til 5 μm .

For de fleste anvendelser innen humanmedisinen (virkningsvarigheten av den akti-
ve ingrediens er mellom en cirkadiansyklus og en menstruasjonssyklus), foretrek-
kes det å bruke mikrosfærer hvis diameter er mellom 5 og 100 μm , avhengig av
kombinasjonen av aktive substanser og bærerstoffer.

En separasjon av mikrosfærer på grunnlag av deres diameter kan utføres under fremstillingsprosessen ved bruk av kjente fremgangsmåter: f.eks. ved hjelp av virvelseparatorer, ved sikting ved bruk av luftsug, eller ved sikting i vandig medium. I praksis er der tilstrekkelig hvis over 70% av mikrosfærene har en diameter mellom
 5 70% og 130% av en angitt diameter. Om nødvendig, kan den ideelle oppløsningskurve, som bestemmes av den tenkte anvendelse, tilnærmes ved å blande batcher som har egnede forskjellige diametere. Videre kan partikler som ikke tilsvarer spesifikasjonene, resirkuleres.

Mekanismen med hvilken stoffer i fast tilstand krystalliserer i nærvær av damper
 10 som inneholder minst ett løsemiddel, er ikke blitt bestemt. Krystallisasjonsprosessen kan, hva løsemidlenes virkning angår, stemme overens med de tradisjonelle prinsipper som gjelder i mettede oppløsninger og i molekylær mobilitet. Det er mulig at det finner sted noe molekylær rotasjon eller overføringsbevegelse, hvilket virker å avhenge av den bestemte type løsemiddel som brukes, og av fordampnings-
 15 temperaturen. Hancock et al., "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems", J. Pharm. Sci., vol. 86, nr. 1, 1-12 (1997). Det er imidlertid klart at temperaturene ved hvilke krystallisasjon oppnås, ligger betydelig under glassovergangstemperaturen, og faktisk kun er i samsvar med temperaturen som er nødvendig for løsemidlets damptrykk.

20 Uten at vi ønsker å binde oss til noen bestemt teori, tror vi at dampmolekylene av løsemidlet eller løsemidlene kanskje danner mikrokondensasjoner og meget små anhopninger av løsemiddel på overflaten av partiklene som skal krystalliseres, og dermed tilveiebringer tilstrekkelig energi for at overflatemolekylene av de faste partikler kan danne organiserte strukturer (f.eks. krystallinske domener).

25 På samme måte vil vannmolekyler når de foreligger i dampen, bli tilgjengelige for dannelsen av hydrater når dette er nødvendig for stabile polymorfer.

Så snart den organisasjonelle og/eller vannabsorberende prosess starter på overflaten, er det mulig at krystallisasjonsprosessen gradvis sprer seg inn i partikkelens indre uten at det er nødvendig med noen berøring med eller oppløsning i løsemid-
 30 let.

Hvis dette er riktig, finnes det to fakta som virker å tyde på at disse mikrokondensasjoner eller molekylære agglomerasjoner er meget små. For det første, hvis det fant sted tilstrekkelig løsemiddelkondensasjon på overflaten av partikkelen, ville

løsemidlet i det minste delvis løse den opp og modifisere dens form. For å unngå noen delvis oppløsning, må mengden som avsettes av dampen, være meget liten.

For det andre kommer partiklene, på grunn av sin lille størrelse og store mengde, uunngåelig i berøring med hverandre mens de utsettes for løsemiddeldamp. Hvis
 5 det fant sted en overflateoppløsning av partiklene, slik det ville finne sted hvis de substansielle mengder av avsatt damp ikke var meget små, ville partiklene tendere til å klebe fast ved hverandre og danne klumper eller agglomerater. Under betingelsene som beskrives heri, finner dette ikke sted.

EKSEMPLER

10 De følgende eksempler illustrerer hvordan et stoff eller blandinger av stoffer omvandles fra metastabile til mer stabile krystallinske strukturer i henhold til fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1 MIKROSFÆRER AV 17 β -ØSTRADIOL

15 Dette og andre stoffer ble smeltet/sprøytet til små dråper og deretter koagulert til mikrosfærer for å suspenderes i et vannmedium for injiserbare stoffer med forleng-
 et frigivning.

Mikrosfærer av 17 β -østradiol som ble erholdt etter koagulering av deres sprøytete små dråper ved -50°C, oppviste en høy andel av amorft stoff.

20 En tilstrekkelig oppvarming av disse mikrosfærer gjorde det mulig for det amorfe stoff å krystallisere til en vannfri polymorf. Selv om de var fullstendig krystallisert, holdt seg disse mikrosfærer imidlertid stabile ved romtemperatur men ble ustabile når de ble plassert i vann, på grunn av det faktum at den stabile polymorf er et hemihydrat (Salole, The Physicochemical Properties of Estradiol, J. Pharm. Biomed. Anal., 1987: 5 (7), 635-648; Jeslev et al., Organic Phase Analysis, II. Two Unex-
 25 pected Cases of Pseudopolymorphism, Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed., 1981, 9, 123-130). I vandig oppløsning reverterte stoffet dermed spontant til denne mer stabile polymorf, og omstrukturente mens den gjorde dette, sin krystallinske plassering til former som skilte seg fra mikrosfæren.

30 Når disse mikrosfærer ble plassert i en beholder med et volum på ca. 7 liter og ble behandlet i 24 timer ved 20-25°C med dampen av 13,5 ml av en (50-50)-blanding

av etanol og vann som ble holdt i et porøst cellulosemateriale, krystalliserte de opprinnelig amorfe mikrosfærer direkte i nærvær av dampen til den stabile hemihydratpolymorf, og var deretter stabile når de ble plassert i vann.

5 For å bedømme stabiliteten av de krystalliserte 17 β -østradiol-mikrosfærer, ble mikrosfærene plassert i vandig oppløsning ved 40°C og observert ved optisk mikroskopi etter 274 dager. Dermed kan stabiliteten i vann av mikrosfærene som inneholder hemihydratformen, verifiseres ved bruk av optisk mikroskopi.

Rest-etanolinnholdet som forelå i mikrosfærene, var under 0,01%.

Eksempel 2 TESTOSTERONMIKROSFÆRER

10 Flere forfattere har rapportert at testosteron har flere polymorfer, hvorav to hydratformer er stabile i vann (Frokjaer et al., Application of Differential Scanning Calorimetry to the Determination of the Solubility of a Metastable Drug, Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed., 2, 1974, 50-59; Frokjaer et al., Dissolution Behavior Involving Simultaneous Phase Changes of Metastable Drugs, Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed., 2, 15 1974, 79-54; Thakkar et al., Micellar Solubilization of Testosterone III. Dissolution Behavior of Testosterone in Aqueous Solutions of Selected Surfactants, J. Pharm. Sci., vol. 58, nr. 1, 68-71).

Testosteronmikrosfærer oppviste umiddelbart etter at de var blitt fremstilt ved den samme sprøyte/koaguleringsmetode som ble beskrevet for 17 β -østradiol, et lignende høyt innhold av amorft stoff. Oppvarming av mikrosfærene ved 117°C i 23 timer 20 krystalliserte dem til en vannfri polymorf som lignet hva som forefinnes i det handelstilgjengelige råmateriale. Når disse mikrosfærer ble plassert i vann, konverterte imidlertid den vannfrie polymorf spontant til en hydrert struktur, en omdannelse som gjorde at mikrosfærene mistet sin form.

25 Når disse mikrosfærer derimot ble plassert i en beholder med ca. 7 liter volum og behandlet i 24 timer ved 20-25°C med dampen av 40 ml av en (80-20)-blanding av aceton og vann som ble holdt i et porøst cellulosemateriale, krystalliserte de opprinnelig amorfe mikrosfærer direkte i nærvær av dampen til de ovennevnte stabile hydratpolymorfer. Disse krystallinske partikler oppviste lagringsstabilitet når de ble 30 plassert i vann.

For å bedømme stabiliteten av testosteronmikrosfærene, ble mikrosfærene plassert i vandig oppløsning ved 40°C og visualisert etter 54 dager ved optisk mikroskopi. Til sammenligning ble ikke-krystalliserte testosteronmikrosfærer (kun smeltekoagulerert) også plassert i vandig oppløsning og visualisert etter 40 dager. Stabiliteten i vann av mikrosfærene som inneholdt hydratpolymorfene, sammenlignet med de ikke-krystalliserte mikrosfærer, var tydelig ved en sammenligning av de optiske mikroskopifotografier.

Restetanolinholdet som forelå i mikrosfærene, var under 0,01%.

Eksempel 3 PROGESTERONMIKROSFÆRER

Progesteronmikrosfærer oppviste umiddelbart etter at de var blitt fremstilt ved den samme sprøyte/koaguleringsmetode som ble beskrevet for de ovennevnte stoffer, noe krystallisasjon til polymorfer I og II. Ingen hydratpolymorfer er blitt rapportert for progesteron.

Når mikrosfærene imidlertid ble plassert i en beholder med ca. 7 liter volum og behandlet i 4 timer ved 20-25°C med dampen av 13,5 ml av en (50-50)-blanding av etanol og vann som ble holdt i et porøst cellulosemateriale, krystalliserte de opprinnelig amorfe mikrosfærer direkte i nærvær av dampen til den stabile polymorf I, og ble deretter stabile når de ble plassert i vann.

For å bedømme stabiliteten av de krystalliserte progesteronmikrosfærer, ble mikrosfærene plassert i vandig oppløsning ved 40°C og observert ved optisk mikroskopi etter 187 dager.

Det bør også bemerkes at i tilfellet av progesteron, fremkalte anvendelsen av løsemiddeldamp også en omdannelse av polymorf II, som forelå i blandingen av strukturer som man fant etter sprøytekoaguleringen, til polymorf I, ifølge observasjoner med DSC.

I tillegg ble i tilfellet av progesteron, behandlingen med løsemiddeldamp også fremgangsrikt oppnådd med et mobilt system. Mikrosfærene ble plassert i et 1,6 liters hermetisk krystallisasjonskammer som ble dreid med 5 rpm, og plassert i be-
røring med etanoldamp i 24 timer.

I begge eksperimenter var restetanolinholdet som forelå i mikrosfærene, under 0,01%.

Eksempel 4 ASTEMIZOLMIKROSFÆRER

5 For å demonstrere at fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse fremgangs-
rikt dannet stabile krystaller av også andre organiske forbindelser enn steroider og
steroler, ble astemizolmikrosfærer underkastet behandlingen med løsemiddeldamp.

10 Umiddelbart etter at de var blitt fremstilt ved den samme sprøyte/koagulerings-
metode som de ovennevnte stoffer, oppviste også astemizolmikrosfærene et høyt
innhold av amorft stoff. Når imidlertid 100 mg mikrosfærer ble plassert i en behol-
der med ca. 0,5 liter volum og behandlet i 24 timer ved 30°C med dampen av 0,5
ml etylacetat som ble holdt i et porøst cellulosemateriale, krystalliserte de opprin-
nelig amorfe mikrosfærer direkte i nærvær av dampen til en stabil polymorf. Lignende
resultater ble erholdt i et annet eksperiment hvor man benyttet aceton.

15 For å bedømme stabiliteten av astemizolmikrosfærene, ble mikrosfærene plassert i
vandig oppløsning ved 40°C og observert ved optisk mikroskopi etter 76 dager.

Eksempel 5 ASTEMIZOLPELLETER

20 I tilfellet av astemizolpelleter, oppviste pelletene umiddelbart etter koagulering av
det smeltede råmateriale ved -50°C, et høyt innhold av amorft materiale. Imidlertid
førte en behandling av 150 mg astemizolpelleter i en beholder med ca. 0,5 liter
volum i 24 timer ved 30°C med dampen av etylacetat som ble holdt i et porøst cel-
lulosemateriale, til krystallisasjon av pelletene uten noen modifikasjon av partikkel-
formen. Lignende resultater ble oppnådd i et annet eksperiment ved bruk av ace-
ton.

Eksempel 6 KOLESTEROLMIKROSFÆRER

25 Umiddelbart etter at de var blitt fremstilt ved den samme sprøyte/koagulerings-
metode som ble beskrevet for de ovennevnte stoffer, oppviste kolesterolmikrosfæ-
rer et innhold av amorft stoff. Ingen polymorfer er blitt beskrevet for kolesterol.

Når 100 mg av mikrosfærene ble plassert i en beholder med ca. 0,5 liter volum og
ble behandlet i 8 timer ved 30°C med dampen av 1 ml eddiksyre som ble holdt i et

porøst cellulosemateriale, krystalliserte de opprinnelig amorfe mikrosfærer fullstendig.

KRYSTALLISASJON AV BLANDINGER AV STOFFER

En blanding av forskjellige stoffer i smeltekoagulerte formede partikler av ingredienser kan bringe viktige fordeler. Blant disse er: modulering av oppløsningshastigheten, nedsettelse av smeltepunktet, fortynning av de aktive ingredienser, forbedring av den kjemiske stabilitet av hovedingrediensene osv. Dermed vil evnen til å krystallisere partikler som består av blandinger av stoffer, på meget viktig måte utvide anvendelsesområdet for smeltekoagulerte faste stoffer innen helsen og andre områder.

Mange blandinger av substanser kan smeltes og koaguleres. På grunn av de forskjellige fysiske egenskaper av hver komponent, tenderer imidlertid slike blandinger til å danne komplekse metastabile strukturer under koaguleringen, og med unntak av eutektiske blandinger, er det umulig å krystallisere dem, fordi én av substansene kan smelte før overgangstemperaturen er nådd.

På samme måte som ovenfor, er partikler som omfatter et flertall allotrope organiske forbindelser, likeledes egnet for fastfasekrystallisasjon ifølge foreliggende oppfinnelse. Krystallisasjonen er fullstendig, og de dannede partikler er stabile både i vann og tørre miljøer ved de vanlige temperaturer for lagring og bruk.

20 Eksempel 7 MIKROSFÆRER AV EN BLANDING AV 40% 17 β -ØSTRADIOL OG 60% KOLESTEROL

Mikrosfærene av denne blanding ble beholdt ved å smelte sammen komponentene, og slik som også var tilfellet for de rene substansene, sprøyte dem til små dråper og koagulere dem til mikrosfærer. De oppviste i utgangspunktet et høyt innhold av amorph stoff.

Når mikrosfærene ble plassert i en beholder med ca. 7 liter volum og behandlet i 24 timer ved 30°C med dampen av 8 ml etanol som ble holdt i et porøst cellulosemateriale, krystalliserte de opprinnelig amorfe mikrosfærer fullstendig i nærvær av dampen.

Mikrosfærene ble tørket ved 60°C under vakuum i 24 timer, og restetanolinholdet som forelå i mikrosfærene, var under 0,01%.

For å bedømme stabiliteten av mikrosfærene, ble ikke-krystalliserte (kun smeltekoagulerte) mikrosfærer og mikrosfærer ifølge foreliggende oppfinnelse hver for seg plassert i vandig oppløsning ved 40°C og observert ved optisk mikroskopi etter 82 dager. Ifølge observasjonene med optisk mikroskopi, holdt seg mikrosfærene som var blitt krystallisert ifølge foreliggende oppfinnelse, stabile over tid når de var plassert i vann, mens ikke-krystalliserte mikrosfærer ikke gjorde det.

STABILITET IN VIVO

I tilfellet av injiserte eller implanterte medisinske droger med langsom frigivning, er den fysiske integritet av partiklene etter deres administrasjon til pasienten vesentlig for å sikre den ønskede leveringshastighet og reproducerbarheten av virkningen. Dermed ble stabiliteten *in vivo* av mikrosfærene som ble beskrevet i det forrige eksempel, kontrollert i hannlige New Zealand-kaniner.

Optiske mikroskopifotografier som ble tatt 1, 4, 7 og 14 dager etter en intramuskulær injeksjon, viste at mikrosfærene holdes hele inntil de til slutt har løst seg opp. Til sammenligning ble mikrosfærer som ikke var blitt krystallisert, også injisert. Deres optiske mikroskopifotografier viste at disse mikrosfærer forandret seg til ikke-sfæriske former.

Eksempel 8 MIKROSFÆRER AV EN BLANDING AV 10% 17 β -ØSTRADIOL OG 90% KOLESTEROL

Slik som i det forrige eksempel, ble mikrosfærene av denne blanding dannet ved å smelte sammen komponentene, sprøyte dem til dråper og koagulere dem til mikrosfærer. I utgangspunktet oppviste de et høyt innhold av amorft stoff.

Når mikrosfærene ble plassert i en beholder med ca. 7,0 liter volum og behandlet i 24 timer ved 5°C med dampen av 8 ml etanol som ble holdt i et porøst cellulosemateriale, krystalliserte de opprinnelig amorfe mikrosfærer fullstendig i nærvær av dampen.

Mikrosfærene ble senere tørket ved 60°C i et vakuum i 24 timer, og restetanolinholdet som forelå i mikrosfærene, var under 0,01%.

For å bedømme stabiliteten av de krystalliserte mikrosfærer, ble disse plassert i vandig oppløsning ved 40°C og observert ved optisk mikroskopi etter 141 dager.

Eksempel 9 **MIKROSFÆRER AV EN BLANDING AV 95,2% PROGESTERON OG 4,8% 17 β -ØSTRADIOL**

- 5 Slik som i de tidligere eksempler, ble mikrosfærene av denne blanding dannet ved å smelte sammen komponentene, sprøyte dem til små dråper og koagulere dem til mikrosfærer. I utgangspunktet oppviste de et høyt innhold av amorf stoff.

- 10 Når mikrosfærene ble plassert i en beholder med ca. 7 liter volum og behandlet i 24 timer ved 20-25°C med dampen av 2 ml etanol som ble holdt i et porøst cellulose-materiale, krystalliserte de opprinnelig amorf mikrosfærer fullstendig i nærvær av dampen.

Mikrosfærene ble senere tørket ved 60°C i et vakuum i 24 timer, og restetanol-innholdet som forelå i mikrosfærene, var under 0,01%.

- 15 **Eksempel 10** **MIKROSFÆRER AV EN BLANDING AV 60% PROGESTERON OG 40% KOLESTEROL**

Slik som i de tidligere eksempler, ble mikrosfærene av denne blanding dannet ved å smelte sammen komponentene, sprøyte dem til små dråper og koagulere dem til mikrosfærer. De oppviste opprinnelig et høyt amorf innhold.

- 20 Når mikrosfærene ble plassert i en mottaker med ca. 7 liter volum og behandlet i 24 timer ved 30°C med dampen av 2 ml etanol som ble holdt i et porøst cellulose-materiale, krystalliserte de opprinnelig amorf mikrosfærer fullstendig i nærvær av dampen.

Mikrosfærene ble senere tørket ved 60°C i vakuum i 24 timer, og restetanol-innholdet som forelå i mikrosfærene, var under 0,01%.

- 25 Dermed er det tydelig at fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse finner en bred anvendelse ved dannelse av stabile, krystalliserte partikler, mikrosfærer og pelleter av diverse organiske forbindelser og blandinger som beholder sin form i vandig oppløsning. Dermed bør foreliggende oppfinnelse finne betydelig anvendelse ved fremstilling av farmasøytika og farmasøytiske sammensetninger, spesielt når

behandlingen krever en administrasjon av det farmasøytiske middel i en formulering med langsom frigivning.

Mens noen utførelser av foreliggende oppfinnelse er blitt vist eller beskrevet her, vil det være åpenbart for fagmannen at det kan gjøres forskjellige modifikasjoner av

5 krystallisasjonsprosessen innenfor rammen av de påfølgende patentkrav.

P a t e n t k r a v

1. En flerhet av lagringsstabile partikler av ensartet form, omfattende en flerhet av allotropiske og organiske forbindelser, hvori hver av de allotropiske organiske forbindelsene består av en ensartet krystallinsk karakter og en flerhet av krystallinske domener.
5
2. Partikler ifølge krav 1, hvori den ønskede krystallinske formen til minst én av de allotropiske organiske forbindelsene er et hydrat.
3. Partikler ifølge krav 1, hvori minst én av de allotropiske organiske forbindelsene er et steroid eller en sterol.
10
4. Partikler ifølge krav 3, hvori steroidet eller sterolen velges fra gruppen bestående av 17 β -estradiol, estrogen, testosteron, progesteron, kolesterol og blandinger derav.
5. Partikler ifølge krav 1, hvori den allotropiske organiske forbindelsen velges fra gruppen bestående av oksatomid, astemisol og cisaprid.
15
6. Partikler ifølge krav 1, hvori én eller flere av forbindelsene er et steroid eller en sterol, og én eller flere av forbindelsene velges fra gruppen bestående av oksatomid, astemisol og cisaprid.
7. Partikler ifølge krav 1, hvori én av de allotropiske organiske forbindelsene er kolesterol.
20
8. Partikler ifølge krav 1, hvori de allotropiske organiske forbindelsene til partiklene er nifedipin og kolesterol.
9. Partikler ifølge krav 1, hvori partiklene har form av en kule, sfæroid, stav eller kube.
10. Partikler ifølge krav 1, hvori partiklene er i form av en sylinder med lengde på 1000 til 5000 mikrometer og en diameter på 500 til 1000 mikrometer.
25

11. Fremgangsmåte for iverksetting av en fasttilstand krystallisering av en formet partikkel omfattende en flerhet av allotropiske organiske forbindelser, hvor fremgangsmåten omfatter å:
- 1) lage en blanding omfattende allotropiske organiske forbindelser som er i en blandet krystallinsk, amorf, eller kombinert krystallinsk og amorf form;
 - 2) lage blandingen til partikler av ensartet form;
 - 3) eksponere partiklene for en atmosfære mettet med et løsningsmiddel for hver av de allotropiske organiske forbindelsene for en tilstrekkelig tid for å iverksette fasttilstands-krystalliseringen av partiklene; og
 - 4) gjenvinne partiklene,
- hvor de allotropiske organiske forbindelsene i de gjenvunnede partiklene består av en flerhet av krystallinske domener av ensartet krystallinsk karakter, og de gjenvunnede partiklene har opprettholdt den ensartede formen.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori blandingen omfatter et steroid eller en sterol.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori blandingen omfatter en allotropisk organisk forbindelse valgt fra gruppen bestående av estradiol, estrogen, testosteron, progesteron, kolesterol og blandinger derav.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori blandingen omfatter kolesterol og én eller flere av oksatomid, nifedipin og astemisol.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori den ensartede formen er sfæroidal eller sfærisk.
16. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori partiklene er sfæriske og med en diameter på mellom 10 og 300 mikrometer.