(19) UA (11) 59 361 (13) C2

(51)МПК 7 A 61K 9/52, 9/16

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98115888, 06.05.1997

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2003

(30) Приоритет: 07.05.1996 US 60/041,551

(46) Дата публикации: 15.09.2003

(86) Заявка PCT:
PCT/EP97/02431, 19970506

(72) Изобретатель:
Риккей Майкл Е., US,
Ремстек Дж. Майкл, US,
Люис Данни Г., US,
Мезенс Жан Луи, BE

(73) Патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE,
ЭЛКЕРМЕС КОНТРОЛЛД ТЕРАПЬЮТИКС ИНК, US

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МИКРОЧАСТИЦ, МАТЕРИАЛ НА ИХ ОСНОВЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ЭТИМИ МИКРОЧАСТИЦАМИ

(57) Реферат:

Способ получения биосовместимых биодеградируемых микрочастиц включает в себя взаимодействие микрочастиц, состоящих из биосовместимого биодеградируемого полимерного матрикса, содержащего активный (фармацевтический или диагностический) агент и органический растворитель с системой водного растворителя. При этом содержание органического растворителя в частицах снижают до 2% по массе. Используемая система растворителя должна удовлетворять, по крайней мере, одному из следующих условий: а) взаимодействие с микрочастицами, по крайней мере на протяжении некоторого времени, должно происходить при температуре от 25 до 40 °С; б) в состав системы должна входить вода и смешивающийся с водой растворитель для указанного органического растворителя. После взаимодействия с указанной системой растворителя частицы отделяются от водного растворителя.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 59361 C2

UA 59361 C2

(19) UA (11) 59 361 (13) C2

(51) Int. Cl.[7] A 61K 9/52, 9/16

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 98115888, 06.05.1997

(24) Effective date for property rights: 15.09.2003

(30) Priority: 07.05.1996 US 60/041,551

(46) Publication date: 15.09.2003

(86) PCT application:
PCT/EP97/02431, 19970506

(72) Inventor:
Rickey Michael E., US,
Remsteck G. Michael, US,
Louis Danny G., US,
Mesence Jean Louis, BE

(73) Proprietor:
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE,
ELCERMES CONTROLLED THERAPEUTICS INC., US

(54) PROCESS FOR PREPARATION OF BIODEGRADABLE BIOCOMPATIBLE MICROPARTICLES, MATERIAL CONTACTING MICROPARTICLES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

The invention provides a process for the preparation of biodegradable biocompatible microparticles, said process comprising: contacting microparticles comprising a biodegradable biocompatible polymer matrix containing an active (e.g. pharmaceutical or diagnostic) agent and an organic solvent with an aqueous solvent system whereby the content of said organic solvent in said particles is reduced to 2 % or less of the weight of said panicles, said solvent system being such as to satisfy at least one of the conditions (a) that it is at an elevated temperature (e.g. from 25 to 40 °C) during at least part of the time that it is in contact with said particles, and (b) that it comprises water and water-miscible solvent for said organic solvent; and recovering said particles from said aqueous solvent system.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 9, 15.09.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 59361 C2

UA 59361 C2

(19) UA (11) 59 361 (13) C2

(51)МПК [7] A 61K 9/52, 9/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98115888, 06.05.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 07.05.1996 US 60/041,551

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/EP97/02431, 19970506

(72) Винахідник(и):
Ріккей Майкл Е. , US,
Ремстек Дж. Майкл , US,
Люїс Данні Г. , US,
Мезенс Жан Луї, BE

(73) Власник(и):
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE,
ЕЛКЕРМЕС КОНТРОЛЛД ТЕРАПЬЮТІКС ІНК., US

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МІКРОЧАСТИНОК, МІКРОЧАСТИНКИ, МАТЕРІАЛ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З НИМИ

(57) Реферат:

Спосіб одержання біосумісних біодеструктівних мікрочастинок, що включає: контактування мікрочастинок, які містять біосумісний біодеструктівний полімер-матрицю з активнодіючим (наприклад, фармацевтичним або діагностичним) компонентом та органічний розчинник вільний від галогенованих вуглеводнів, з системою розчинника на основі води, причому складову частину органічного розчинника в мікрочастинках знижують до 2% мас., а контактування відбувається або (а) з системою розчинника на основі води при температурі від близько 25 до близько 40°С принаймні протягом деякого часу, або (б) з системою розчинника, що містить воду та змішуваний з водою розчинник для органічного розчинника; та відділення мікрочастинок від системи розчинника на основі води.

UA 59361 C2

UA 59361 C2

Опис винаходу

Цей винахід стосується мікрочастинок, які мають поліпшену стабільність збереження, та способу одержання таких мікрочастинок. Більш детально, цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять мікрочастинки з регульованим вивільненням, що мають поліпшений термін зберігання, вищезгадані мікрочастинки містять активнодіючі компоненти, інкапсульвані в полімерній матриці, та способу формування таких мікрочастинок.

Сполуки можуть бути інкапсульовані у вигляді мікрочастинок (наприклад мікрочастинок, які мають середній розмір у діапазоні від нанометра до міліметра, особливо у діапазоні від 1 до 500мкм, спеціально від 25 до 180мкм) за допомогою різних загальновідомих способів. Особливо вигідно інкапсулювати біологічно активний або фармацевтичне активний компонент в біодеструктівний біосумісний матеріал (наприклад полімер), що забезпечує затримане або запізнене вивільнення ліків або іншого активнодіючого компонента. У цих способах інкапсулюючий матеріал, звичайно, є розчиненим, диспергованим або емульгованим, використовуючи загальновідомі способи змішування, у розчиннику, який містить інкапсулюючий матеріал. Потім розчинник вилучають з мікрочастинок, і таким чином одержують мікрочастинки, як продукт.

Дуже часто розчинники, які використовують у загальновідомих способах мікрокапсуляції, є галогенованими вуглеводнями, особливо хлороформ або хлористий метилен, які діють як розчинники як для активнодіючого компонента так і для інкапсулюючого полімеру. Присутність навіть малої кількості, але такої, яку можна виявити, залишків галогенованих вуглеводнів у кінцевому продукті, є небажаним з урахуванням їх загальної токсичності та можливої канцерогенної активності.

У міжнародній заявці W095/13799 розкрито спосіб виготовлення біодеструктівних біосумісних мікрочастинок, які містять біодеструктівну біосумісну полімерну сполучну речовину, та біологічно активнодіючий компонент, причому, для розчинення обох - і активнодіючого компонента і полімеру - використовують суміш, принаймні, двох фактично нетоксичних розчинників, вільних від галогенованих вуглеводнів. Цю суміш розчинників диспергують у водному розчині, що призводить до формування емульсії, яку потім додають до екстракційного водного середовища, яке включає переважно, принаймні, один із розчинників, які входять до суміші, за допомогою чого контролюють діапазон екстрагування кожного розчинника, після чого формують біодеструктівні біосумісні мікрочастинки, які містять біологічно активнодіючий компонент. Рисперидон (Risperidone), інкапсульований в мікрочастинку, виготовляють використовуючи розчинну систему, яка складається із бензилового спирту та етилацетату, що також описано у міжнародній заявці WO-95/13799.

Проте виявляється, що ці продукти, утворені мікрочастинки, розщеплюються під час збереження. З урахуванням цього існує необхідність визначення способів, за допомогою яких можна знизити швидкість розщеплення, збільшуючи за рахунок цього термін зберігання продукту та розширюючи його комерційну придатність.

Несподівано було виявлено, що швидкість розщеплення продукту можна знизити за рахунок зменшення рівня залишку розчинника, який бере участь у процесі. Вважають, що одну із можливих причин процесу розщеплення, можна спостерігати, принаймні, частково, при гідролізі полімерної матриці і, що на швидкість гідролізу безпосередньо впливає рівень у продукті залишку розчинника, який брав участь у процесі. За допомогою зменшення рівня залишку розчинника у мікрочастинках швидкість розщеплення продукту зменшують, підвищуючи за рахунок цього термін зберігання продукту.

Таким чином, відповідно до одного з аспектів винаходу, забезпечується спосіб виготовлення біодеструктівних біосумісних мікрочастинок, які містять біодеструктівну біосумісну полімер-матрицю з активнодіючим компонентом (наприклад, фармацевтичним або діагностичним) та органічний розчинник, вільний від галогенованих вуглеводнів, що включає:

або контактування мікрочастинок з системою розчинника на основі води при температурі від близько 25 до близько 40°С протягом принаймні деякого часу,

або контактування мікрочастинок з системою розчинника на основі води, що містить воду та змішуваний з водою розчинник для органічного розчинника,

причому вміст органічного розчинника у мікрочастинках знижують до менше 2% мас., та відділення мікрочастинок з системи розчинника на основі води.

У способі за цим винаходом, початковий вміст органічного розчинника у частинках складає звичайно більше ніж 3,5%, в загальному понад 4% від загальної маси частинок. Спосіб за цим винаходом переважно знижує цю складову частину до менш ніж 2%, краще до менш ніж 1,5%, а найкраще до менш ніж 1%. Органічний розчинник у частинках, що обговорюються, переважно містить гідрофобну групу, яка включає, принаймні, 5 атомів вуглецю, наприклад, арильна група така, як нафтил, або найчастіше фенільна група.

Органічний розчинник у частинках, взагалі присутній як результат процесу формування частинок, у якому частинки одержують із розчину полімеру-матриці в органічному розчиннику або у суміші розчинників, або у композиції розчинників, яка містить органічний розчинник. Краще, коли органічний розчинник є негалогенований розчинник, а найкраще, коли органічний розчинник є розчинник, який може принаймні частково змішуватися з водою, такий як, спирт (наприклад бензиловий спирт), лінійний або циклічний простий ефір, кетон або складний ефір (наприклад, етилацетат). Коли органічний розчинник є один із розчинників у такій суміші, краще коли суміш або композиція будь-якого іншого розчинника у цієї суміші або у композиції є негалогенованим розчинником, а найкраще, коли вона є розчинником, який може принаймні частково змішуватися з водою, таким як, спирт (наприклад, C_1-C_4 алканол, такий як етиловий спирт), лінійний або циклічний простий ефір, кетон або

UA 59361 C2

UA 59361 C2

складний ефір.

Коли у системі розчинника на основі води (тобто у рідині для промивання) використовують розчинник, який може змішуватися з водою, краще коли він є негалогенованим розчинником, а найкраще, коли він є розчинником, який може принаймні частково змішуватися з водою, таким як, спирт (наприклад, C_1-C_4 алканол, такий як етиловий спирт), лінійний або циклічний простий ефір, кетон або складний ефір.

Контактування з системою розчинника на основі води може виконуватися за один крок або складатися з більшої кількості кроків, наприклад, одиничний контакт або серія промивань, з необов'язково інакше складеною водною системою розчинника. Краще, коли загальний час контакту є проміжком часу від 10 хвилин до декількох годин, наприклад від 1 години до 48 годин.

Полімерний матеріал, який формує матрицю, повинен мати достатньо обмежену розчинність у системі розчинника на основі води, що використовується, для того, щоб частинки повністю не розчинялись в системі розчинника під час періоду контактування.

Найкращі частинки, які одержують у процесі винаходу, виготовляють за допомогою утворення двохфазної рідкої системи, у якій перша дисперсна рідка фаза присутня у другій рідкій фазі - дисперсійному середовищі. Перша рідка фаза включає полімер, який має матричну структуру, розчинений у першій системі органічного розчинника, у якій розчинено або диспергувано активнодіючий компонент. Перша система органічного розчинника містить органічний розчинник необов'язково разом, проте краще коли з одним або більшою кількістю співрозчинників, причому краще коли різні розчинники є спирти, прості ефіри, складні ефіри або кетони, та краще коли вони не включають ніяких галогенованих розчинників. Краще коли один з розчинників у першій системі розчинника має гідрофільну групу, наприклад арильну групу, таку як фенільна група; найкраще коли це бензиловий спирт. Краще коли у першій системі розчинника присутній другий розчинник з більш високим рівнем водорозчинності, наприклад, етилацетат. Краще коли друга рідка фаза містить один або більшу кількість розчинників, таких як вода, і також краще, щоб полімер був менш розчинним у другій системі розчинника ніж у першій системі розчинника, проте так, щоб розчинники першої системи розчинника були, принаймні, частково розчинними у другій системі розчинника, для того, щоб дозволити за допомогою дифузії розчинника із першої рідкої фази у другу рідку фазу сформувати частинки. Друга рідка фаза переважно може містити гідроколоїд або поверхово-активну речовину.

Спосіб за цим винаходом може бути виконаним з використанням попередньо сформованих частинок або, що найкраще, може додатково включати виробництво частинок, звичайно використовуючи рідку фазу, яка містить органічний розчинник як розчинник або співрозчинник, та полімер, який має матричну структуру, і активнодіючий компонент. Формування частинок може бути виконаним окрім того, наприклад, за допомогою сушіння розпиленням або, що найкраще, за допомогою формування емульсії, використовуючи другу рідку фазу, наприклад, водну фазу, яка є дисперсійним середовищем, разом з першою рідкою фазою, яка є дисперсною, тобто так як описувалось вище.

У подальшому аспекті, винахід забезпечує також матеріал у вигляді частинок, який містить мікрочастинки, що містять біодеструктівний біосумісний полімер-матрицю з активнодіючим компонентом та органічний розчинник, вміст якого у мікрочастинках складає менше ніж 2% мас. мікрочастинок.

У альтернативному аспекті, винахід забезпечує матеріал у вигляді частинок, який містить мікрочастинки, вироблені з біодеструктівної біосумісної полімер-матриці з активнодіючим компонентом, і які виготовляють способом у відповідності до цього винаходу.

У подальшому аспекті, винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить мікрочастинки за цим винаходом, разом принаймні з одним фармацевтично допустимим носієм або наповнювачем.

Винахід, розглянутий з точки зору подальшого аспекту, забезпечує використання частинок, виготовлених способом у відповідності до цього винаходу для виробництва медикаментів для застосування у способах діагнозу або терапії.

Винахід, розглянутий з точки зору ще одного аспекту, забезпечує спосіб лікування людини або тварини (наприклад, ссавця), який полягає у введенні їм композиції за цим винаходом.

Цей винахід забезпечує поліпшений спосіб виготовлення фармацевтичної композиції у формі мікрочастинки, що призначена для контрольованого вивільнення ефективної кількості ліків протягом тривалого часу, а також виявляє подовжений термін зберігання. Корисний термін зберігання може бути збільшеним до приблизно 2 років або більше для мікрочастинок, вироблених у відповідності до способу за цим винаходом. Винахід також стосується нових композицій, які безпосередньо містять, принаймні, один активнодіючий компонент, принаймні, одну біодеструктівну біосумісну інкапсулюючу полімер-матрицю та менше ніж приблизно 2% мас. залишкового розчинника, причому залишковий розчинник є залишоком від органічного розчинника, який використовували при виготовленні мікрочастинок.

У одній з кращих реалізацій, спосіб цього винаходу включає :

A) одержання першої фази, яка містить:

(1) біодеструктівне біосумісне інкапсулююче полімерне зв'язуюче (матрицю) та

(2) активнодіючий компонент з обмеженою водорозчинністю, який є розчиненим або диспергованим у органічному розчиннику;

B) одержання другої водної фази;

C) об'єднання першої фази та другої фази змішуванням для сформування емульсії, у якій перша фаза є дисперсною, а друга фаза є дисперсійним середовищем;

D) відділення дисперсної фази (мікрочастинок) від дисперсійного середовища (другої фази); та

E) промивання дисперсної фази (мікрочастинок):

UA 59361 C2

UA 59361 C2

(1) водою при температурі у діапазоні від близько 25°С до близько 40°С, або

(2) водним розчином, який містить воду та розчинник для залишку органічного розчинника в мікрочастинках, зменшуючи таким чином вміст органічного розчинника до менше ніж 2% мас. мікрочастинок.

У кращому аспекті вищеописаного способу, додатково виконували стадію гасіння між стадіями С) та D).

Водна друга фаза може бути водним розчином гідрофільного колоїду або поверхово-активного компонента. Водна друга фаза може бути водою.

У іншій кращій реалізації, спосіб за цим винаходом включає: виготовлення першої дисперсної фази (на яку тут посилаються також як на "масляну фазу" або "органічну фазу"), яка містить від приблизно 5 до приблизно 50% мас. твердих речовин, які від приблизно 5 до приблизно 95% мас. є розчином біодеструктівної біосумісної полімерної інкапсулюючої речовини, та змішування від приблизно 5 до приблизно 95% мас. основаної на полімерній сполуці з активнодіючим компонентом у композиції розчинника, композиція складається з першого та другого співрозчинників, які можуть взаємозмішуватися, кожен з яких має розчинність у воді від приблизно 0,1 до приблизно 25% мас. при температурі 20°С; формування емульсії, яка має 1мас.ч. першої фази у від 1 до 10мас.ч. середовища для створення емульсії, щоб за допомогою цього формувати мікрокрапельки композиції дисперсної першої фази у дисперсійному середовищі або "водній" другій фазі середовища за способом; додавання об'єднаних першої та другої фаз до водної екстракційної рідини для гасіння при співвідношенні від приблизно 0,1 до приблизно 20л водної рідини для гасіння на 1г полімеру та активнодіючого компонента, причому рідина для гасіння містить співрозчинник композиції, більш розчинний у воді при рівні розчинності від приблизно 20% до приблизно 70% від рівня насиченості співрозчинника, більш розчинного у воді, у рідині для гасіння при температурі, яка використовується; відокремлення мікрочастинок від рідини для гасіння; та промивання дисперсної першої фази водою при підвищеній температурі (тобто при температурі яка вища за кімнатну) або водним розчином, який містить воду та розчинник для залишкового розчинника з першої фази, скорочуючи таким чином рівень залишкового розчинника у мікрочастинках. Рівень залишкового розчинника у мікрочастинках переважно зменшують до приблизно 2% мас. мікрочастинок.

У іншій кращій реалізації, спосіб за цим винаходом включає:

А) одержання першої фази, яка містить

1) біодеструктівне біосумісне інкапсулююче полімерне зв'язуюче (матрицю), яке вибирають із поліглколевої кислоти, полі-d,1-молочної кислоти, полі-1-молочної кислоти і співполімерів цих кислот, та

2) активнодіючий компонент, який вибирають з рисперидону, 9-.гідроксирисперидону та їх фармацевтично допустимих солей, розчинених або диспергованих у композиції, що містить етилацетат та бензиловий спирт і є вільною від галогенованих вуглеводнів;

В) одержання другої водної фази, яка містить полівініловий спирт, розчинений у воді;

С) об'єднання першої фази з другою фазою у статичному змішувачі для формування емульсії, у якій перша фаза є дисперсною, а друга фаза - дисперсійним середовищем;

D) занурення одержаної емульсії у рідину для гасіння;

Е) відділення дисперсної фази у формі мікрочастинок; та

F) промивання мікрочастинок системою розчинника на основі води, який містить воду та етиловий спирт, зменшуючи таким чином вміст бензилового спирту до менше ніж 2% мас. мікрочастинок.

У іншій кращій реалізації, спосіб за цим винаходом включає:

А) одержання першої фази, яка містить активнодіючий компонент (наприклад, біологічно активнодіючий компонент), біодеструктивний біосумісний полімер (матрицю) та органічний розчинник;

В) одержання другої фази, з якою перша фаза фактично не змішується;

С) пропускання першої фази крізь статичний змішувач при першій швидкості потоку;

D) пропускання другої фази крізь статичний змішувач при другій швидкості потоку, так, щоб перша фаза та друга фаза протікали водночас крізь статичний змішувач, формуючи таким чином мікрочастинки, які містять активнодіючий компонент;

Е) відділення мікрочастинок; та

F) промивання мікрочастинок водою при підвищеній температурі або водним розчином, який містить воду та розчинник для залишку органічного розчинника у мікрочастинках, знижуючи таким чином вміст органічного розчинника до менше ніж 2% мас. мікрочастинок.

У подальших реалізаціях винаходу перша фаза може бути виготовленою за допомогою розчинення біологічно активнодіючого компонента у розчині полімеру, розчиненого у розчиннику, вільному від галогенованих вуглеводнів, та виготовлення дисперсії, яка містить активнодіючий компонент у полімерному розчині або виготовлення емульсії, яка містить активнодіючий компонент у полімерному розчині.

У іншому аспекті, цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять біодеструктівні біосумісні мікрочастинки, у фармацевтичне допустимому носії. Мікрочастинки містять полімерну інкапсулюючу речовину, яка має диспергований або розчинений у ній активнодіючий компонент та менше ніж 2% мас. залишкового розчинника, у яких залишковим розчинником є розчинник, що походить від розчинника, який використовували при виготовленні мікрочастинок.

У іншому аспекті, цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять біодеструктівні біосумісні мікрочастинки, розмір яких знаходиться у діапазоні від близько 25 до близько 180мкм, у фармацевтичне допустимому носії. Мікрочастинки містять співполімер поліглколевої кислоти та полі-d,1-молочної кислоти, у якому молярне співвідношення лактиду до гліколіду знаходиться у діапазоні від близько 85:15 до близько 50:50, та який має від близько 35 до близько 40% диспергованого або розчиненого у них активнодіючого компонента, який містить рисперидон або 9-гідроксирисперидон, та від близько 0,5 до

UA 59361 C2

близько 1,5% мас. бензилового спирту.

Перевага способу за цим винаходом полягає у тому, що він може використовуватися для одержання, крім того, біодеструктівної біосумісної системи, яка може вводитися пацієнту. Спосіб робить можливим змішувати мікрочастинки, які містять різні ліки, одержувати мікрочастинки, вільні від залишків галогенованих вуглеводнів, і програмувати вивільнення як потрібно, застосовуючи швидкі або повільні швидкості вивільнення ліків (тобто, це дає можливість досягти багатофазної схеми вивільнення). Окрім того, при використанні способу досягається поліпшення стабільності терміну зберігання за рахунок зменшення залишку розчинника у кінцевому продукті.

Перевага препаратів, виготовлених за способом цього винаходу, полягає у тому, що діапазон тривалості дії від 7 до більше ніж 200 днів, наприклад від 14 до 100 днів, можна одержати залежно від типу мікрочастинок, які вибирають. У кращих реалізаціях мікрочастинки можуть бути розроблені для того, щоб забезпечити лікування пацієнтів протягом періоду дії тривалістю від 14 до 60 днів, від 30 до 60 днів та від 60 до 100 днів. Тривалість періоду дії протягом 90 днів є найкращою. Тривалість дії можна контролювати за допомогою маніпуляції композицією полімеру, співвідношенням полімер:ліки, розміром мікрочастинок та концентрацією органічного розчинника, який залишається у мікрочастинках після обробки.

Іншою важливою перевагою частинок, виготовлених за способом цього винаходу, є те, що активнодіючий компонент фактично повністю доставляється пацієнту, тому що полімер, який застосовують у способі за цим винаходом, може біодеструктуватися, дозволяючи таким чином усьому захопленому активнодіючому компоненту потрапити до організму пацієнта.

Ще однією важливою перевагою мікрочастинок, виготовлених за способом цього винаходу, є те, що вміст залишкового розчинника (розчинників) у кінцевих мікрочастинках, може бути зниженим до деякої величини, за допомогою чого корисний термін зберігання виробу може бути збільшеним від 6 місяців для продукту, який зроблено без дії промивання за цим винаходом (тобто, контактування) до приблизно 2 або більше років для частинок, виготованих з дією промивання.

Подальша перевага способу за цим винаходом полягає у тому, що він може бути корисним в управлінні характеристиками вивільнення активнодіючого компонента у природних умовах або у зниженні вмісту розчинника, який може бути або небажаним, або можливо шкідливим.

Щоб гарантувати чіткість подальшого опису, його забезпечують такими визначеннями. "Мікрочастинки" або "мікросфери" означають тверді частинки, які включають активнодіючий компонент, диспергований або розчинений у біодеструктівному біосумісному полімері-матриці. "Обмежена розчинність у воді" означає розчинність у воді у діапазоні від близько 0,1 до 25% мас. при температурі 20°С. "Галогеновані вуглеводні" означають галогеновані органічні розчинники, наприклад C_1-C_4 галогеновані алкани, наприклад хлористий метилен, хлороформ, хлористий метил, тетрахлористий вуглець, дихлористий етилен, хлористий етилен, 2,2,2-трихлоретан та інші, їм подібні. Термін "біодеструктівний" означає матеріал, який повинен повністю розщеплюватися за участю мікроорганізмів на продукти, якими легко можна розпоряджатися у організмі, і який не повинен шкідливо накопичуватися у організмі. Продукти біодесрукції повинні також бути біосумісними з організмом. Термін "біосумісний" матеріал означає, що матеріал, про який іде мова, не є токсичним у людському організмі, є фармацевтичне допустимим, не є канцерогенним та взагалі не є причиною запалення у тканинах тіла людини. Термін "% мас. означає частини маси щодо загальної маси мікрочастинки. Наприклад, 10% мас. активнодіючого компонента має означати 10% компонента за масою та 90% полімеру за масою. Якщо тут не визначено інакше, відсотки, на які посилаються тут, є відсотками за масою, якщо із контексту не слідує чогось іншого.

У способі за цим винаходом, розчинник, переважно вільний від галогенованих вуглеводнів, може використовуватися для виробництва біодеструктівних біосумісних мікрочастинок, які містять принаймні один активнодіючий компонент. Найкращим розчинником є композиція розчинників, яка включає принаймні два розчинники. Перший компонент розчинника у композиції розчинників переважно не є достатнім розчинником для активнодіючого компонента, проте є добрим розчинником для біодеструктівного біосумісного полімеру. Другий компонент розчинника у композиції розчинників переважно є добрим розчинником для активнодіючого компонента. Активнодіючий компонент розчиняють або диспергують у розчиннику. Полімер-матрицю додають до середовища, яке містить активнодіючий компонент, у кількості щодо активнодіючого компонента, яка забезпечує продукт, що має бажане завантаження активнодіючого компонента.

Необов'язково усі інгредієнти продукту мікрочастинок можуть бути змішаними разом у середовищі, яке утворює композиція розчинників.

Переважно система розчинника є композицією принаймні з двох розчинників. Розчинниками у композиції розчинників є переважно:

(1) ті, що можуть взаємозмішуватись один з одним;

(2) спроможні після змішування забезпечувати розчинення або диспергування активнодіючого компонента;

(3) спроможні після змішування забезпечувати розчинення полімер-матриці;

(4) хімічно інертні до активнодіючого компонента;

(5) біосумісні;

(6) фактично не спроможні змішуватися з будь-якою рідиною для гасіння, тобто, ті що мають розчинність від приблизно 0,1 до 25% мас.; та

(7) розчинники, інші ніж галогеновані вуглеводні.

Ідеальна композиція розчинників для інкапсулювання активнодіючого компонента повинна мати взагалі високу розчинність для полімерного інкапсулюючого компонента принаймні близько 5% мас., а краще принаймні

UA 59361 C2

UA 59361 C2

20% мас. при температурі 20°С. Верхня межа розчинності не є критичною, проте, якщо понад приблизно 50% мас. розчину є інкапсулюючим полімером то розчин може стати дуже в'язким для того, щоб бути ефективним та зручним для застосування. Це, без сумніву, залежить від природи інкапсулюючого полімеру та його молекулярної маси.

Система розчинника, не зважаючи на те, що вона фактично може змішуватися із дисперсійним середовищем процесу та будь-якою рідиною для гасіння, які, як правило, є водними або виготовляються на основі води, переважно має обмежену розчинність у них. Якщо розчинна система буде безкінечно розчинною у середовищі процесу, то мікрочастинки будуть неспроможні сформуватися протягом емульсійної фази; проте, якщо розчинність розчинної системи у екстрагуючому середовищі для гасіння буде дуже низькою, потрібні будуть більші кількості середовища для гасіння. Взагалі, розчинність розчинника від близько 0,1 до близько 25% у середовищі для обробляння і будь-якому середовищі для гасіння є допустимою для використання тут. Це часто буде дуже вигідним для середовища для гасіння, якщо використовують розчинник, який містить від близько 70 до близько 20% мас. від точки насичення першого розчинника, тобто розчинник більшої розчинності у середовищі для гасіння, що дає можливість контролювати втрати першого розчинника з мікрочастинок усередині середовища для гасіння.

Додаткові міркування з точки зору вибору компонента композиції розчинників за цим винаходом включають точку кипіння (тобто легкість, з якою розчинники можуть випаровуватися, якщо це бажано для одержання кінцевого продукту) та специфічну густину (тенденція дисперсної або масляної фази, щоб плавати під час фази утворення емульсії та під час фази гасіння). Нарешті, система розчинника повинна мати низьку токсичність.

Взагалі, композиція розчинників із двох компонентів буде містити від близько 25 до близько 75% мас. першого розчинника та, відповідно, від близько 75 до близько 25% мас. другого розчинника.

Експерименти, у яких використовували лише бензиловий спирт як розчинник, закінчувалися контролем розміру мікрочастинок, як визначено при огляді резервуара для гасіння за допомогою оптичної мікроскопії. Проте, після висушування визначили, що кінцевий продукт має дуже низьку якість. Дуже часто одержання ускладнювалося в'язкістю продукту. Також залишки розчинника мали тенденцію бути підвищеними. Використання системи розчинника, яка складалася із етилацетату та бензилового спирту, для дисперсної або масляної фази, поліпшило якість мікрочастинки та її вихідні характеристики.

Композиція розчинників цього винаходу є переважно композицією принаймні двох з вказаних компонентів: складного ефіру, спирту та кетону. Кращі складні ефіри мають структуру R^1COOR^2, у якій R^1 та R^2 незалежно вибирають із групи, яка містить складові алкілу з від 1 до 4 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил та їх ізомери. Найкращим складним ефіром для використання як одного з компонентів композиції розчинників, який застосовують на практиці за цим винаходом, є етилацетат.

Кращими спиртами є ті, що мають структуру R^3CH_2OH, у якій R^3 вибирають із групи, яка вміщує водень, алкіл з від 1 до 4 атомами вуглецю та арил з від 6 до 10 атомами вуглецю. Найкраще, коли R^3 є арилом. Найкращим спиртом для використання як одного з компонентів композиції розчинників, який застосовують на практиці за цим винаходом, є бензиловий спирт.

Кращими кетонами є ті, що мають структуру R^4COR^5, у якій R^4 вибирають із групи: алкіл з 1 до 4 атомами вуглецю, наприклад метил, етил, пропіл, бутил та їх ізомери, а R^5 вибирають із групи: алкіл з 2 до 4 атомами вуглецю, наприклад етил, пропіл, бутил та їх ізомери. Найкращим кетоном для використання як одного з компонентів композиції розчинників, який застосовують на практиці за цим винаходом, є метиловий кетон етилу.

Полімер-матриця мікрочастинок, виготовлених за способом цього винаходу, є біодеструктивним біосумісним матеріалом. Матеріал матриці повинен бути таким біодеструктівним, у тому розумінні, що він повинен повністю розщеплюватися за участю мікроорганізмів на продукти, якими легко можна розпоряджатися у організмі, і який не повинен шкідливо накопичуватися у організмі. Продукти біодеструкції повинні також бути біосумісними з організмом, як і будь-який органічний розчинник, що може залишитися у мікрочастинках.

Кращими прикладами полімерних матричних матеріалів є полігліколева кислота, полі-гіД-молочна кислота, полі-1-молочна кислота, співполімери вказаних кислот та подібні їм сполуки. Різні комерційно доступні полілактидсівгліколідні матеріали (PLGA) можуть застосовуватися у способі за цим винаходом. Наприклад, полі-d,1-лактидсівгліколева кислота є комерційно доступною від Medisorb Technologies International L.P., наприклад, 50:50 полі-d,1-лактидсівгліколева кислота відома як MEDISORB® 50:50 DL. Цей продукт являє собою композицію, яка має молярний відсоток 50% лактиду та 50% гліколіду. Іншими придатними комерційно доступними продуктами є MEDISORB 65:35 DL, 75:25 DL, 85:15 DL та полі^Д-молочна кислота (d,l-PLA). Полілактидсівгліколіди є також комерційно доступними від Boehringer Ingelheim, наприклад PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 75:25 (Resomer® RG 752) та d,l-PLA (Resomer® RG 206) та від Birmingham Polymers. Ці співполімери також доступні у широкому діапазоні молекулярних мас та співвідношень молочної кислоти до гліколевої кислоти.

Найкращим полімером для використання на практиці за цим винаходом є співполімер полі-d,1-лактидсівгліколід. Кращим він є тому, що молярне співвідношення лактиду до гліколіду у такому співполімері знаходиться у діапазоні від близько 85:15 до близько 35:65, краще від близько 75:25 до близько 50:50, наприклад 85:15, 75:25, 65:35 або 50:50.

Стає зрозумілим, що проблемою, на вирішення якої направлено спосіб за цим винаходом, є небажано короткий термін зберігання, викликаний впливом активнодіючого компонента на полімер-матрицю, у якому розчинник або, принаймні, один з розчинників композиції розчинників, який використовується для утворення мікрочастинок, у достатній концентрації у кінцевому продукті посилює розщеплюючу взаємодію між

UA 59361 C2

UA 59361 C2

активнодіючим компонентом та полімером. Ця проблема може бути поміченою, наприклад, для активнодіючого компонента, який має основну складову, таку як рисперидон (risperidone), та полімеру з матричною структурою, що має групу або зв'язок, який є чутливим до гідролізу із каталізом за допомогою основи. Досвідчений у цій галузі фахівець легко зрозуміє однак, що концепція цього винаходу є більш широкою ніж описана проблема із терміном зберігання, та є переважно спрямованою на більш загальний розчин для відмивання продуктів, які мають специфічні в'язкі залишки розчинника, миючою рідиною, яка містить воду та розчинник, який може змішуватися з водою, для в'язкого розчинника (розчинників) у продукті.

Молекулярна маса полімерного матеріалу з матричною структурою має деяку важливість. Молекулярна маса повинна бути досить високою для того, щоб дозволити формування задовільних полімерних покриттів, тобто полімер повинен бути добрим формувальником плівки. Звичайно, задовільна молекулярна маса знаходиться у діапазоні від 5.000 до 500.000 дальтон, краще від 50.000 до 400.000, найкраще від 100.000 до 300.000, особливо від 100.000 до 200.000 та надзвичайно добре близько 150.000 дальтон. Проте, з урахуванням того, що властивості плівки також частково залежать від специфічного полімерного матеріалу з матричною структурою, дуже важко визначити діапазон молекулярної маси, який відповідає усім полімерам. Молекулярна маса також важлива з точки зору впливу на ступінь біодеструкції полімеру.

Для дифузійного механізму вивільнення ліків, полімер повинен залишитися непошкодженим до того часу, аж поки усі ліки не вивільняться з мікрочастинки, і лише потім може розщеплюватися. Лікарський засіб може також вивільнятися із мікрочастинки у той час, як біодеструктує полімерний інертний наповнювач. Відповідним вибором полімерних матеріалів можна одержати такий склад мікрочастинок, у якому одержані у результаті мікрочастинки демонструють властивості обох - як дифузійного вивільнення так і вивільнення з біодеструкцією. Це є корисним при наведенні багатофазних зразків вивільнення.

Досвідченому фахівцю у цій галузі зрозуміло, що вилучення залишків розчинника за допомогою дії промивання за цим винаходом може мати вплив на ступінь вивільнення лікарського засобу, який, залежно від обставин, може бути або шкідливим, або корисним. Наприклад, там де залишковий розчинник діє як пом'якшувач для полімер-матриці, температура склування може бути значно зменшена, прискорюючи, можливо, таким чином швидкість вивільнення активнодіючого компонента. Якщо у цій ситуації більша швидкість вивільнення бажана, то результат буде вигідним. Проте, якщо швидкість вивільнення стає досить високою, що буде негативно впливати на бажану дію активнодіючого компонента на пацієнта, тоді необхідно впливати на склад, щоб одержати засоби для пом'якшення з прискореною швидкістю вивільнення. Такі модифікації способу, коли вони потрібні, знаходяться у межах можливості досвідчених фахівців у цій галузі і можуть здійснюватися ними без проведення зайвих експериментів.

Склад, одержаний за способом цього винаходу, містить активнодіючий компонент, диспергований у полімер-матриці мікрочастинки. Кількість такого засобу, що є у мікрочастинках, звичайно знаходиться у діапазоні від близько 1% мас. до близько 90% мас., краще від 30 до 50% мас., найкраще від 35 до 40% мас. Термін "% мас." означає масу активнодіючого компонента як відсоток від загальної маси мікрочастинок. Наприклад, 10% мас. засобу можуть означати 10 частин засобу та 90 частин полімеру за масою.

У виконанні способу за цим винаходом, який включає формування мікрочастинки, інкапсулюючий полімер повинен повністю на 100% розчинитися у розчиннику або композиції .розчинників у той час як розчин перетворюється у емульсію. Активнодіючий компонент може бути диспергованим або розчиненим у розчиннику або композиції розчинників у той час, коли його додають до дисперсійного середовища для обробляння. Вміст твердої речовини матеріалу, як правило (активнодіючий компонент плюс інкапсулюючий полімер), у композиції розчинників у той час, як починається утворення емульсії, повинен бути принаймні 5% мас., а краще принаймні 20% мас. Зменшення розчинника у дисперсній або масляній фазі забезпечує якіснішу мікрочастинку та потребує меншої кількості екстракційного середовища.

Кращими інкапсульваними активнодіючими компонентами за способом цього винаходу є такі, що містять принаймні одну основну складову, наприклад третинну аміногрупу. Найкращими інкапсульваними активнодіючими компонентами за способом цього винаходу є 1, 2-бензазоли; краще 3-піперидинілзаміщені 1,2-бензізоксазолами та 1,2-бензізотіазолами. Найкращими активнодіючими компонентами цього класу для введення способом за цим винаходом є 3-[2-[4-(6-фторо-1,2-бензізоксазол-3-іл)-1-піперидиніл]етил]-6,7,8,9-тетрагідро-2-метил-4Н-піридо[1,2-а]пірими дин-4-он ("рисперидон") та 3-[2-[4-(6-фторо-1,2-бензізоксазол-3-іл)-1 -піперидиніл]етил]-6,7,8,9-тетрагідро-9-гідрокси-2-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он ("9-гідроксирисперидон") та їх фармацевтичне допустимі солі. Рисперидон (термін, який застосовується тут, призначений для того, щоб включити фармацевтичне допустимі солі) є найкращим.

Інші біологічно активнодіючі компоненти, які можуть бути інкапсульовані за способом цього винаходу, включають шлунково-кишкові терапевтичні засоби, такі як гідроксид алюмінію, вуглекислий кальцій, вуглекислий магній, вуглекислий натрій та подібні до них; нестероїдальні протизаплідні засоби; парасимпатоміметичні засоби; психотерапевтичні засоби, такі як галоперидол, бромперидол, флуфеназин, сульпірид, карпіпрамін, клокапрамін, мосапрамін, оланзепін та сертіндол; головні транквілізатори, такі як хлорпромазин HCl, клозапін, месоридазин, метіапін, резерпін, тіоридазин та подібні до них; незначні транквілізатори, такі як хлордіазепоксид, діазепам, 2-метил-2-пропил-1,3-пропандиол-дикарбамата, темазепам та подібні до них; рінологічні протинабрякове; заспокійливо-снодійні засоби, такі як кодеїн, фенобарбітал, пентобарбітал натрію, секобарбітал натрію та подібні до них; стероїди, такі як тестостерон та пропіонат тестостерону; сульфонаміди; симпатоміметичні засоби; вакцини; вітаміни та поживні речовини, такі як основні амінокислоти, основні жири та подібні до них; антималярійні засоби, такі як 4-амінохіноліни, 8-амінохіноліни, піриметаміни та подібні до

UA 59361 C2
UA 59361 C2

них; засоби проти мігрені, такі як мазиндол, фентермін, сумматриптан та подібні до них; засоби проти хвороби Паркінсона, такі як L-dopa ; спазмолітичні засоби, такі як атропін, бромистий метскополамін та подібні до них; спазмолітичні засоби та антихолінергічні засоби, такі як засоби для терапії жовчі, засоби, які стимулюють травлення, ферменти та подібні до них; засоби проти кашлю, такі як декстромезорпан, носкапін та подібні до них; бронхолітичні засоби; серцево-судинні засоби, такі як антигіпертензивні сполуки, алкалоїди Раувольфія (Rauwolfm), коронарні судинно-розширюючі засоби, нітрогліцерин, органічні нітрати, пентаеритритотеранітрат (pentaerythritotetranitrate) та подібні до них; електролітичні замінники, такі як хлористий кальцій; алкалоїди ріжки (ergotalkaloids), такі як ерготамін з кофеїном та без нього, гідровані алкалоїди ріжки, метансульфат дигідроергокристіну (dihydroergocristine methanesulfate), метансульфат дигідрокорніну (dihydroergocornine methanesulfonate), метансульфат дигідроіптину (dihydroergokroyptine methanesulfate) та їх комбінації; алкалоїди, такі як сульфатний атропин, Беладонна, бромистоводневий скополамін (hyoscine) та подібні до них; аналгезуючі засоби; наркотики, такі як кодеїн, дигідрокодеїнон (dihydrocodienone), меперидин, морфій та подібні до них; ненаркотичні засоби, такі як саліцилати, аспірин, параоксиацетанілід (acetaminophen), d-пропоксифен (d-propoxyphen) та подібні до них; антибіотики, такі як цефалоспорини, хлоранфенікал, гентаміцин, Канаміцин А, Канаміцин В, пеніциліни, ампіцилін, стрептоміцин А, антиміцин А, хлоропамтеніол, метромідазол, окситетрацикліновий пеніцилін G, тетрацикліни, та подібні до них; антиканцерогенні засоби; протисудомні засоби, такі як мефенітоїн, фенобарбітал, триметадіон; протиблювотні засоби, такі як тіетилперазин; антигістаміни, такі як хлорофіназин, дименгідринат, перфеназин, трипеленамін та подібні до них; протизапалювальні засоби, такі як гормональні засоби, гідрокортизон, преднізолон, преднізон, негормональні засоби, аллопуринол, аспірин, індометацин, фенілбутазон та подібні до них; простогландини; цитотоксичні ліки, такі як тіотепа, хлорамбуцил, циклофосфамід, мелфалан, азотна гірчиця, метотрексат та подібні до них; антигени таких мікроорганізмів, як Neisseria gonorrhea, Mycobacterium tuberculosis, віруси герпеса (humonis, тица 1 та 2), Candida albicans, Candida tropicalis, Tricbomonas vaginalis, Haemophilus vaginalis, Streptococcus ecoli Групи В, Microplasma hominis, Hemophilus ducreyi, Granuloma inguinale, Lymphopathia venereum, Trepone mapallidum, Brucella abortus, Brucella melitensis, Brucella sitis, Brucella canis, Campylobacter fetus, Campylobacter fetus intestinalis, Leptospira pomona, Listeria monocytogenes, Brucella ovis, кінський вірус герпеса

1, Equine arteritis virus, IBR-IBP virus, BVD-MB virus, Chlamydia psittaci, Trichomonas foetus, Toxoplasma gondii, Escherichia coll, Actinobacillus equuli, Salmonella abortus ovis. Salmonella abortus equi, Pseudomonas aeruginosa, Corynebacterium equi, Corynebacterium pyogenes, Actinobaccilus seminis, Mycopiasma bovigenitalium, Aspergillus fumigatus, Absidia ramosa, Trypanosoma equiperdum, Babesia caballi, Clostridium tetani, та подібні до них; антитіла, які протидіють зазначеним мікроорганізмам; та ферменти, такі як рибонуклеаза, нейромідиназа, трипсин, фосфорилаза глікогену, дегідраза молочної кислоти сперматозоїда, хіалуронідаза сперматозоїда, аденозинтрифосфатаза, лужна фосфатаза, естераза лужної фосфатази, амінопептидаза, трипсин, хімотрипсїн, амілаза, мурамідаза, акросомальна протеїназа, діестераза, дегідраза глутамінової кислоти, дегідраза бурштинової кислоти, бета-глікофосфатаза, ліпаза, АТФ-аза альфа-пептат-гамма-глутамілотранспептидаза, стирол-3-бета-ол-дегідрогеназа та DPN-діапрораза.

Інші активнодіючі компоненти включають естрогени, такі як діетиловий стілбестрол, 17-бета-естрадіол, естрон, етиніловий естрадіол, местранол, та подібні до них; прогестини, такі як норетиндрон, норгестрил, діацетат етинодіолу, лінестренол, ацетат медроксипрогестерону, диместістерон, ацетат мегестрола, ацетат хлормадинона, норгестримат, норетістерон, етістерон, меленгестрол, норетинодрел та подібні до них; та сполуки, які руйнують сперматозоїди, такі як нонілфеноксиполіоксіетиленгліколь, хлористий бензетоніум, хлорин данол та подібні до них.

Крім того, інші макромолекулярні біологічно активні засоби, які можуть бути вибраними для об'єднання, включають, проте не обмежуються тільки ними, фактори згортання крові, кровотворні фактори, цитокінез, інтерлейкіни, фактори, які стимулюють утворення колоній, фактори зростання та аналоги і фрагменти їх.

Мікрочастинки можуть бути змішаними за розміром або за типом так, щоб забезпечити доставку активнодіючого компонента до пацієнта або багатофазним способом, або способом, який забезпечує різні активнодіючі компоненти пацієнту у різні моменти часу, або суміші активнодіючих компонентів водночас. Наприклад, вторинні антибіотики, вакцини, або будь-який бажаний активнодіючий компонент або у формі мікрочастинки, або у звичайній, некапсульній формі, можуть змішуватися з первинним активнодіючим компонентом та надаватися пацієнту.

Суміш інгредієнтів у дисперсній або масляній фазі системи розчинника перетворюється на емульсію у дисперсійному середовищі для обробляння; дисперсійне середовище є таким, що дисперсія мікрочастинок, які містять зазначені компоненти, формується у дисперсійному середовищі.

Хоч це не є абсолютно необхідним, краще, коли дисперсійне середовище для обробляння насичують, принаймні, одним з тих розчинників, що формують дисперсну або масляну фазу системи розчинника. Це забезпечує стабільну емульсію, попереджаючи переміщення розчинника з мікрочастинок до стадії гасіння. Вакуум також може застосовуватися як наведено у патенті U.S. Patent No 4,389,330, де етилацетат та бензиловий спирт є компонентами системи розчинника, водна фаза або дисперсійне середовище емульсії переважно містить від 1 до 8% мас. етилацетату та від 1 до 4% мас. бензилового спирту.

Звичайно, поверхнево-активну речовину або гідрофільний колоїд додають до дисперсійного середовища для обробляння для того, щоб попередити утворення мікрокрапельок розчинника від агломерування та мати можливість контролювати розмір мікрокрапельок розчинника в емульсії. Приклади сполук, які можуть використовуватися як поверхнево-активні речовини або гідрофільні колоїди включають, проте не обмежуються

UA 59361 C2
UA 59361 C2

тільки ними, полівініловий спирт, карбоксиметилцелюлозу, желатин, полівінілпірролідон, Tween® 80, Tween® 20 та подібні до них. Концентрація поверхнево-активної речовини або гідрофільного колоїду у середовищі для обробляння повинна бути достатньою для того, щоб стабілізувати емульсію та вплинути на кінцевий розмір мікрочастинок. Взагалі концентрація поверхнево-активної речовини або гідрофільного колоїду у середовищі для обробляння може бути від близько 0,1 до 10% мас. середовища для обробляння, у залежності від поверхнево-активної речовини або гідрофільного колоїду, дисперсної або масляної фази системи розчинника та середовища для обробляння, які використовуються. Кращою комбінацією дисперсійного середовища є розчин полівінілового спирту у воді з концентрацією від 0,1 до 10% мас., найкращою від 0,5 до 2% мас.

Емульсію можна сформувати за допомогою механічного перемішування змішаних фаз або за допомогою додавання маленьких крапель дисперсної фази, що містить активнодіючий компонент та інкапсулюючий матеріал, до дисперсійного середовища для обробляння. Температура протягом формування емульсії не є особливо критичною, проте вона може впливати на розмір та якість мікрочастинок та на розчинність активнодіючого компонента у дисперсійному середовищі. Звісно, бажано мати у дисперсійному середовищі настільки малі краплі активнодіючого компонента, наскільки це можливо. Окрім того, залежно від .композиції розчинників та дисперсійного середовища для обробляння, температура також не повинна бути дуже низькою інакше розчинник та середовище для обробляння можуть стати твердими або дуже в'язкими для того, щоб можна було застосовувати їх для практичних цілей. З іншого боку, температура не повинна бути високою настільки, що середовище для обробляння стане випаруватися або середовище для обробляння не буде підтримуватися рідким. Окрім того, температура емульсії не повинна бути настільки високою, щоб несприятливо впливати на стабільність специфічного активнодіючого компонента, включеного до мікрочастинки. Відповідно, дисперсійний процес може проводитися при будь-якій температурі, яка підтримує стабільні експлуатаційні умови, краще коли температура знаходиться у діапазоні від близько 20°С до близько 60°С, залежно від того, якими вибирають активнодіючий компонент та наповнювач.

Як вже наводилося вище, для того, щоб створити мікрочастинки, які вміщують активнодіючий компонент, органічну або масляну (тобто дисперсні) фази та водну фазу треба об'єднати. Органічна та водна фази є здебільшого або по суті такими, що не змішуються з водною фазою, яка є складовою частиною дисперсійного середовища емульсії. Органічна фаза включає активнодіючий компонент так само як і інкапсулюючий полімер, тобто полімер-матрицю. Органічну фазу виготовляють за допомогою розчинення або диспергування активнодіючого компонента (компонентів) у системі органічних розчинників за цим винаходом. Органічну фазу та водну фазу об'єднують за допомогою засобів змішування, краще коли за допомогою статичного змішувача. Краще, коли об'єднані органічну та водну фази прокачають крізь статичний змішувач для того, щоб сформувати емульсію, яка містить мікрочастинки, які містять активнодіючий компонент інкапсульований у полімер-матриці, а потім цю емульсію занурюють у рідину для гасіння у великій кількості для того, щоб одержати мікрочастинки, які містять активнодіючий компонент інкапсульваний у полімер-матриці. Краще, коли потім мікрочастинки перемішують у резервуарі, в якому є розчин для гасіння, для того, щоб вилучити з мікрочастинок більшу частину органічного розчинника, завершуючи цим процес формуванням укріплених мікрочастинок. Найкращий спосіб змішування за допомогою статичного змішування розкрито у Міжнародній заявці на винахід WO95/13799 (Ramstacket al).

Одна з переваг використання статичного змішувача полягає у тому, що за його допомогою точним та надійним масштабуванням як розмірів лабораторних зразків так і комерційних серій можна досягнути обмеженого та добре визначеного розподілу за розміром мікрочастинок, які містять біологічно або фармацевтично активнодіючі компоненти. Подальша перевага цього способу полягає у тому, що те саме обладнання можна використовувати для формування серій різних розмірів мікрочастинок, які містять активнодіючі компоненти, з добре визначеним розподілом за розміром. На додаток до поліпшення технологічного процесу, статичні змішувачі мають низькі експлуатаційні витрати та займають менше місця ніж динамічні змішувачі, та вони мають низькі енергетичні потреби і відносно низькі капітальні затрати.

Після переміщення мікрочастинок від статичного змішувача до входу у резервуар для гасіння, дисперсійне середовище для обробляння розбавляють і більшу частину розчинника з мікрочастинок вилучають за допомогою екстрагування. На цьому кроці екстрагуючого гасіння мікрочастинки можуть бути суспендованими у тому самому дисперсійному середовищі для обробляння, яке використовують протягом утворення емульсії, з гідрофільним колоїдом або поверхнево-активною речовиною або без них, або у іншій рідині. Екстракційна рідина вилучає суттєву частину розчинника з мікрочастинок, проте не розчинює їх. Під час екстрагування, середовище для екстрагування, яке містить розчинений розчинник, може необов'язково вилучатися та замінюватися свіжим середовищем для екстрагування.

Після закінчення кроку гасіння мікрочастинки можуть виділятися, як було зазначено вище, а потім можуть, якщо це бажано, висушуватися під впливом повітря або за допомогою інших загальновідомих способів висушування, таких як висушування вакуумом, висушування над осушувачем, або чимось подібним. Цей процес дуже ефективний при інкапсулюванні активнодіючого компонента, тому що його можна виконувати починаючи з основного завантаження приблизно у 80% мас., переважно до приблизно 50% мас.

Коли композицію розчинників використовують для того, щоб сформувати у емульсії органічні або масляні крапельки, один з розчинників у композиції розчинників повинен на стадії гасіння екстрагуватися швидше ніж інший розчинник, наприклад, перший розчинник - етилацетат, у випадку кращої композиції етилацетат/бензиловий спирт. Таким чином, насичені залишки другого розчинника (тут, бензилового спирту) залишаться позаду. Завдяки тому, що бензиловий спирт має високу точку кипіння, його не так легко вилучити з мікрочастинок за допомогою повітря або інших загальновідомих способів випаровування. Для того, щоб

UA 59361 C2
UA 59361 C2

поліпшити ефективність цієї процедури, деякі розчинники, які швидше екстрагуються, можуть додаватися до екстракційного середовища для гасіння до додавання емульсії. Концентрація розчинників, які швидше екстрагуються, у екстракційному середовищі для гасіння має значення від приблизно 20 до приблизно 70% точки насичення розчинника у середовищі при температурі, яку треба використовувати для екстрагування. Таким чином, коли емульсію додають до рідини для гасіння, екстракція розчинника, який швидше екстрагується, затримується і вилучають більшу кількість інших розчинників, які повільніше екстрагуються.

Точна кількість розчинника "спайк" (spike), що швидше екстрагується, яку додають до рідини для гасіння, має значення для кінцевої якості мікрочастинки. Дуже велика кількість розчинника (тобто поблизу точки насичення) у результаті призводить до утворення пористих мікрочастинок з активнодіючим компонентом, який можна спостерігати на поверхні мікрочастинки, що може призвести до небажано дуже високої швидкості вивільнення. Дуже мала кількість розчинника у середовищі для гасіння у результаті призводить до високого вмісту залишкового розчинника, що повільніше екстрагується, та недостатньої якості мікрочастинки. Температура середовища для гасіння також важлива, тому що це впливає на розчинність розчинника та швидкість екстрагування.

Обидва показники і температуру, і кількість розчинника "спайка" можна регулювати, для того, щоб корисно вплинути на кінцеві характеристики виробу, тобто високу проникність, швидке вивільнення мікрочастинок, або повільне вивільнення мікрочастинок, які мають низьку пористість.

Рідина для гасіння може бути простою водою, водним розчином або іншою придатною рідиною, об'єм, кількість та тип якої залежить від розчинників, які використовуються у дисперсійній фазі. Краще, коли рідиною для гасіння є вода. Взагалі, об'єм рідини для гасіння перевищує у 10 разів насичений об'єм (тобто, для того, щоб абсорбувати повністю об'єм розчинника в емульсії, необхідно мати у 10 разів більший об'єм рідини для гасіння). Проте, залежно від системи розчинника, об'єм рідини для гасіння може змінюватися від приблизно 2 кратного до приблизно 20 кратного насиченого об'єму.

Додатково, зручно описати потрібне значення об'єму рідини для гасіння щодо розміру серії (виріб мікрочастинки). Це співвідношення є відображенням ефективності кроку екстрагування та, у деяких випадках, підказує розмір серії для такого набору обладнання. Чим більше значення має це співвідношення, тим більший об'єм потрібен на масу виробу. З іншого боку, з малим значенням співвідношення, більшу кількість виробу можна одержати від однакової кількості об'єму рідини для гасіння. Це співвідношення може змінюватися від 0,1 до 10л об'єму рідини для гасіння на 1г вироблених мікрочастинок. Процеси із співвідношенням, меншим за приблизно 1л на 1г є кращими.

Коли $_T$ використовують кращу комбінацію розчинників, що складається з етилацетату та бензилового спирту, то вміст етилацетату у рідині для гасіння впливає на залишковий вміст розчинників у виробі з мікрочастинок. При низькому вмісті етилацетату у рідині для гасіння, залишки бензилового спирту у мікрочастинках мають високий рівень, у той час як. етилацетат може бути таким, що майже не виявляється. При високому вмісті етилацетату у рідині для гасіння, у мікрочастинках може зберігатися більша кількість етилацетату ніж бензилового спирту. При об'ємі рідини для гасіння приблизно 1 л на 1 г активнодіючого компонента та інкапсулюючого полімерного матеріалу, призначених для гасіння, приблизно 2-4% мас. етилацетату у рідині для гасіння є оптимальним при температурі 0-10°С.

Після стадії гасіння мікрочастинки виділяють з водного розчину для гасіння за допомогою будь-якого загальновідомого способу розділення - рідина може відфільтровуватися від мікрочастинок, або можна профільтрувати суспензію мікрочастинок, наприклад, може використовуватися колонка із сітчастим фільтром. Якщо бажано, то можуть використовуватися різні інші комбінації способів розділення. Спосіб фільтрації є кращим.

Відфільтровані мікрочастинки потім піддають промиванню за цим винаходом, для того, щоб зменшити в них все ще високий вміст залишкового розчинника (розчинників), краще коли вміст залишкового розчинника знаходиться у діапазоні від близько 0,2 до 2% мас. На практиці, як було знайдено, у випадку використання подвійного розчинника, кращими з яких є етилацетат та бензиловий спирт, залишковий вміст бензилового спирту без стадії промивання за цим винаходом, взагалі мали значення у діапазоні 4-8% мас. Цього вмісту залишкового розчинника у мікрочастинках, здається, досить для того, щоб прискорити процес деструкції, скорочуючи, таким чином, термін зберігання. Деструкція мікрочастинок може відбуватися, наприклад, при небажаному гідролізі зв'язків, які можуть гідролізувати, полімеру з матричною структурою з основним активнодіючим компонентом. Таким чином стадія промивання за цим винаходом призначена для того, щоб зменшити вміст залишкового бензилового спирту або іншого розчинника, який є складовою частиною мікрочастинок для уповільнення процесу деструкції.

Як вже було зазначено вище, промивний розчин містить або чисту воду, або, краще, воду та розчинник, який є добрим розчинником для залишкового розчинника у мікрочастинках, і який до того ж змішується з водою. Тоді, як у кращому способі за цим винаходом, залишковий розчинник є бензиловим спиртом, кращими для використання у розчині для промивання є C_1-C_4 аліфатичні спирти. Це спирти - метиловий, пропіловий, бутиловий та ізомери вищезазначених спиртів. Найкращим спиртом є етиловий спирт.

Концентрація спирту у розчині для промивання може змінюватися, залежно від специфічних обставин. Взагалі, вміст спирту повинен бути від менше ніж 50% мас., з нижньою межею приблизно 5% мас.. Таким чином, кращим діапазоном для концентрації спирту звичайно є від близько 5 до близько 50% мас. Найкращий діапазон для концентрації спирту має значення від близько 15 до близько 30% мас.

Температура розчину для промивання є також важливою для ефективності кроку промивання. Взагалі підвищення температури зменшує час, необхідний для промивання для того, щоб знизити вміст залишкового

UA 59361 C2

UA 59361 C2

розчинника до бажаного рівня. З іншого боку, дуже висока температура може бути шкідливою тому, що можна наблизитися або, навіть, перевищити температуру пом'якшення полімер-матриці мікрочастинок, що може призвести до агломерації або злипання. Навпаки, дуже низька температура може призвести до того, що матеріал з матричною структурою стане дуже твердим, що у свою чергу призведе до зменшення швидкості, з якою можуть бути вилучені залишки, в результаті чого спосіб стане непомірно дорогим. Було знайдено, що зручним та ефективним є діапазон температур від близько 5°С до близько 40°С. Кращою для використання буде температура, яка знаходиться в рамках кімнатної температури, тобто від близько 10°С до близько 30°С. Коли як розчин для промивання використовують чисту воду, краще використовувати температури вище кімнатної температури, краще у діапазоні від близько 25°С до близько 40°С, найкраща температура близько 37°С.

Звичайно бажано виконувати більш ніж один крок промивання, типово два або три. Після кожного такого кроку мікрочастинки відділяють від розчину для промивання за допомогою загальновідомих способів, наприклад, фільтрації, зціджування, центрифугування та тому подібних. Фільтрація є кращою.

Після кожного кроку розділення, мікрочастинки можна, якщо бажано, повністю або частково висушити, використовуючи загальновідомі способи висушування при температурах, фактично подібних до тих, що використовують для попередньо описаних розчинів для промивання. Було знайдено, що використання сухого стиснутого повітря в діапазоні температур від близько 10°С до близько 30°С є особливо корисним та зручним, тобто найкращим.

Мікрочастинки як виріб виготовляють звичайно у вигляді частинок сферичної форми, проте іноді мікрочастинки можуть мати нерегулярну форму. Мікрочастинки можуть змінюватися за розміром, у межах за діаметром від декількох мікрон (submicron) до міліметра. Кращі мікрочастинки виготовлюють з діаметром 1-500мкм, найкращі діаметром 25-180мкм, завдяки чому введення мікрочастинок пацієнту може бути виконане стандартним шприцом.

Переважно завантажені ліками мікрочастинки прописують пацієнту у вигляді однократного введення, звільнюючи ліки постійним або пульсуючим способом і усуваючи необхідність повторного введення пацієнту.

Мікрочастинки з активнодіючим компонентом одержують та зберігають у вигляді сухого матеріалу. Перед введенням пацієнту сухі мікрочастинки можуть бути суспендованими у допустимому фармацевтичному рідкому середовищі для ліків, такому як розчин (2,5% мас.) карбоксиметилцелюлози, після чого суспензію вводять пацієнту.

Мікрочастинки можуть бути різнорідними за розміром або за типом для того, щоб забезпечити доставку активнодіючого компонента пацієнту або багатофазним способом або способом, що забезпечує пацієнту одержування різних активнодіючих компонентів у різні проміжки часу, або одержування одночасно суміші активнодіючих компонентів, або за допомогою комбінації цих способів. Наприклад, вторинні антибіотики, вакцини, або будь-який бажаний активнодіючий компонент, або у формі мікрочастинки або у звичайній, не капсульній формі, може бути змішаним з первинним активнодіючим компонентом та доведеним до пацієнта.

Для тих матеріалів, що не мають шкідливих груп, які можуть вплинути на чистоту полімеру з матричною структурою, додаткова стадія промивання за цим винаходом демонструє корисні шляхи, такі як контролювання за характеристиками вивільнення активнодіючого компонента в живому організмі (in vivo) або зниження вмісту небажаного або можливо шкідливого розчинника.

Надалі винахід проілюструють такі необмежуючі Приклади з посиланнями на супроводні Фігури, де:

Фігура 1 є графіком, який показує зменшення вмісту бензилового спирту у готовому виробі, як функція концентрації етилового спирту (5%; 15%; 29%; 25%) до розчину для промивання, який складається з етилового спирту та води;

Фігура 2 є графіком, який показує вплив концентрації мікрочастинок на вміст залишкового бензилового спирту (ВА) у кінцевому виробі;

Фігура 3 є графіком, який показує вплив температури на стадії промивання на вміст залишкового бензилового спирту (ВА) у кінцевому виробі; та

Фігура 4 є графіком, який показує вплив вмісту залишкового розчинника (бензилового спирту) на зменшення молекулярної маси полімер-матриці.

Приклад 1

У типовій 125-грамовій дозі, 75г співполімеру Medisorb® 75:25 лактидтліколід та 50г рисперидону розчиняли у суміші з 275г бензилового спирту та 900., 25г етилацетату, які склали органічну фазу. Водна фаза містила 90г полівінілового спирту, 8910г води, 646,4г етилацетату та 298,3г бензилового спирту. Органічні та водні фази прокачували через статичний змішувач для сформування емульсії. Одержану у результаті емульсію занурювали у рідину для гасіння, яка містила 17кг води. 4487,8г етилацетату, 371,0г вуглекислого натрію та 294,0г бікарбонату натрію. Після витримки протягом 20 годин при температурі близько 10°С, одержані у результаті мікросферичні мікрочастинки потім профільтровували та промивали у першій рідині для промивання, яка складалася з 11,25кг етилового спирту та 33,75кг води, протягом 2 годин при температурі 10°С. Після цього мікросферичні мікрочастинки профільтровували та промивали розчином 11,25кг етилового спирту у 33,75кг води, протягом 6 годин при температурі 25°С. Третє промивання розчином 756г лимонної кислоти, 482г фосфорнокислого натрію та 45кг води потім проводили при температурі 25°С протягом 1 години, після чого продукт відфільтровували. Потім продукт ополіскували водою, відфільтровували та висушували. Три партії, вироблені відповідно до цієї процедури, забезпечували вміст рисперидону 37,4%, 37,0% та 36,6% мас. Вміст бензилового спирту - 1,36 %, 1,26 % та 1,38% мас. Вміст етилацетату - 0,09 %, 0,08 % та 0,09 % мас.

Приклад 2

Вплив процесу промивання на характеристики мікрочастинки

UA 59361 C2

UA 59361 C2

Зразок завантажених рисперидоном мікросфер піддавали серії експериментів, пов'язаних з промиванням, щоб визначити вплив на характеристики кінцевого продукту та визначити сприятливі умови промивання. Зразок містив рисперидон, інкапсульований в співполімері Medisorb® 75:25 лактид : гліколід. Вміст лікарського засобу був 36,8% мас., а вміст бензилового спирту до експериментів, пов'язаних з промиванням, був близько 5,2% мас. Мікросферичні мікрочастинки вміщували у середовище для промивання, у вибрані проміжки часу зразки відділяли та висушували вакуумом.

Фігура 1 показує зниження вмісту бензилового спирту у кінцевому продукті як функції концентрацій етилового спирту (5%; 15%; 20%; та 25%) у суміші для промивання, яка містить етиловий спирт та воду. При більшому вмісті етилового спирту одержують нижчий вміст залишкового бензилового спирту у кінцевому продукті.

Фігура 2 показує, що у діапазоні від 0,1 до 1,0л розчину на 1г мікросферичних мікрочастинок, концентрація мікросфер на стадії промивання не впливає на вміст залишкового бензилового спирту (ВА) у кінцевому продукті.

Фігура 3 показує вплив температури на стадії промивання на вміст залишкового бензилового спирту у кінцевому продукті.

В Таблиці 1 наведено збільшення температури склування (Tg) у кінцевих мікросферах при збільшенні часу промивання, і, що при збільшенні концентрації етилового спирту зменшується відповідна концентрація бензилового спирту.

Таблиця 1

Вплив часу промивання етиловим спиртом та його концентрації на температуру склування, Tg				
Час промивання	5%	15%	20%	25%
(години)	етиловий спирт	етиловий спирт	етиловий спирт	етиловий спирт
0.75	24.2°C	26.5°C	30.1°C	30.8°C
3	26.5°C	26.5°C	32.5°C	35.1°C
24	30.9°C	28.7°C	37.3°C	40.1°C

Зразок завантажених рисперидоном мікросфер з різними рівнями бензилового спирту досліджували для оцінки стабільності при кімнатній температурі. Фігура 4 демонструє, що на процес деструкції, який вимірювали за допомогою швидкості гідролізу біодеструктівного біосумісного полімеру, значно впливає вміст залишкового розчинника у кінцевому продукті. Графік залежності постійної деструкції молекулярної маси від впливу вмісту бензилового спирту побудували з врахуванням даних для десяти різних зразків мікросфер.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання біодеструктівних біосумісних мікрочастинок, які містять біодеструктівну біосумісну полімер-матрицю з активнодіючим компонентом та органічний розчинник, вільний від галогенованих вуглеводнів, що включає

або контактування мікрочастинок з системою розчинника на основі води при температурі від близько 25 до близько 40°C протягом принаймні деякого часу,

або контактування мікрочастинок з системою розчинника на основі води, що містить воду та змішуваний з водою розчинник для органічного розчинника,

причому вміст органічного розчинника у мікрочастинках знижують до менше ніж 2% мас., та

відділення мікрочастинок від системи розчинника на основі води.

2. Спосіб за п. 1, що включає:

A) одержання першої фази, яка містить:

1) біодеструктівне біосумісне інкапсулююче полімерне зв'язуюче (матрицю) та

2) активнодіючий компонент з обмеженою водорозчинністю, який є розчиненим або диспергованим у органічному розчиннику;

B) одержання другої водної фази;

C) об'єднання першої фази та другої фази змішуванням для сформування емульсії, в якій перша фаза є дисперсною, а друга – дисперсійним середовищем;

D) відділення дисперсної фази (мікрочастинок) від дисперсійного середовища (другої фази);

E) промивання мікрочастинок:

1) водою при температурі від близько 25°C до близько 40°C або

2) водним розчином, який містить воду та розчинник для залишку органічного розчинника в мікрочастинках, зменшуючи таким чином вміст органічного розчинника до менше ніж 2% мас. мікрочастинок.

3. Спосіб за п. 2, який додатково між стадіями C) та D) включає стадію гасіння.

4. Спосіб за п. 1, що включає:

A) одержання першої фази, яка містить активнодіючий компонент, біодеструктівний біосумісний полімер (матрицю) та органічний розчинник;

B) одержання другої фази, з якою перша фаза фактично не змішується;

C) пропускання першої фази крізь статичний змішувач при першій швидкості потоку;

D) пропускання другої фази крізь статичний змішувач при другій швидкості потоку так, щоб перша фаза та

UA 59361 C2

UA 59361 C2

друга фаза протікали водночас крізь статичний змішувач, формуючи таким чином мікрочастинки, які містять активнодіючий компонент;

E) відділення мікрочастинок;

F) промивання мікрочастинок водою при підвищеній температурі або водним розчином, який містить воду та розчинник для залишку органічного розчинника в мікрочастинках, знижуючи таким чином вміст органічного розчинника до менше ніж 2% мас. мікрочастинок.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 2 - 4, де першим розчинником є композиція розчинників, що складається принаймні з двох органічних розчинників, які можуть взаємозмішуватися, і друга фаза містить воду та необов'язково гідрофільний колоїд або поверхнево-активну речовину.

6. Спосіб за п. 5, де одним з органічних розчинників є складний ефір, а іншим - бензиловий спирт.

7. Спосіб за пп. 5 або 6, де композиція розчинників містить етилацетат та бензиловий спирт, друга фаза містить полівініловий спирт, а полімерне зв'язуюче вибирають з полігліколевої кислоти, полі-d,l-молочної кислоти, полі-l-молочної кислоти та співполімерів вищезгаданих кислот.

8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де активнодіючий компонент містить принаймні одну основну складову.

9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де активнодіючий компонент вибирають з групи: рисперидон, 9-гідроксирисперидон та їх фармацевтично прийнятних солей.

10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де система розчинника на основі води містить воду та C_1-C_4 спирт.

11. Спосіб за п. 10, де C_1-C_4 спиртом є етиловий спирт.

12. Спосіб за п. 1, що включає:

A) одержання першої фази, яка містить

1) біодеструктівне біосумісне інкапсулююче полімерне зв'язуюче (матрицю), яке вибирають з полігліколевої кислоти, полі-d,l-молочної кислоти, полі-l-молочної кислоти та співполімерів цих кислот, та

2) активнодіючий компонент, який вибирають з рисперидону, 9-гідроксирисперидону та їх фармацевтично прийнятних солей, розчинених або диспергованих у композиції, що містить етилацетат та бензиловий спирт і є вільною від галогенованих вуглеводнів;

B) одержання другої водної фази, яка містить полівініловий спирт, розчинений у воді;

C) об'єднання першої фази з другою фазою у статичному змішувачі для формування дисперсії, у якій перша фаза є дисперсною, а друга – дисперсійним середовищем;

D) занурення одержаної дисперсії у рідину для гасіння;

E) відділення дисперсної фази у формі мікрочастинок;

F) промивання мікрочастинок системою розчинника на основі води, який містить воду та етиловий спирт, зменшуючи таким чином вміст бензилового спирту до менше ніж 2% мас. мікрочастинок.

13. Матеріал у вигляді мікрочастинок, які містять біодеструктівну біосумісну полімер-матрицю з активнодіючим компонентом та органічний розчинник, вільний від галогенованих вуглеводнів, причому залишок органічного розчинника в мікрочастинках складає менше 2% мас.

14. Мікрочастинки з біодеструктівного біосумісного полімеру-матриці з активнодіючим компонентом, одержані за способом за будь-яким з пп. 1-12.

15. Фармацевтична композиція, яка містить мікрочастинки як в пунктах 13 або 14, разом з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм або інертним наповнювачем.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, де полімер-матриця є співполімером гліколевої кислоти та d,l-молочної кислоти.

17. Фармацевтична композиція за пп. 15 або 16, де залишок органічного розчинника в мікрочастинках знаходиться в межах від 0,5 до 1,5% мас., і органічним розчинником є бензиловий спирт.

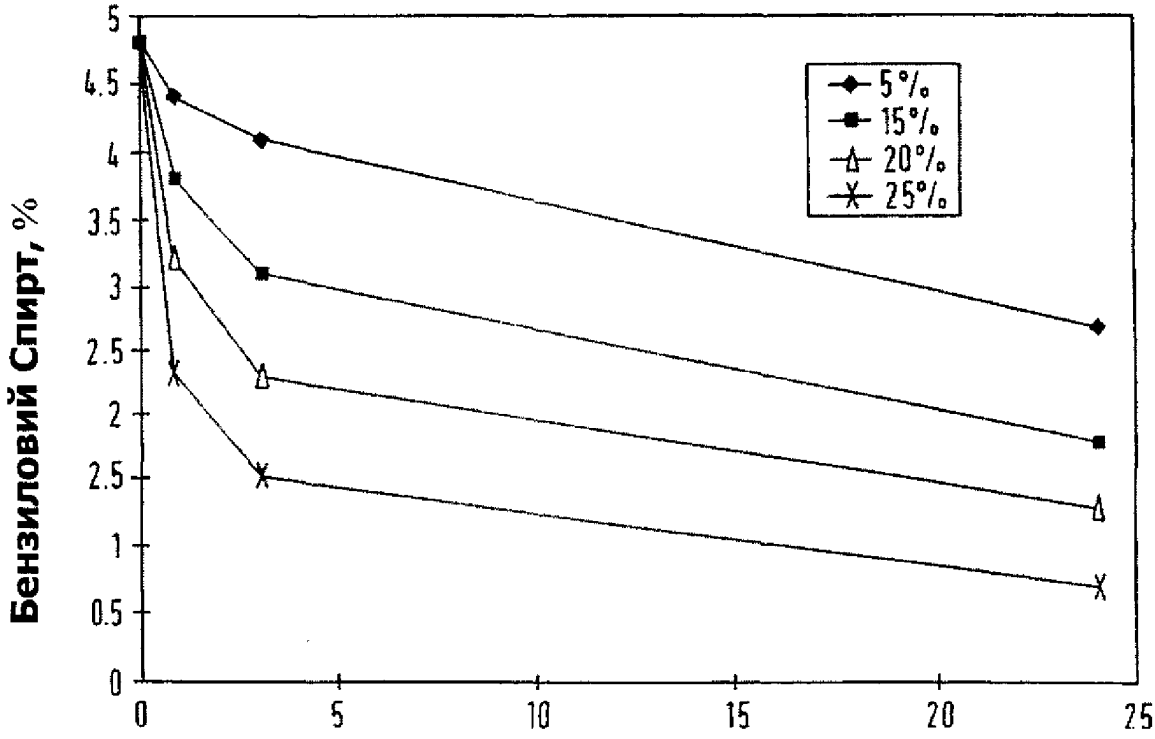
18. Фармацевтична композиція за п. 15, яка містить мікрочастинки з розміром у діапазоні від приблизно 25 до приблизно 180 мкм та фармацевтично прийнятний носії, причому мікрочастинки містять співполімер полігліколевої кислоти та полі-d,l-молочної кислоти, де молярне співвідношення лактиду до гліколіду знаходиться в межах від приблизно 85:15 до приблизно 50:50, та диспергований або розчинений у ньому активнодіючий компонент, який вибирають з рисперидону, 9-гідроксирисперидону і їх фармацевтично прийнятних солей, у кількості від близько 35 до близько 40% мас., та від 0,5 до 1,5% мас. бензилового спирту.

UA 59361 C2

UA 59361 C2

Результат вимивання етиловим спиртом

залишкового розчинника

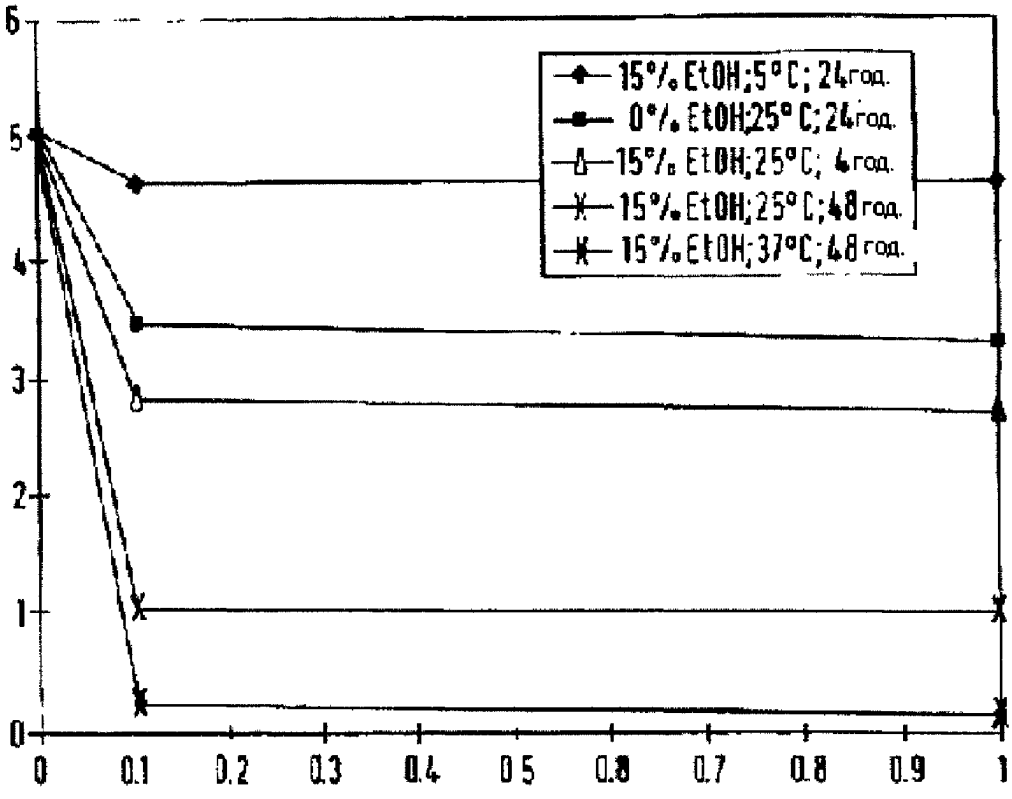


ФІГ. 1

UA 59361 C2

UA 59361 C2

Вплив концентрації мікрочастинок
на вміст залишку бензилового спирту



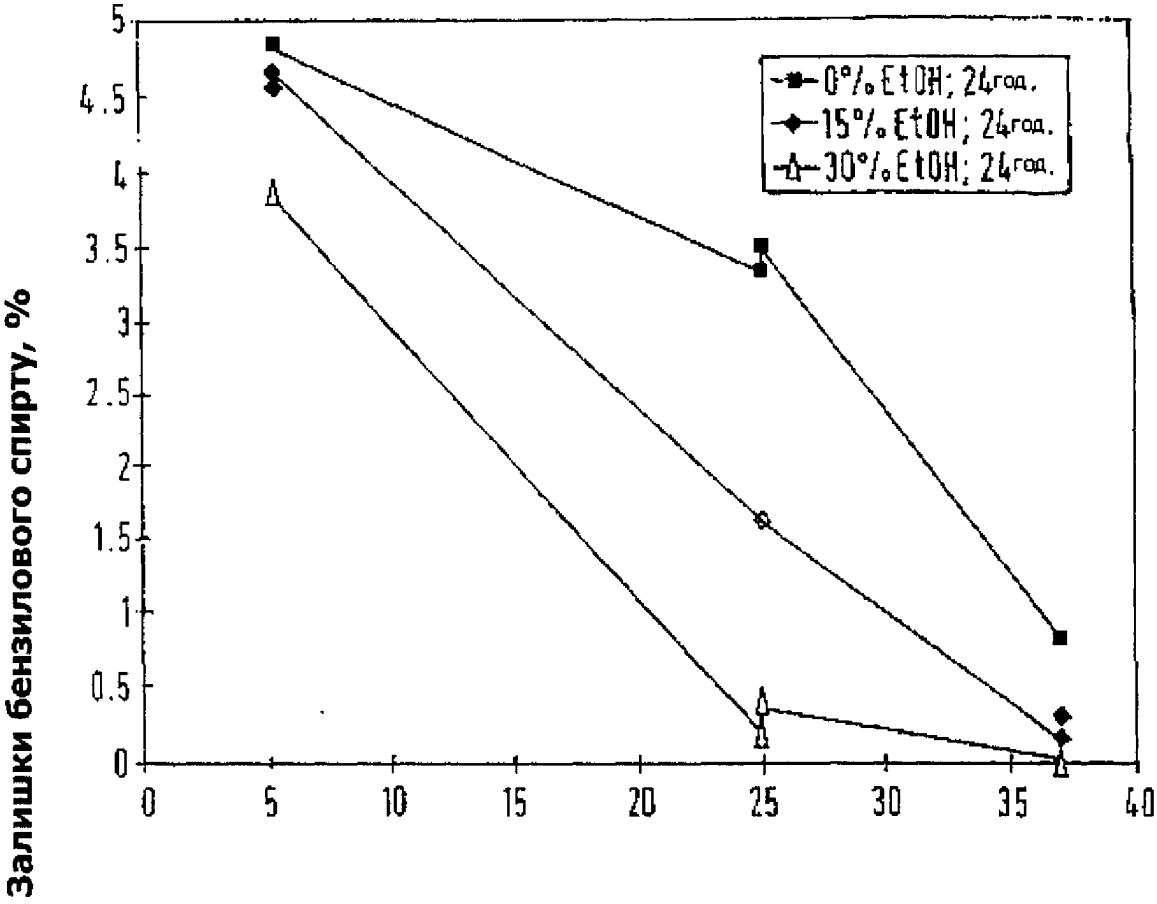
ФІГ. 2

UA 59361 C2

UA 59361 C2

Вплив температури на вміст залишку

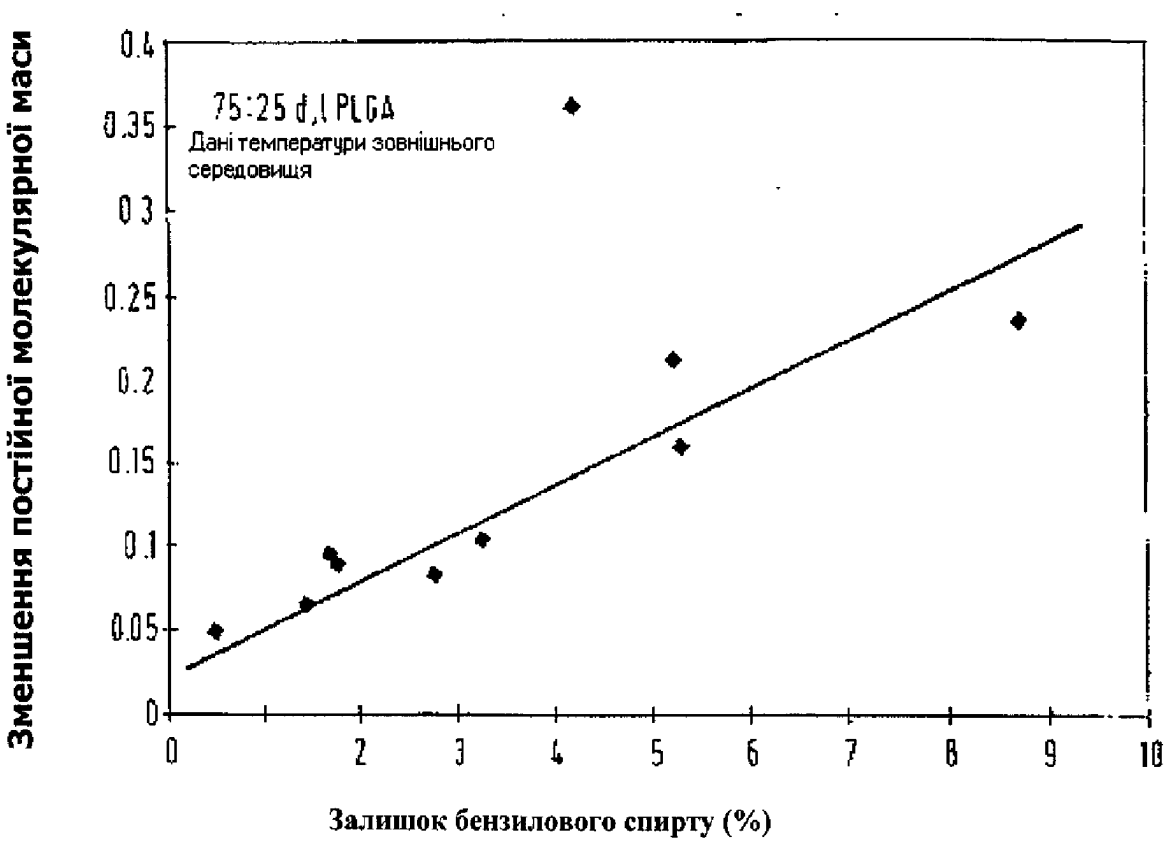
бензилового спирту



ФІГ. 3

UA 59361 C2

UA 59361 C2



ФІГ. 4

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 59361 C2

UA 59361 C2