

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

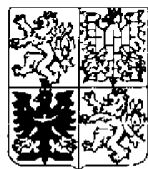
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3591-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/041551**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/02431**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/41837**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/16

(71) Přihlášovatel:

JANSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse,
BE;
ALKERMES CONTROLLED THERAPEUTICS
INC., Cambridge, MA, US;

(72) Původce:

Rickey Michael E., Loveland, OH, US;
Ramstack Michael J., Lebanon, OH, US;
Lewis Danny H., Hartselle, AL, US;
Mesens Jean Louis, Wechelderzande, BE;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Mikroperle

(57) Anotace:

Řešení poskytuje způsob přípravy biodegradovatelných biokompaktibilních mikroperlí, zahrnující kontaktování mikroperlí sestávajících z biodegradovatelné biokompaktibilní matrice obsahující aktivní činidlo /např. farmaceutické nebo diagnostické/ činidlo a organické rozpouštědlo s vodným rozpouštědlovým systémem, čímž se obsah organického rozpouštědla v uvedených částicích sníží na 2 % nebo méně, vztaženo na hmotnost uvedených částic, přičemž uvedený rozpouštědlový systém vyhovuje alespoň jedné z podmínek /a/ že v průběhu alespoň části doby, kdy je ve styku s uvedenými částicemi, má zvýšenou teplotu /např. 25 až 40°C/, a /b/ že obsahuje vodu a s vodou mísitelné rozpouštědlo pro uvedené organické rozpouštědlo; a oddělení uvedených mikroperlí z uvedeného vodného rozpouštědlového systému.

CZ 3591-98 A3

Mikroperle

Oblast techniky

Vynález se týká mikroperlí majících zlepšenou skladovací stabilitu a způsobu výroby těchto mikroperlí. Zvláště se vynález týká mikroperlí s řízeným uvolňováním, obsahujících farmaceutické kompozice, majících zlepšenou skladovací dobu, přičemž mikroperle obsahují aktivní činidla zapouzdřená v polymerní matrici, a způsobu vytváření těchto mikroperlí.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny mohou být zapouzdřeny ve formě mikroperlí (např. částic majících hlavní rozměr v rozsahu nanometrů až milimetrů, zejména v rozsahu 1 až 500 μm , zvláště pak 25 až 180 μm) pomocí množství známých způsobů. Zvláště výhodné je zapouzdřovat biologicky aktivní nebo farmaceuticky aktivní činidlo uvnitř biokompatibilního, biodegradovatelného materiálu tvořícího bariéru (např. polymeru) pro poskytnutí trvalého nebo zpožděného uvolňování léčiv nebo jiných aktivních látek. Při těchto způsobech se zapouzdřovaný materiál (léčivo nebo jiné aktivní činidlo) obecně za použití známých technik míchání rozpouští, disperguje nebo emulguje v rozpouštědle, obsahujícím materiál tvořící bariéru. Rozpouštědlo se pak z mikroperlí odstraní a získá se mikroperlový výrobek.

Rozpouštědla používaná ve známých způsobech mikrozapouzdřování jsou velmi často halogenované uhlovodíky,

zejména chloroform nebo metylenchlorid, které mají funkci rozpouštědla pro aktivní činidlo i pro zapouzdřující polymer. Přítomnost malých, avšak zjistitelných, zbytků halogenovaných uhlovodíků v konečném výrobku je však nežádoucí pro jejich obecnou toxicitu a možnou karcinogenní aktivitu.

Ve WO-95/13799 je popsán způsob přípravy biodegradovatelných, biokompatibilních mikroperlí obsahujících biodegradovatelné, biokompatibilní polymerní pojivo a biologicky aktivní činidlo, přičemž pro rozpouštění činidla a polymeru bylo použito směsi alespoň dvou v podstatě netoxických rozpouštědel prostých halogenovaných uhlovodíků. Tato směs rozpouštědel byla dispergována ve vodném roztoku pro vytvoření emulze, která pak byla přidána k vodnému extrakčnímu médiu, které s výhodou obsahovalo alespoň jedno rozpouštědlo ze směsi, čímž byla řízena rychlost extrakce každého z rozpouštědel, přičemž byly vytvořeny biodegradovatelné biokompatibilní mikroperle obsahující biologicky aktivní činidlo.

Risperidon zapouzdřený v mikroperlích připravených za použití rozpouštědlového systému benzylalkohol a etylacetát je také popsán ve WO95/13814.

U těchto mikroperlových výrobků nicméně dochází k degradaci během skladování. Existuje tedy potřeba prostředku pro snížení rychlosti degradace a tedy prodloužení doby skladovatelnosti výrobku a zvýšení jeho komerční hodnoty.

Podstata vynálezu

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že rychlost degradace výrobku může být snížena snížením hladiny zbytkového zpracovacího rozpouštědla. Soudí se, že jeden z degradačních procesů k němuž docházelo, byl, alespoň částečně, výsledkem hydrolýzy polymerní matrice, a že rychlost hydrolýzy byla přímo ovlivněna úrovní obsahu zbytkového zpracovacího rozpouštědla (např. benzylalkoholu) ve výrobku. Snížením úrovně obsahu zbytkového rozpouštědla v mikroperlích je snížena rychlost degradace a tím zvýšena doba skladovatelnosti.

Podle jednoho aspektu vynález poskytuje způsob přípravy biodegradovatelných biokompatibilních mikroperlí, který zahrnuje: kontaktování mikroperlí obsahujících biodegradovatelnou biokompatibilní polymerní matici obsahující aktivní (například farmaceutické nebo diagnostické) činidlo a organické rozpouštědlo s vodným rozpouštědlovým systémem, čímž se obsah uvedeného organického rozpouštědla v uvedených mikroperlích sníží na 2 % nebo méně, vztaženo na hmotnost uvedených mikroperlí, přičemž uvedený rozpouštědlový systém vyhovuje alespoň jedné z podmínek (a) že v průběhu alespoň části doby, kdy je ve styku s uvedenými částicemi, má zvýšenou teplotu (např. 25 až 40 °C), a (b) že obsahuje vodu a s vodou mísitelné rozpouštědlo pro uvedené organické rozpouštědlo; a oddělení uvedených mikroperlí z uvedeného vodného rozpouštědlového systému.

Při způsobu podle vynálezu je počáteční obsah organického rozpouštědla v částicích obecně nad 3,5 %, zpravidla nad 4,0 % celkové hmotnosti částic. Při způsobu se tento obsah snižuje s výhodou na méně než 2 %, přednostně na

méně než 1,5 % a nejvýhodněji na méně než 1 %. Organické rozpouštědlo, které přichází v úvahu, s výhodou obsahuje hydrofobní skupinu obsahující alespoň 5 atomů uhlíku, např. arylovou skupinu jako je naftylová nebo zejména fenylová skupina.

Organické rozpouštědlo v částicích je obecně přítomno jako výsledek procesu vytváření částic, ve kterém se částice vytvářejí z roztoku polymerního materiálu matrice v organickém rozpouštědle nebo rozpouštědlové směsi nebo ve směsi obsahující organické rozpouštědlo. Organickým rozpouštědlem výhodně je nehalogenované rozpouštědlo, zvláště výhodně alespoň částečně s vodou mísitelné rozpouštědlo jako například alkohol (např. benzylalkohol), lineární nebo cyklický eter, keton nebo ester (např. etylacetát). Když je organickým rozpouštědlem jedno rozpouštědlo, jsou všechna ostatní rozpouštědla ve směsi nehalogenovaná rozpouštědla a zvláště výhodně alespoň částečně ve vodě mísitelná rozpouštědla jako alkohol (např. C_{1-4} alkohol jako například etanol), lineární nebo cyklický eter, keton nebo ester.

Při použití s vodou mísitelného rozpouštědla ve vodném rozpouštědlovém systému (tj. např. prací tekutina), je rozpouštědlem s výhodou nehalogenované rozpouštědlo a zvláště výhodně alespoň částečně s vodou mísitelné rozpouštědlo jako alkohol (např. C_{1-4} alkohol jako například etanol), lineární nebo cyklický eter, keton nebo ester.

Kontaktování s vodným rozpouštědlovým systémem se může provádět v jednom nebo více stupních, např. v jediném kontaktu nebo v sérii praní, volitelně s různými vodnými rozpouštědlovými systémy. Celková doba kontaktu je od deseti minut do několika hodin, např. 1 až 48 hodin.

Polymerní materiál tvořící matici ovšem musí mít dostatečně omezenou rozpustnost v použitém vodném rozpouštědlovém systému, aby se částice během doby kontaktu v rozpouštědlovém systému zcela nerozpustily.

Zvláště výhodně se částice použité ve způsobu podle vynálezu připravují vytvořením dvoufázového kapalného systému, ve kterém je první, nespojitá, kapalná fáze přítomna ve druhé, spojitě, kapalně fázi. První kapalná fáze obsahuje polymer tvořící matici rozpuštěný v prvním rozpouštědlovém systému, ve kterém je aktivní činidlo rozpuštěno nebo dispergováno. První rozpouštědlový systém volitelně obsahuje organické rozpouštědlo, s výhodou spolu s jedním nebo více spolurozpouštědly, přičemž rozpouštědla jsou s výhodou alkoholy, etery, estery nebo ketony a s výhodou neobsahují žádná halogenovaná rozpouštědla. S výhodou má jedno z rozpouštědel v prvním rozpouštědlovém systému hydrofilní skupinu, např. arylou skupinu jako například fenyl; s výhodou je tímto rozpouštědlem benzylalkohol. S výhodou je v prvním rozpouštědlovém systému přítomno druhé rozpouštědlo s vyšší rozpustností ve vodě, např. etylacetát. Druhá kapalná fáze s výhodou obsahuje jedno nebo více rozpouštědel, jako například vodu, a je s výhodou taková, že polymer je v ní méně rozpustný než v prvním rozpouštědlovém systému, avšak taková, že rozpouštědla z prvního rozpouštědlového systému jsou v ní alespoň částečně rozpustná, aby byla umožněna difuze rozpouštědla z první kapalně fáze do druhé kapalně fáze. Druhá kapalná fáze může s výhodou obsahovat hydrokoloid nebo povrchově aktivní činidlo.

Způsob podle předloženého vynálezu se může provádět za

použití předem vytvořených částic nebo, výhodněji, může navíc zahrnovat výrobu částic, vhodně využívající kapalnou fázi obsahující jako rozpouštědlo nebo spolurozpouštědlo organické rozpouštědlo uvedené výše, jakož i polymer tvořící matrici a aktivní činidlo. Vytváření částic se pak může provádět například rozprašovacím sušením, nebo výhodněji tvořením emulze za použití druhé kapalnou fáze, např. vodné fáze, přičemž první kapalnou fáze je nespojitá a druhá je spojitá, tj. jak je popsáno výše.

Podle dalšího aspektu vynález také poskytuje částicový materiál obsahující mikroperle z biodegradovatelné biokompatibilní polymerní matrice obsahující aktivní činidlo a organické rozpouštědlo, přičemž uvedené organické rozpouštědlo je přítomno v uvedených mikroperlách v množství 2 % nebo méně, vztaženo na celkovou hmotnost uvedených mikroperlí.

Podle alternativního aspektu vynález poskytuje částicový materiál obsahující mikroperle z biodegradovatelné biokompatibilní polymerní matrice obsahující aktivní činidlo, přičemž uvedené mikroperle jsou připraveny způsobem podle vynálezu.

Podle dalšího aspektu vynález poskytuje mikroperle podle vynálezu, obsahující farmaceutickou kompozici spolu s alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným nosičem nebo excipientem.

Z dalšího hlediska vynález poskytuje použití částic připravených způsobem podle vynálezu pro výrobu léčiva pro použití při metodě diagnózy nebo terapie.

Z ještě dalšího hlediska vynález poskytuje způsob ošetřování lidského nebo zvířecího těla (např. savců) zahrnující podávání kompozice podle vynálezu.

Předložený vynález poskytuje zlepšený způsob přípravy farmaceutické kompozice ve formě mikroperlí pro řízené uvolňování účinného množství léku v prodlouženém časovém úseku, přičemž kompozice vykazuje zvýšenou dobu skladovatelnosti. Doba skladovatelnosti mikroperlí vyrobených podle vynálezu může být zvýšena na asi dva roky nebo více. Vynález se tedy týká také nové kompozice jako takové, která obsahuje alespoň jedno aktivní činidlo, alespoň jedno biokompatibilní, biodegradovatelné zapouzdřovací pojivo, a méně než asi dvě procenta hmotnostní zbytkového rozpouštědla, které je reziduem pocházejícím z roztoku využitého k přípravě mikroperlí.

Ve výhodném provedení způsob podle předloženého vynálezu zahrnuje:

- A) přípravu první fáze obsahující:
 - (1) biodegradovatelné, biokompatibilní polymerní zapouzdřovací pojivo, a
 - (2) aktivní činidlo mající omezenou rozpustnost ve vodě, rozpuštěné nebo dispergované v prvním rozpouštědle;
- B) přípravu vodné druhé fáze;
- C) spojení uvedené první fáze a uvedené druhé fáze za působení míchacího prostředku pro vytvoření emulze, ve které je uvedená první fáze nespojitá a uvedená druhá fáze spojitá;
- D) oddělení uvedené nespojité první fáze od uvedené spojité druhé fáze; a
- E) praní uvedené nespojité první fáze

(1) vodou při teplotě v rozmezí asi 25 °C do asi 40 °C, nebo

(2) vodným roztokem obsahujícím vodu a druhým rozpouštědlem pro zbytkové první rozpouštědlo v uvedené první fázi,

čímž se sníží úroveň obsahu zbytkového prvního rozpouštědla na méně než asi 2 % hmotnosti uvedených mikroperlí.

Při výhodném provedení výše uvedeného způsobu se mezi kroky C) a D) navíc provádí rychlé zchlazení.

Vodná druhá fáze může být vodný roztok nebo hydrofilního koloidu nebo povrchově aktivního činidla. Vodná druhá fáze může být voda.

Podle dalšího výhodného provedení způsob podle předloženého vynálezu zahrnuje: přípravu první nespojitě fáze (nazývané zde také "olejová fáze" nebo "organická fáze") obsahující od asi 5 do asi 50 hmotnostních procent pevné látky, z níž asi 5 až asi 95 hmotnostních procent je roztok biodegradovatelného, biokompatibilního polymerního zapouzdřujícího pojiva, a včlenění asi 5 až asi 95 hmotnostních procent, vztaženo na polymerní pojivo, aktivního činidla do rozpouštědlové směsi, přičemž směs obsahuje první a druhé vzájemně mísitelné spolurozpouštědlo, mající každé rozpustnost ve vodě asi 0,1 až asi 25 hmotnostních procent při 20 °C; vytvoření emulze obsahující 1 hmotnostní díl první fáze v 1 až 10 hmotnostních dílech emulzního procesního média; přidání spojené první a druhé fáze do vodné extrakční zchlazovací kapaliny v množství 0,1 až asi 20 litrů vodné zchlazovací kapaliny na gram polymeru a aktivní látky, přičemž zchlazovací kapalina lázeň obsahuje to spolurozpouštědlo směsi, které je rozpustnější ve vodě,

v úrovni obsahu asi 20 až asi 70 % úrovně nasycení zchlazovací kapaliny spolurozpouštědlem, rozpustnějším ve vodě, při použité teplotě; oddělení mikroperlí ze zchlazovací kapaliny; a praní nespojitě první fáze vodou při zvýšené teplotě (tj. nad teplotou místnosti) nebo vodným roztokem obsahujícím vodu a rozpouštědlo pro zbytkové rozpouštědlo v první fázi, čímž se snižuje úroveň obsahu zbytkového rozpouštědla v mikroperlích. Úroveň obsahu zbytkového rozpouštědla v mikroperlích je s výhodou snížena na asi 2 % hmotnosti mikroperlí.

Podle dalšího výhodného provedení způsob podle předloženého vynálezu zahrnuje:

- A) přípravu první fáze obsahující
 - 1) biodegradovatelné, biokompatibilní polymerní zapouzdřující pojivo vybrané ze skupiny poly (kyselina glykolová), poly (kyselina α , β -mléčná), poly (kyselina L-mléčná) a jejich kopolymery, a
 - 2) aktivní činidlo vybrané ze skupiny risperidon, 9-hydroxy risperidon a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, rozpuštěné nebo dispergované ve směsi obsahující etylacetát a benzylalkohol, přičemž uvedená směs je prostá halogenovaných uhlovodíků;
- B) přípravu druhé fáze obsahující polyvinylalkohol rozpuštěný ve vodě;
- C) spojení uvedené první fáze a uvedené druhé fáze ve statickém mixeru pro vytvoření emulze, ve které je uvedená první fáze nespojitá a uvedená druhá fáze spojitá;
- D) uvedení první a druhé fáze do zchlazovací kapaliny;
- E) izolaci uvedené nespojitě první fáze ve formě mikroperlí; a
- F) praní uvedené nespojitě první fáze vodným roztokem

obsahujícím vodu a etanol, čímž se sníží úroveň obsahu benzylalkoholu na méně než 2 % hmotnosti uvedených mikroperlí.

Podle dalšího výhodného provedení způsob podle předloženého vynálezu zahrnuje:

- A) přípravu první fáze obsahující aktivní činidlo (např. biologicky aktivní činidlo), biodegradovatelný, biokompatibilní polymer, a první rozpouštědlo;
- B) přípravu druhé fáze, ve které je uvedená první fáze v podstatě nemísitelná;
- C) vedení uvedené první fáze statickým mixerem první rychlostí průtoku;
- D) vedení uvedené druhé fáze uvedeným statickým mixerem druhou rychlostí průtoku tak, že první fáze a druhá fáze protékají současně uvedeným statickým mixerem, přičemž se vytvářejí mikroperle obsahující uvedené aktivní činidlo;
- E) izolaci uvedených mikroperlí; a
- F) praní uvedených mikroperlí vodou při zvýšené teplotě nebo vodným roztokem obsahujícím vodu a druhé rozpouštědlo pro zbytkové první rozpouštědlo v uvedených mikroperlích, čímž se sníží úroveň obsahu benzylalkoholu na méně než 2 % hmotnosti uvedených mikroperlí.

Podle dalšího provedení vynálezu může být připravena první fáze rozpuštěním biologicky aktivního činidla v roztoku polymeru rozpuštěného v rozpouštědle prostého halogenovaných uhlovodíků a připravením disperze obsahující aktivní činidlo v roztoku polymeru nebo připravením emulze obsahující aktivní činidlo v roztoku polymeru.

Podle dalšího aspektu se předložený vynález týká farmaceutické kompozice obsahující biodegradovatelné a biokompatibilní mikroperle ve farmaceuticky akceptovatelném nosiči. Mikroperle obsahují polymerní zapouzdřovací pojivo, v němž je dispergováno nebo rozpuštěno aktivní činidlo, a méně než asi 2 % hmotnostní zbytkového rozpouštědla, přičemž zbytkové rozpouštědlo je reziduem pocházejícím z rozpouštědla použitého při přípravě mikroperlí.

Podle dalšího aspektu se předložený vynález týká farmaceutické kompozice obsahující biodegradovatelné a biokompatibilní mikroperle, v rozmezí velikosti asi 25 až asi 180 mikrometrů, ve farmaceuticky akceptovatelném nosiči. Mikroperle obsahují kopolymer poly (glykolové kyseliny) a poly (d,l-mléčné kyseliny), v němž molární poměr laktidu a glykolidu je v rozmezí asi 85:15 až asi 50:50, a v němž je dispergováno nebo rozpuštěno aktivní činidlo obsahující risperidon nebo 9-hydroxy-risperidon, a asi 0,5 až asi 1,5 % hmotnostních benzylalkoholu.

Výhodou způsobu podle vynálezu je, že jej lze použít pro výrobu, *inter alia*, biodegradovatelného, biokompatibilního systému, který může být injektován pacientovi. Způsob umožňuje míchat mikroperle obsahující různá léčiva, pro výrobu mikroperlí prostých zbytků halogenovaného uhlovodíku, a pro programování rychlejšího nebo pomalejšího uvolňování léčiva podle potřeby (tj. je možné dosáhnout vícefázového průběhu uvolňování). Kromě toho, použitím způsobu se dosahuje zlepšené stability při skladování, která je výsledkem sníženého množství zbytkového rozpouštědla v hotovém výrobku.

Výhodou výrobků připravených podle předloženého vynálezu je, že může být dosaženo trvání účinku od 7 do více než 200 dní, např. 14 až 100 dní, v závislosti na typu vybraných mikroperlí. Ve výhodných provedeních mohou být mikroperle vytvořeny pro poskytování léčení pacientovi po dobu účinku 14 až 60 dní, 20 až 60 dní, 30 až 60 dní a 60 až 100 dní. Doba trvání účinku 90 dní je pokládána za zvlášť výhodnou. Trvání účinku může být řízeno úpravami složení polymeru, poměru polymer:léčivo, velikosti mikroperlí, a koncentrace zbytkového rozpouštědla zůstávajícího v mikroperlí po léčení.

Další důležitou výhodou mikroperlí připravených podle předloženého vynálezu je, že prakticky všechno aktivní činidlo se dodává pacientovi, protože polymer použitý ve způsobu podle předloženého vynálezu je biodegradovatelný, čímž umožňuje aby se všechno zachycené aktivní činidlo uvolnilo v pacientovi.

Další důležitou výhodou mikroperlí připravených způsobem podle vynálezu je, že obsah zbytkového rozpouštědla (rozpouštědel) v hotové mikroperli může být snížen přibližně na velikost, při které může využitelná doba skladovatelnosti být zvýšena od asi šesti měsíců pro výrobek vyrobený bez kroku praní (tj. kontaktování) podle předloženého vynálezu na asi dva roky nebo více pro částice vyrobené s krokem praní.

Další výhodou způsobu podle předloženého vynálezu je, že se osvědčuje při řízení charakteristik uvolňování aktivního činidla *in vivo* nebo při omezení obsahu nežádoucího nebo případně škodlivého rozpouštědla.

Pro zajištění jasnosti následujícího popisu slouží následující definice. "Mikroperlemi" nebo "mikrokuličkami" se rozumí pevné částice, které obsahují aktivní činidlo dispergované nebo rozpouštěné v biodegradovatelném, biokompatibilním polymeru, který slouží jako matrice částice. "Omezenou rozpustností ve vodě" se rozumí rozpustnost ve vodě v rozmezí asi 0,1 až asi 25 % hmot. při 20 °C. "Halogenovanými rozpouštědly" se rozumí halogenovaná organická rozpouštědla, např. C₁-C₄ halogenované alkany, například metylenchlorid, chloroform, metylchlorid, tetrachlormetan, etylendichlorid, etylenchlorid, 2,2,2-trichlorethan a podobně. "Biodegradovatelným" se rozumí materiál, který by v tělesných procesech měl degradovat na produkty, které tělo může odstranit, a neměl by se v těle škodlivě akumulovat. Produkty biodegradace by tedy měly být biokompatibilní s tělem. "Biokompatibilním" se rozumí, že dotýčný materiál není toxický pro lidské tělo, je farmaceuticky akceptovatelný, není karcinogenní, a nevyvolává znatelný zánět v tělesné tkáni. "% hmotnostní" nebo "% hmotnosti" znamená hmotnostní díly celkové hmotnosti mikroperle. Například, 10 % hmot. činidla znamená 10 hmotnostních dílů činidla a 90 hmotnostních dílů polymeru. Není-li uvedeno jinak, procentické obsahy zde uvedené jsou hmotnostní, ledaže by z kontextu vyplývalo, že tomu tak není.

Při způsobu podle předloženého vynálezu může být rozpouštědlo, s výhodou prosté halogenovaných uhlovodíků, použito pro vytvoření biodegradovatelných, biokompatibilních mikroperlí obsahujících alespoň jedno biologicky aktivní činidlo. Zvláště výhodným rozpouštědlem je rozpouštědlová směs obsahující alespoň dvě rozpouštědla. První

rozpouštědlová složka rozpouštědlové směsi je s výhodou špatné rozpouštědlo pro aktivní činidlo, ale dobré rozpouštědlo pro biodegradovatelný, biokompatibilní polymer. Druhá rozpouštědlová složka rozpouštědlové směsi je s výhodou dobré rozpouštědlo pro biodegradovatelný biokompatibilní polymer. Aktivní činidlo se rozpustí nebo disperguje v rozpouštědle. Polymerní matricový materiál se přidá do média obsahujícího činidlo v takovém relativním množství vzhledem k aktivnímu činidlu, které poskytuje produkt mající požadovaný obsah aktivního činidla. Všechny přísady mikroperlového výrobku se mohou smísit dohromady v rozpouštědlovém směsném médiu.

Výhodný rozpouštědlový systém je směs alespoň dvou rozpouštědel. Rozpouštědla v rozpouštědlové směsi jsou s výhodou:

- (1) navzájem spolu mísitelná,
- (2) ve směsi schopná rozpouštět nebo dispergovat aktivní činidlo,
- (3) ve směsi schopná rozpouštět polymerní matricový materiál,
- (4) chemicky inertní k aktivnímu činidlu,
- (5) biokompatibilní,
- (6) v podstatě nemísitelná s jakoukoliv použitou zchlazovací kapalinou, např. mající rozpustnost 0,1 až 25 %, a
- (7) jiná než halogenované uhlovodíky.

Ideální rozpouštědlová směs pro zapouzdřování aktivního činidla by měla mít vysokou rozpustnost pro polymerní zapouzdřovací činidlo, obecně alespoň 5 hmotnostních procent a s výhodou alespoň 20 hmotnostních procent při 20 °C. Horní mez rozpustnosti není kritická,

avšak jestliže více než asi 50 hmotnostních procent je zapouzdřovací polymer, může se roztok stát příliš viskózním pro efektivní a vhodné zpracování. To ovšem závisí na povaze zapouzdřovacího polymeru a jeho molekulové hmotnosti.

Rozpouštědlový systém, v podstatě nemísitelný s procesním médiem spojitě fáze a jakékoliv zchlazovací kapaliny, kterou je obvykle voda nebo která je na bázi vody, v něm však má omezenou rozpustnost. Kdyby byl rozpouštědlový systém neomezeně rozpustný v procesním médiu, nemohly by se mikroperle v emulzní fázi vytvořit; kdyby rozpustnost rozpouštědlového systému v extraktivním zchlazovacím médiu byla příliš nízká, byla by nezbytná velká množství zchlazovacího média. Obecně jsou pro toto použití rozpustnosti rozpouštědla asi 0,1 až asi 25 % v procesním médiu a každém zchlazovacím médiu. Často je výhodné, když zchlazovací médium, pokud je použito, obsahuje asi 70 až asi 20 hmotnostních procent bodu nasycení prvním rozpouštědlem, tj. rozpouštědla o vyšší rozpustnosti ve zchlazovacím médiu, pro řízení stupně úbytku prvního rozpouštědla z mikroperlí do zchlazovacího média.

Přídavné podmínky volby složky rozpouštědlové směsi podle předloženého vynálezu zahrnují bod varu (tj. snadnost, s níž může být rozpouštědlo odpařeno, pokud je třeba, pro vytvoření hotového výrobku) a měrná hmotnost (sklon nespojitě nebo olejové fáze vyplouvat během emulgace a zchlazování). Rozpouštědlový systém by také měl mít nízkou toxicitu.

Zpravidla obsahuje kompozice rozpouštědlové směsi asi 25 až 75 hmotnostních procent prvního rozpouštědla, a v souladu s tím od asi 75 do asi 25 hmotnostních druhého

rozpouštědla.

K řízení velikosti mikroperlí, tak jak se určuje prohlídkou obsahu zchlazovací nádrže pomocí optické mikroskopie, sloužily experimenty za použití samotného benzylalkoholu jako rozpouštědla. Byla však zjištěna obecně špatná kvalita po vysušení. Často bylo získání mikroperlí obtížné pro lepidlost. Také zbytky rozpouštědla měly sklon přibývat. Za použití rozpouštědlového systému z etylacetátu a benzylalkoholu pro nespojitou fázi nebo olejovou fázi byla zlepšena kvalita mikroperlí a charakteristiky uvolňování.

Rozpouštědlová směs podle předloženého vynálezu je s výhodou směs alespoň dvou z následujících látek: ester, alkohol a keton. Výhodné estery mají strukturu R^1COOR^2 , kde R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, tj. metyl, etyl, propyl, butyl a jejich izomery. Nejvýhodnějším esterem pro použití jako jedna složka rozpouštědlové směsi využívané v praxi podle předloženého vynálezu je etylacetát.

Výhodnými alkoholy jsou alkoholy mající strukturu R^3CH_2OH , kde R^3 je vybrán ze skupiny sestávající z vodíku, alkylu s 1 až 3 atomy uhlíku, a arylu se 6 až 10 atomy uhlíku. Výhodnější je, když je R^3 aryl. Nejvýhodnějším alkoholem pro použití jako složka rozpouštědlové směsi, využívané v praxi podle předloženého vynálezu je benzylalkohol.

Výhodnými ketony jsou ketony mající strukturu R^4COR^5 , kde R^4 je zvolen ze skupiny sestávající z alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, tj. metyl, etyl, propyl, butyl a jejich izomery, a R^5 je zvolen ze skupiny sestávající

z alkylových skupin se 2 až 4 atomy uhlíku, tj. etyl, propyl, butyl a jejich izomery. Nejvýhodnějším ketonem pro použití v rozpouštědlové směsi využívané v praxi podle předloženého vynálezu je metyletylketon.

Polymerní matricový materiál mikroperlí připravený způsobem podle předloženého vynálezu je biokompatibilní a biodegradovatelný. Matricový materiál by měl být biodegradovatelný v tom smyslu, že by se měl v tělesných procesech degradovat na produkty, kterých se tělo může zbavovat, a neměl by se akumulovat v těle. Produkty biodegradace by také měly být biokompatibilní s tělem, také jakékoliv zbytkové rozpouštědlo, které může zůstat v mikroperlích.

Výhodné příklady polymerního matricového materiálu zahrnují poly (kyselinu glykolovou), poly (kyselinu d,l-mléčnou), poly (kyselinu l-mléčnou), jejich kopolymery a podobně. Při způsobu podle vynálezu mohou být použity různé komerčně dostupné poly (laktidy-ko-glykolidy) (PLGA). Například, poly (d,l-mléčná-ko-glykolová kyselina) je komerčně dostupná od Medisorb Technologies International L.P. např. 50:50 poly (d,l-mléčná-ko-glykolová kyselina) známá jako MEDIDORB^R 50:50 DL. Tento produkt má složení v molových procentech 50 % laktidu a 50 % glykolidu. Dalšími vhodnými komerčně dostupnými výrobky jsou MEDISORB^R 65:35 DL, 75:25 DL, 85:15 DL a poly (d,l-mléčná kyselina) (d,l-PLA). Poly (laktidy-ko-glykolidy) jsou také komerčně dostupné od Boehringer Ingelheim, např. PLGA 50:50 (Resomer^R RG 502), PLGA 75:25 (Resomer^R RG 752) a d,l-PLA (Resomer^R RG 206), a od Birmingham Polymers. Tyto kopolymery jsou vhodné v širokém rozmezí molekulárních hmotností a poměrů kyseliny mléčné ke kyselině glykolové.

Nejvýhodnějším polymerem pro použití v praxi podle vynálezu je kopolymer poly (d,l-laktid-ko-glykolid). Je výhodné, když je molární poměr laktidu ke glykolidu v kopolymeru asi 75:25 až asi 50:50, např. 85:15, 75:25, 65:35 nebo 50:50.

Je třeba poznamenat, že problém, na který je zaměřen způsob podle vynálezu, je nežádoucí zkrácení skladovatelnosti účinkem aktivního činidla na polymer matrice, když rozpouštědlo nebo alespoň jedno z rozpouštědel z rozpouštědlové směsi, použité k výrobě mikroperlí, zůstává ve výsledném výrobku v koncentraci dostatečné pro vyvolání degradující interakce mezi aktivním činidlem a polymerem. Tento problém lze pozorovat například tehdy, když aktivní činidlo má zásaditou skupinu, jako například risperidon, a polymer matrice má skupinu nebo vazbu citlivou na hydrolýzu katalyzovanou zásadou. Odborníkovi v oboru je zřejmé, že myšlenka předloženého vynálezu je širší než popsany problém skladovatelnosti, a je zaměřena spíše na obecnější řešení praní produktů, majících zvláště ulpívající zbytky rozpouštědla, prací kapalinou obsahující vodu a s vodou mísitelné rozpouštědlo pro ulpívající rozpouštědlo (rozpouštědla) v produktu.

Molekulová hmotnost polymerního matricového materiálu má svůj význam. Molekulová hmotnost by měla být dost vysoká pro vytvoření uspokojivého polymerního povlaku, tj. polymer by měl být dobře filmotvorný. Obvykle je uspokojivá molekulová hmotnost v rozmezí 5000 až 500 000 daltonů, s výhodou 50 000 až 400 000, ještě výhodněji 100 000 až 300 000, zejména 100 000 až 200 000 a zvláště pak 150 000 daltonů. Protože však vlastnosti filmu jsou také částečně

závislé na použitém polymerním matricovém materiálu, je obtížné specifikovat rozmezí molekulové hmotnosti vhodné pro všechny polymery. Molekulová hmotnost polymeru je také důležitá z hlediska jejího vlivu na biodegradaci polymeru.

Vzhledem k difuznímu mechanismu uvolňování léčiva by měl polymer zůstat neporušený dokud se neuvolní všechno léčivo z mikroperlí a pak degradovat. Léčivo může být z mikroperlí uvolňováno také bioerozí polymerního excipientu. Vhodným výběrem polymerních materiálů může být vytvořena taková mikroperlová forma, jejíž výsledné mikroperle vykazují jak difuzní uvolňování, tak uvolňování biodegradací. To je užitečné pro dosažení vícefázového průběhu uvolňování.

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že odstraňování zbytkového rozpouštědla v kroku praní podle předloženého vynálezu může mít účinek na rychlost uvolňování léčiva, a to podle okolností jak nepříznivý, tak příznivý. Například, když zbytkové rozpouštědlo účinkuje jako plastifikátor polymeru matrice, lze pozorovat snížení teploty skelného přechodu, tím možné zvýšení rychlosti uvolňování aktivního činidla. Je-li v dané situaci žádoucí rychlejší uvolňování, může být tento výsledek příznivý. Jestliže však se rychlost stává tak velkou, že negativně ovlivňuje požadovaný účinek aktivního činidla s ohledem na pacienta, musí zhotovitel využít prostředky pro zmírnění zvýšené rychlosti uvolňování. Takovéto modifikace procesu, je-li jich třeba, jsou v rámci schopností odborníka v relevantním oboru a mohou být realizovány bez experimentování.

Forma přípravku připravená způsobem podle předloženého vynálezu obsahuje aktivní činidlo dispergované

v mikroperlovém polymerním matricovém materiálu. Množství takového činidla zabudované v mikroperlích je zpravidla v rozmezí asi 1 % hmot. až asi 90 % hmot., s výhodou 30 až 50 % hmot, ještě výhodněji 35 až % hmot. Hmotnostním % se rozumí hmotnost činidla vyjádřená v procentech celkové hmotnosti mikroperle. Například 10 % hmot. činidla znamená 10 hmotnostních dílů činidla a 90 hmotnostních dílů polymeru.

Při provádění způsobu podle předloženého vynálezu včetně vytváření mikroperlí by zapouzdřovací polymer měl být v době, kdy se roztok emulguje, v podstatě na 100 % rozpuštěn v rozpouštědle nebo rozpouštědlové směsi. Aktivní činidlo může být dispergováno nebo rozpuštěno v rozpouštědle nebo rozpouštědlové směsi v době, kdy se přidává do spojitě fáze procesního média. Obsah obvykle pevného materiálu (aktivní činidlo plus zapouzdřovací polymer) v rozpouštědlové směsi v době, kdy se poprvé emulguje, by měl být alespoň 5 hmotnostních procent, s výhodou alespoň 20 hmotnostních procent. Minimalizace množství rozpouštědla v nespojitě nebo olejové fázi poskytuje lepší kvalitu mikroperlí a vyžaduje méně extrakčního média.

Výhodná aktivní činidla, která mohou být zapouzdřena způsobem podle předloženého vynálezu, jsou ta, která obsahují alespoň jednu zásaditou skupinu, např. terciární aminoskupinu. Zvláště výhodná aktivní činidla, která mohou být zapouzdřena způsobem podle předloženého vynálezu, jsou 1,2-benzazoly; ještě výhodněji 3-piperidinyl 1,2-benzisoxazoly a 3-piperidinyl 1,2-benzisothiazoly. Nejvýhodnější aktivní činidla tohoto druhu pro léčení způsobem podle předloženého vynálezu jsou 3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl)-

etyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on ("risperidon") a 3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl)etyl)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-metyl-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on ("9-hydroxyrisperidon") a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli. Risperidon (tento termín, jak je zde používán, zahrnuje jeho farmaceuticky akceptovatelné soli) je nejvýhodnější.

Další biologicky aktivní činidla, která mohou být zabudována za použití způsobu podle předloženého vynálezu zahrnují gastrointestinální terapeutická činidla jako například hydroxid hlinitý, uhličitán vápenatý, uhličitán hořečnatý, uhličitán sodný a podobně; nesteroidní činidla proti plodnosti; parasymptomimetická činidla; psychoterapeutická činidla jako haloperidol, bromperidol, fluphenazin, sulpirid, carpipramin, clocapramin, mosapramin, olanzepin a sertindol; velká sedativa jako chlorptomazin HCl, clozapin, mesoridazin, metiapin, reserpin, thiodirazin a podobně; menší sedativa jako chordiazepoxid, diazepam, meproamat, temazepam a podobně; rinologické látky snižující překrvení; sedativa-hypnotika jako například kodein, fenobarbital, pentobarbital sodný, secobarbital sodný a podobně; steroidy jako například testosteron a testosteron propionát; sulfonamidy; sympatomimetická činidla; vakcíny; vitamíny a živiny jako základní aminokyseliny; základní tuky a podobně; antimalarická činidla jako jsou 4-aminochinoliny, 8-aminochinoliny, pyrimetamin a podobně; činidla proti migréně jako mazindol, phentermin, sumatriptan a podobně; činidla proti Parkinsonově nemoci jako je L-dopa; antispazmotika jako atropin, methscopolamin bromid a podobně; antispazmotika a anticholinergická činidla jako je žlučová terapie, digestiva, enzymy a podobně; antitusika jako je

dextromethorphan, noscapin a podobně; bronchodilatancia; kardiovaskulární činidla jako jsou antihypertenzní sloučeniny, alkaloidy Rauwolfia, koronární vazodilatátory, nitroglycerin, organické nitráty, pentaerythritotetranitrát a podobně; náhrady elektrolytu jako chlorid draselný; námelové alkaloidy jako je ergotamin s nebo bez kofeinu, hydrogenované námelové alkaloidy; dihydroergocristin metansulfát, dihydroergocornin metansulfonát a jejich kombinace; alkaloidy jako je atropinsulfát, belladona, hyoscin hydrobromid a podobně; analgetika; narkotika jako je kodein, dihydrocodienon, meperidin, morfin a podobně; nenarkotické látky jako salicyláty, aspirin, acetaminophen, d-propoxyphen a podobně; antibiotika jako jsou cephalosporiny, chloramfenikol, gentamicin, Kanamycin A, Kanamycin B, peniciliny, ampicilin, streptomycin A, antimycin A, chlorpamtheniol, metromidazol, oxytetracyklin, penicilin G, tetracykliny, a podobně; protinádorová činidla; antikonvulzivní činidla jako mephenytoin, fenobarbital, trimethadion; antiemetické látky jako thiethylperazin; antihistaminika jako chlorophinazin, dimenhydrinát, diphenhydramin, perphenazin, tripelennamin a podobně; protizánětlivá činidla jako jsou hormonální činidla, hydrokortizon, prednisolon, prednison, nehormonální činidla, allopurinol, aspirin indomethacin, phenylbutazon a podobně; prostaglandiny; cytotoxická léčiva jako thiotepa, chlorambucil, cyclophosphamid, melphalan, nitrogen mustard, methotrexát a podobně; antigeny mikroorganismů jako je *Neisseria gonorrhea*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus herpes (lidský, typ 1 a 2), *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Haemophilus vaginalis*, skupina B *Streptococcus coli*, *Microplasma hominis*, *Hemophilus ducreyi*, *Granuloma inguinale*, *Lymphopathia venereum*, *Treponema pallidum*, *Brucella abortus*, *Brucella*

melitensis, *Brucella suis*, *Brucella canis*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter fetus intestinalis*, *Leptospira pomona*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella ovis*, koňský herpes virus 1, koňský virus arteritidy, IBR-IPB virus, BVD-MB virus, *Chlamydia psittaci*, *Trichomonas Foetus*, *Toxoplasma gondii*, *Escherichia coli*, *Actinobacillus equuli*, *Salmonella abortus ovis*, *Salmonella abortus equi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium egqui*, *Corynebacterium pyogenes*, *Actinobaccilus seminis*, *Mycoplasma bovigenitalium*, *Aspergillus fumigatus*, *Absidia ramosa*, *Trypanosoma equiperdum*, *Babesia caballi*, *Clostridium tetani* a podobně; protilátky působící proti výše uvedeným mikroorganismům^m; a enzymy jako je ribonukleáza, neuramidináza, trypsin, glykogenfosforyláza, mléčná dehydrogenáza pohlavní buňky, hyaluronidáza pohlavní buňky, adenosintrifosfatáza, alkalická fosfatáza, alkalická fosfatáza esteráza, aminopeptidáza, trypsin, chymotrypsin, amyláza, muramidáza, akrozomální proteináza, diesteráza, dehydrogenáza kyseliny glutamové, dehydrogenáza kyseliny jantarové, beta-glycofosfatáza, lipáza, ATP-áza alfa-peptát gamaglutamylotranspeptidáza, sterol-3-beta-ol-dehydrogenáza a DPN-di-aproráza.

Jiná vhodná aktivní činidla zahrnují estrogeny jako je diethylstilbestrol, 17-beta-estradiol, 17-beta-estradiol, estron, ethinyloestradiol, mestranol a podobně; progestiny jako je norethindron, norgestryl, ethymodiolethynodiol diacetát, lynestrenol, medroxyprogesteron acetát, dimethisteron, megestrolacetát, chlormadinon acetát, nergestimát, norethisteron, ethisteron, melengestrol, norethynodrel a podobně; spermicidní sloučeniny jako je nonylfenoxypolyoxyetylenglykol, benzethoniumchlorid, chlorindanol a podobně.

Makromolekulární bioaktivní činidla, která dále mohou být zvolena pro zabudování, zahrnují, nejsou však na ně omezena, faktory srážlivosti krve, hemopoietické faktory, cytokiny, interleukiny, faktory stimulující kolonie, růstové faktory a jejich analogy a fragmenty.

Mikroperle lze směšovat podle velikosti nebo podle typu pro zajištění dodávání aktivního činidla pacientovi vícefázovým způsobem a/nebo způsobem, který poskytuje pacientovi různá aktivní činidla v různém čase, nebo směs aktivních činidel v témže čase. Například sekundární antibiotika, vakciny, nebo jakékoliv požadované aktivní činidlo, buď ve formě mikroperlí nebo v konvenční, nezapouzdřené formě, může být smíšeno s primárním aktivním činidlem a podáno pacientovi.

Směs přísad v rozpouštědlovém systému nespojitě či olejové fáze se emulguje v procesním médiu spojitě fáze; médium spojitě fáze je takové, že se v médiu spojitě fáze tvoří disperze mikroperlí obsahujících indikované přísady.

Ačkoliv to není nezbytně nutné, je výhodné saturovat procesní médium spojitě fáze alespoň jedním z rozpouštědel tvořících nespojitou či olejovou fázi rozpouštědlového systému. To poskytuje stabilní emulzi, a zabraňuje dopravě rozpouštědla ven z mikroperlí před zchlazením. Obdobně jako v US patentu č. 4 389 330 může být aplikováno vakuum. Když jsou složkami rozpouštědlového systému etylacetát a benzylalkohol, vodná či spojitá fáze emulze s výhodou obsahuje 1 až 8 hmotnostních procent etylacetátu a 1 až 4 hmotnostní procenta benzylalkoholu.

Obvykle se do spojitého procesního média spojitě fáze přidává povrchově aktivní činidlo nebo hydrofilní koloid pro zabránění aglomerace mikrokapiček rozpouštědla a pro řízení velikosti mikrokapiček rozpouštědla v emulzi. Příklady sloučenin, které mohou být použity jako povrchově aktivní činidla nebo hydrofilní koloidy zahrnují, nejsou však na ně omezeny, polyvinylalkohol, karboxymetylcelulózu, želatinu, polyvinylpyrrolidon, Tween^R 80, Tween^R 20, a podobně. Koncentrace povrchově aktivního činidla nebo hydrofilního koloidu v procesním médiu by měla být dostatečná pro stabilizaci emulze a ovlivňuje konečnou velikost mikroperlí. Koncentrace povrchově aktivního činidla nebo hydrofilního koloidu v procesním médiu je zpravidla asi 0,1 % až asi 10 % vztaženo na hmotnost procesního média, v závislosti na použitém povrchově aktivním činidle nebo hydrofilním koloidu, rozpouštědlovém systému nespojitě či olejové fáze, a procesním médiu. Výhodné dispergační médium je roztok 0,1 až 10 % hmot., ještě výhodněji 0,5 až 2 % hmot., polyvinylalkoholu ve vodě.

Emulze může být vytvořena mechanickým mícháním fází nebo přidáváním malých kapek nespojitě fáze, která obsahuje aktivní činidlo a materiál tvořící bariéry, do spojitě fáze procesního média. Teplota v průběhu tvoření emulze není zvlášť kritická, může však ovlivnit velikost a kvalitu mikroperlí a rozpustnost aktivního činidla ve spojitě fázi. Je ovšem žádoucí mít co nejméně aktivního činidla ve spojitě fázi. Kromě toho, v závislosti na použité rozpouštědlové směsi a procesním médiu spojitě fáze, nesmí být teplota příliš nízká, jinak může být rozpouštědlo a procesní médium v pevném stavu nebo se může stát příliš viskózním pro praktické účely. Na druhé straně, nesmí být tak vysoká, že by se procesní médium odpařilo nebo že by se

procesní médium neudrželo v kapalném stavu. Kromě toho, teplota emulze nemůže být tak vysoká, aby nepříznivě ovlivnila stabilitu konkrétního aktivního činidla, zabudovaného v mikroperlích. Proces dispergace tedy může být prováděn při jakékoliv teplotě, která udržuje stabilní provozní podmínky, s výhodou od asi 20 °C do asi 60 °C, v závislosti na vybraném aktivním činidlo a excipientu.

Jak bylo uvedeno výše, pro vytvoření mikroperlí obsahujících aktivní činidlo se spojí organická či olejová (nespojité) fáze a vodná fáze. Organická a vodná fáze jsou do značné míry či v podstatě nemísitelné, s vodnou fází tvořící spojitou fázi emulze. Organická fáze obsahuje aktivní činidlo jakož i polymer tvořící bariéru, tj. polymerní matricový materiál. Organická fáze se připravuje rozpuštěním nebo dispergováním aktivního činidla v organickém rozpouštědlovém systému podle předloženého vynálezu. Organická fáze a vodná fáze se s výhodou spojují působením míchacích prostředků, s výhodou statického mixeru. S výhodou se spojená organická a vodná fáze čerpá skrze statický mixer pro vytvoření emulze obsahující mikroperle, obsahující aktivní činidlo zapouzdřené v polymerním matricovém materiálu. Mikroperle se pak s výhodou míchají v nádrži obsahující zchlazovací roztok pro odstranění většiny organického rozpouštědla z mikrokapslí, výsledkem čehož je vytváření vytvrzených mikroperlí. Zvláště výhodný způsob mísení statickým mixerem je popsán Ramstackem aj. ve WO95/13799.

Výhodou použití statického mixeru je možnost přesného a spolehlivého přenesení z laboratorního měřítka do komerční velikosti vsázky, přičemž je možno dosáhnout úzké a dobře

definované distribuce velikosti mikroperlí, obsahujících biologicky nebo farmaceuticky aktivní činidla. Další výhodou tohoto způsobu je, že stejné zařízení může být použito pro vytváření mikroperlí obsahujících aktivní činidla dobře definované distribuce velikosti pro různé velikosti vsázky. kromě zlepšení technologie procesu, jsou statické mixery málo náročné na údržbu a méně rozměrné než dynamické mixery, a mají nízkou energetickou náročnost a poměrně nízké investiční náklady.

Poté, co se mikroperle ze statického mixeru dopraví do zchlazovací nádrže, se spojitá fáze procesního média zředí a množství rozpouštědla z mikroperlí se odstraní extrakcí. V tomto extraktivním zchlazovacím kroku mohou být mikroperle suspendovány v téměř procesním médiu spojitě fáze, jakého je použito při emulgaci, s nebo bez hydrofilního koloidu nebo povrchově aktivního činidla, nebo v jiné kapalině. Extrakční médium odstraňuje značnou část rozpouštědla z mikroperlí, ale nerozpouští je. Během extrakce může být extrakční médium obsahující rozpuštěné rozpouštědlo odstraněno a nahrazeno čerstvým extrakčním médiem.

Po provedení kroku zchlazení se mikroperle mohou izolovat, jak je uvedeno výše, a je-li třeba, sušit vystavením vzduchu nebo jinými konvenčními chladicími technikami, jako například vakuovým sušením, přesušením vysoušedlem nebo podobně. Tento proces je velmi účinný v zapouzdřování aktivního činidla, neboť může být dosaženo zatížení jádra až asi 80 % hmot., s výhodou asi 50 % hmot.

Když se pro vytváření kapiček organické či olejové fáze v emulzi použije rozpouštědlové směsi, jedno

z rozpouštědel v rozpouštědlové směsi se ve zchlazovacím kroku extrahuje rychleji než druhé rozpouštědlo, např. první rozpouštědlo, etylacetát, v případě výhodné směsi etylacetát/benzylalkohol. Zůstává tedy velký zbytek druhého rozpouštědla (zde benzylalkoholu). Vzhledem k vysokému bodu varu se benzylalkohol nesnadno odstraňuje vystavením mikroperlí vzduchu nebo jinými konvenčními odpařovacími prostředky. Pro zlepšení účinnosti tohoto postupu mohou být do zchlazovacího extrakčního média před přidáním emulze přidána některá rychleji extrahovaná rozpouštědla. Koncentrace rychleji extrahovaného rozpouštědla ve zchlazovacím extrakčním médiu je zpravidla asi 20 až asi 70 % bodu bodu nasycení rozpouštědla v médiu při teplotě použité pro extrakci. Když se pak přidá emulze do zchlazovací kapaliny, je extrakce rychleji extrahovaného rozpouštědla potlačena, a je odstraněno více druhého, pomaleji extrahovaného rozpouštědla.

Přesné množství tohoto rychleji extrahovaného rozpouštědla přidané do zchlazovací kapaliny je důležité pro kvalitu finálních mikroperlí. Příliš mnoho rozpouštědla (tj. blízko bodu nasycení) má za následek porézní mikroperle s aktivním činidlem viditelným na povrchu, což může zapříčinit příliš velkou rychlost uvolňování. Příliš málo rozpouštědla ve zchlazovacím médiu má za následek vysokou zbytkovou úroveň obsahu pomaleji extrahovaného rozpouštědla a špatnou kvalitu mikroperlí. Také teplota zchlazovacího média je důležitá a ovlivňuje rozpustnost rozpouštědla a rychlost extrakce.

Teplotu i množství rychleji extrahovaného rozpouštědla je možno nastavit tak, aby příznivě přispěly k požadovaným finálním charakteristikám produktu, kterými jsou vysoce

porézní rychle uvolňující mikroperle, nebo pomalu uvolňující mikroperle mající nízkou porozitu.

Zchlazovacím médiem může být voda, vodný roztok nebo jiná vhodná kapalina, jejíž množství a druh závisí na rozpouštědle použitém v emulzní fázi. Zchlazovacím médiem je s výhodou voda. Zpravidla je množství zchlazovací kapaliny řádově 10 násobek nasyceného množství (tj. 10 násobek množství zchlazovací kapaliny potřebné k úplné absorpci množství rozpouštědla v emulzi). V závislosti na rozpouštědlovém systému však se může množství zchlazovací kapaliny měnit od asi 2 do asi 20 násobku nasyceného objemu. Kromě toho je vhodné uvést potřebu zchlazovací kapaliny relativně k velikosti vsázky (mikroperlového produktu). Tento poměr je indikací účinnosti extrakčního kroku a v některých případech určuje velikost vsázky pro daný soubor zařízení. Čím větší je tento poměr, tím většího množství je třeba na jednotku hmotnosti produktu. Na druhé straně s menším poměrem může být s tímtož množstvím zchlazovací lázně získáno více požadovaného produktu na jednotku hmotnosti. Tento poměr se mění od asi 0,1 do asi 10 litrů zchlazovací lázně na gram vyrobených mikroperlí. Výhodné jsou způsoby s poměrem menším než asi 1 litr na gram.

Za použití výhodné kombinace rozpouštědel benzylalkoholu a etylacetátu jeví obsah etylacetátu ve zchlazovací kapalině vliv na zbytkovou úroveň rozpouštědla v mikroperlovém produktu. Při nízkých obsazích etylacetátu ve zchlazovací lázni jsou rezidua benzylalkoholu v mikroperlích velká, zatímco etylacetát může být téměř nezjistitelný. Při vysokých obsazích etylacetátu ve zchlazovací kapalině může být v mikroperlích zadrženo víc

etylacetátu než benzylalkoholu. Při množství zchlazovací lázně asi 1 litr na gram aktivního činidla a zchlazovaného polymerního zapouzdřovacího materiálu je optimální asi 2 až 4 hmotnostní procenta etylacetátu ve zchlazovací kapalině při 0 až 10 °C.

Po kroku zchlazení se mikroperle izolují z vodného zchlazovacího roztoku jakýmkoliv vhodnými separačními prostředky - tekutina se může z mikroperlí dekantovat nebo se může suspenze mikroperlí filtrovat, například se může použít síťové kolony. Je-li třeba, může být použito různých dalších kombinací separačních technik. Výhodná je filtrace.

Odfiltrované mikroperle se pak podrobí kroku praní podle předloženého vynálezu pro ještě další snížení úrovně množství obsaženého zbytkového rozpouštědla (rozpouštědel), s výhodou na úroveň v rozmezí asi 0,2 až 2,0 %. V praxi bylo zjištěno, že v případě výhodného dvojnásobného rozpouštědla etylacetát/benzylalkohol jsou zbytkové úrovně obsahu benzylalkoholu bez kroku praní podle předloženého vynálezu stále ještě zpravidla v rozmezí 4 až 8 %. Tato úroveň obsahu zbytkového rozpouštědla v mikroperlích se jeví dostatečná pro urychlení procesu degradace, čímž se zkracuje skladovatelnost. Degradace mikroperlí může nastávat například nežádoucí hydrolýzou hydrolyzovatelných vazeb polymeru matrice zásaditým aktivním činidlem. Krok (kroky) praní podle předloženého vynálezu se tedy používají pro snížení obsahu zbytkového benzylalkoholu nebo jiného rozpouštědla v mikroperlích pro zpomalení procesu degradace.

Jak bylo uvedeno výše, prací roztok zahrnuje buď vodu samotnou, nebo s výhodou vodu a rozpouštědlo s ní mísitelné, které je také dobrým rozpouštědlem pro zbytkové rozpouštědlo

v mikroperlicích. Jestliže je zbytkovým rozpouštědlem ve způsobu podle předloženého vynálezu benzylalkohol, pro použití v pracím roztoku jsou výhodné C_1 - C_4 alifatické alkoholy. Tyto alkoholy jsou metanol, etanol, propanol, butanol a jejich izomery. Nejvýhodnějším alkoholem je etanol.

Koncentrace alkoholu v pracím roztoku se může měnit v závislosti na konkrétních okolnostech. Alkoholu zpravidla obsahuje méně než 50 % hmotnostních, s dolní mezí asi 5 %. Je tedy výhodné rozmezí obsahu alkoholu obvykle asi 5 % až asi 50 % hmotnostních. Ještě výhodněji je jeho obsah v rozmezí 15 % až asi 30 %.

Pro efektivnost kroku praní je také důležitá teplota pracího roztoku. Zpravidla zvýšení teploty snižuje potřebu času praní pro snížení zbývajícího zbytkového obsahu na požadovanou úroveň.

Na druhé straně, příliš vysoká teplota může být nepříznivá tím, že může dosáhnout nebo překročit teplotu měknutí polymeru matrice mikroperlí, což způsobuje jejich shlukování nebo slepování. Naopak, příliš nízká teplota může způsobovat, že se materiál matrice stává příliš tvrdým, čímž se zpomaluje rychlost se kterou se extrahují zbytky, a proces se může stát nepříjemně drahým. Bylo zjištěno, že vhodný a efektivní rozsah teplot je 5 °C až asi 40 °C. Použitá teplota může být s výhodou teplota místnosti, tj. asi 10 °C až asi 30 °C. Jestliže se jako pracího rozpouštědla používá samotné vody, používá se jí při zvýšené teplotě, tj. nad teplotou místnosti, s výhodou v rozmezí asi 25 °C až asi 40 °C, nejvýhodněji asi 37 °C.

Obvykle je žádoucí použít více než jednoho kroku praní, zpravidla dva nebo tři. Po každém takovémto kroku se mikroperle separují od pracovního roztoku známými separačními prostředky, např. filtrací, dekantací, odstředováním a podobně. Výhodná je filtrace.

Po každém separačním kroku se mikroperle mohou, je-li třeba, úplně nebo částečně vysušit za využití obvyklých sušících prostředků při teplotách v podstatě obdobných teplotě předchozího pracovního roztoku. Zvláště výhodným a užitečným bylo shledáno použití suchého stlačeného vzduchu při teplotách v rozmezí od asi 10 °C do asi 30 °C.

Mikroperlový produkt je obvykle vytvořen z částic kulového tvaru, nicméně někdy mohou mít mikroperle nepravidelný tvar. Mikroperle se mohou lišit velikostí, v rozmezí od submikronových do milimetrových průměrů. S výhodou se připravují mikroperle o velikosti 1 až 500 mikrometrů, ještě výhodněji 25 až 180 mikrometrů, jejichž podávání pacientovi se může provádět jehlou standardní velikosti.

S výhodou se pacientovi dávkuje mikroperle s obsahem léku jednorázovým podáváním, přičemž lék se uvolňuje plynulým nebo pulzním způsobem do pacienta, a je eliminována nutnost opakovaných injekcí.

Mikroperle obsahující aktivní činidlo jsou získávány a skladovány jako suchý materiál. Před podáváním pacientovi mohou být suché mikroperle suspendovány ve farmaceuticky akceptovatelném kapalném nosiči, například 2,5 % hmot. roztoku karboxymethylcelulózy, načež se suspenze injikuje do těla.

Mikroperle mohou být smíseny podle velikosti nebo podle druhu pro zajištění dodávání aktivního činidla pacientovi vícefázovým způsobem a/nebo způsobem, který poskytuje pacientovi různá aktivní činidla v různou dobu, nebo směs aktivních činidel současně. Například mohou být s primárním aktivním činidlem smíšena sekundární antibiotika, vakcíny nebo jakékoliv požadované aktivní činidlo, buď ve formě mikroperlí nebo v konvenční, nezapouzdřené formě, a podávána pacientovi.

Pro tyto materiály, které nemají skupiny nepoškozující integritu polymeru matrice, osvědčuje dodatečný krok (kroky) praní podle předloženého vynálezu přínosy ve zlepšení řízení charakteristik uvolňování aktivního činidla *in vivo* nebo ve snížení obsahu nežádoucího nebo případně škodlivého rozpouštědla.

Přehled obrázků na výkresech

Vynález bude dále ilustrován na následujících neomezujících příkladech a s ohledem na připojené výkresy, na kterých představuje

obr. 1 graf znázorňující snížení úrovně obsahu benzylalkoholu v hotovém produktu jako funkci koncentrace etanolu (5 %, 15 %, 20 %, 25 %) v prací směsi etanol:voda;

Obr. 2 graf znázorňující vliv koncentrace mikroperlí na úroveň zbytkového benzylalkoholu (BA) v hotovém produktu;

obr. 3 graf znázorňující vliv teploty kroku praní na

úroveň obsahu zbytkového benzylalkoholu (BA) v hotovém produktu;

obr. 4 graf znázorňující vliv úrovně zbytkového rozpouštědla (benzylalkoholu) na rozpad vyjádřený v molekulové hmotnosti matrice.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V typické 125 gramové vsázce bylo 75 g kopolymeru laktid:glykolid 75:25 Medisorb^R a 50 g risperidonu rozpuštěno ve 275 g benzylalkoholu a 900,25 g etylacetátu jako organická fáze. Vodná fáze obsahuje 90,0 g polyvinylalkoholu, 8910 g vody, 646,4 g etylacetátu a 298,3 g benzylalkoholu. Organická a vodná fáze byly čerpány přes statický mixer pro vytvoření emulze. Výsledná emulze byla uvedena do zchlazovací kapaliny obsahující 17 kg vody, 4487,8 g etylacetátu, 371,0 g uhličitanu sodného, a 294,0 g hydrouhličitanu sodného. Po 20 hodinách při přibližně 10 °C byly výsledné mikroperle odfiltrovány a proprány v prvním praní směsí 11,25 kg etanolu a 33,75 kg vody po dobu 2 hodiny při 10 °C. Mikroperle byly potom odfiltrovány a promyty roztokem 11,25 kg etanolu a 33,75 kg vody po dobu 6 hodin při 25 °C. Potom byla aplikována na odfiltrovaný produkt třetí prací kapalina z 756 g kyseliny citronové, 482 g fosforečnanu sodného a 45,0 kg vody při 25 °C po dobu 1 hodiny. Produkt pak byl propláchnut vodou, odfiltrován a vysušen. Tři vsázky vyrobené tímto postupem poskytly obsahy risperidonu 37,4 %, 37,0 % a 36,6 % hmotnostně. Úrovně obsahu benzylalkoholu byly 1,36 %, 1,36 %, 1,36 %.

1,26 %, a 1,38 % hmotnostně. Úrovně obsahu etylacetátu byly 0,09 %, 0,08 % a 0,09 % hmotnostně.

Příklad 2

Vliv procesu praní na charakteristiky mikroperlí

Vzorek mikroperlí nesoucích risperidon byl podroben sérii pokusů s praním pro určení vlivu na charakteristiky hotového produktu a pro nalezení výhodných podmínek praní. Vzorek obsahoval risperidon zapouzdřený v kopolymeru laktid:glykolid 75:25 Medisorb^R. Obsah léku byl 36,8 % hmotnostních, a úroveň obsahu benzylalkoholu byla asi 5,2 % hmotnostně před pokusy s praním. Mikroperle byly dopraveny do pracovního média, vzorky byly po zvoleném časovém úseku odtaženy a vakuově vysušeny.

Obr. 1 znázorňuje snížení úrovně obsahu benzylalkoholu v hotovém produktu jako funkci koncentrace etanolu (5 %, 15 %, 20 %, 25 %) v práci směsi etanol:voda. Vyšší úrovně obsahu etanolu poskytují méně zbytkového benzylalkoholu v hotovém produktu.

Obr. 2 znázorňuje, že v rozmezí 0,1 až 1,0 litrů roztoku na gram mikroperlí, nemá koncentrace mikroperlí v kroku praní vliv na úroveň zbytkového benzylalkoholu (BA) v hotovém produktu.

Obr. 3 znázorňuje vliv teploty kroku praní na úroveň obsahu zbytkového benzylalkoholu v hotovém produktu.

Tabulka 1 znázorňuje nárůst teploty (T_g) skelného přechodu hotových mikroperlí s růstem doby praní, a s růstem

koncentrace etanolu a příslušným poklesem koncentrace benzylalkoholu.

Tabulka 1				
Vliv doby etanolového praní a koncentrace etanolu na teplotu skelného přechodu T_g				
Doba praní (hodiny)	5 % etanol	15 % etanol	20 % etanol	25 % etanol
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

Mikroperle obsahující risperidon s různými úrovněmi obsahu benzylalkoholu byly umístěny při studii stability při teplotě místnosti. Obr. 4 demonstruje, že proces degradace, vyjádřený jako rychlost hydrolýzy biodegradabilního, biokompatibilního polymeru je silně ovlivněn úrovní obsahu zbytkového rozpouštědla ve finálním výrobku. Konstanta rozpadu molekulové hmotnosti byla vynesena proti úrovni obsahu benzylalkoholu pro různé vzorky mikroperlí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy biodegradovatelných biokompatibilních mikroperlí, zahrnující: kontaktování mikroperlí obsahujících biodegradovatelnou biokompatibilní polymerní matrici obsahující aktivní činidlo a organické rozpouštědlo s vodným rozpouštědlovým systémem, čímž se obsah uvedeného organického rozpouštědla v uvedených mikroperlích sníží na 2 % nebo méně, vztaženo na hmotnost uvedených mikroperlí, přičemž uvedený rozpouštědlový systém vyhovuje alespoň jedné z podmínek (a) že v průběhu alespoň části doby, kdy je ve styku s uvedenými částicemi, má zvýšenou teplotu, přičemž organické rozpouštědlo je prosté halogenovaných uhlovodíků a (b) že obsahuje vodu a s vodou mísitelné rozpouštědlo pro uvedené organické rozpouštědlo; a oddělení uvedených mikroperlí z uvedeného vodného rozpouštědlového systému.

2. Způsob podle nároku 1 pro přípravu biodegradovatelných, biokompatibilních mikroperlí zahrnující:

A) přípravu první fáze obsahující:

- (1) biodegradovatelné, biokompatibilní polymerní zapouzdřovací pojivo, a
- (2) aktivní činidlo mající omezenou rozpustnost ve vodě, rozpuštěné nebo dispergované v prvním rozpouštědle;

B) přípravu vodné druhé fáze;

C) spojení uvedené první fáze a uvedené druhé fáze za působení míchacího prostředku pro vytvoření emulze, ve které je uvedená první fáze nespojitá a uvedená druhá fáze spojitá;

D) oddělení uvedené nespojité první fáze od uvedené spojité druhé fáze; a

E) praní uvedené nespojité první fáze

spojité druhé fáze; a

E) praní uvedené nespojitě první fáze

(1) vodou při teplotě v rozmezí asi 25 °C do asi 40 °C, nebo

(2) vodným roztokem obsahujícím vodu a druhým rozpouštědlem pro zbytkové první rozpouštědlo v uvedené první fázi,

čímž se sníží úroveň obsahu zbytkového prvního rozpouštědla na méně než asi 2 % hmotnostní uvedených mikroperlí.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že dále zahrnuje krok rychlého zchlazení mezi kroky C) a D).

4. Způsob podle nároku 1 pro přípravu biodegradovatelných, biokompatibilních mikroperlí, zahrnující

A) přípravu první fáze obsahující aktivní činidlo, biodegradovatelný, biokompatibilní polymer, a první rozpouštědlo;

B) přípravu druhé fáze, ve které je uvedená první fáze v podstatě nemísitelná;

C) vedení uvedené první fáze statickým mixerem první rychlostí průtoku;

D) vedení uvedené druhé fáze uvedeným statickým mixerem druhou rychlostí průtoku tak, že první fáze a druhá fáze protékají současně uvedeným statickým mixerem, přičemž se vytvářejí mikroperle obsahující uvedené aktivní činidlo;

E) izolaci uvedených mikroperlí; a

F) praní uvedených mikroperlí vodou při zvýšené teplotě nebo vodným roztokem obsahujícím vodu a druhé rozpouštědlo pro zbytkové první rozpouštědlo v uvedených mikroperlích, čímž se sníží úroveň obsahu

benzylalkoholu na méně než 2 % hmotnosti uvedených mikroperlí.

5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 2 až 4, **vyznačující se tím**, že uvedené první rozpouštědlo je rozpouštědlová směs alespoň dvou navzájem mísitelných organických rozpouštědel, a uvedená druhá fáze zahrnuje vodu a volitelně hydrofilní koloid nebo povrchově aktivní činidlo.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že jedním z uvedených organických rozpouštědel je ester a druhým je benzylalkohol.

7. Způsob podle některého z nároků 5 a 6, **vyznačující se tím**, že uvedená rozpouštědlová směs sestává z etylacetátu a benzylalkoholu, uvedená druhá fáze obsahuje polyvinylalkohol, a uvedený polymer nebo pojivo je vybrané ze skupiny poly (kyselina glykolová), poly (kyselina d,l-mléčná), poly (kyselina l-mléčná) a jejich kopolymery.

8. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že uvedené aktivní činidlo zahrnuje alespoň jednu zásaditou skupinu.

9. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že uvedené aktivní činidlo je vybráno ze skupiny sestávající z risperidonu, 9-hydroxyrisperidonu, a jejich farmaceuticky akceptovatelných solí.

10. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků **vyznačující se tím**, že uvedený vodný roztok nebo vodný rozpouštědlový systém obsahuje vodu a C₁-C₄ alkohol.

11. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků **vyznačující se tím**, že uvedený C_1 - C_4 alkohol je etanol.

12. Způsob podle nároku 1 pro přípravu biodegradovatelných, biokompatibilních mikroperlí zahrnující:

- A) přípravu první fáze obsahující
 - 1) biodegradovatelné, biokompatibilní polymerní zapouzdřující pojivo vybrané ze skupiny poly (kyselina glykolová), poly (kyselina d,l-mléčná), poly (kyselina l-mléčná) a jejich kopolymery, a
 - 2) aktivní činidlo vybrané ze skupiny risperidon, 9-hydroxy risperidon a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, rozpuštěné nebo dispergované ve směsi obsahující etylacetát a benzylalkohol, přičemž uvedená směs je prostá halogenovaných uhlovodíků;
- B) přípravu druhé fáze obsahující polyvinylalkohol rozpuštěný ve vodě;
- C) spojení uvedené první fáze a uvedené druhé fáze ve statickém mixeru pro vytvoření emulze, ve které je uvedená první fáze nespojitá a uvedená druhá fáze spojitá;
- D) uvedení první a druhé fáze do zchlazovací kapaliny;
- E) izolaci uvedené nespojité první fáze ve formě mikroperlí; a
- F) praní uvedené nespojité první fáze vodným roztokem obsahujícím vodu a etanol, čímž se sníží úroveň obsahu benzylalkoholu na méně než 2 % hmotnosti uvedených mikroperlí.

13. Částicový materiál obsahující mikroperle biodegradovatelné biokompatibilní polymerní matrice

obsahující aktivní činidlo a organické rozpouštědlo, přičemž uvedené organické rozpouštědlo je v uvedených mikroperlích přítomno v množství 2 % nebo méně celkové hmotnosti mikroperlí.

14. Mikroperle z biodegradovatelné biokompatibilní polymerní matrice obsahující aktivní činidlo, připravené způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12.

15. Farmaceutická kompozice obsahující mikroperle podle kteréhokoliv z nároků 13 a 14 spolu s alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným nosičem nebo excipientem.

16. Kompozice podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že uvedené polymerní pojivo je kopolymer kyseliny glykolové a kyseliny d,l-mléčné.

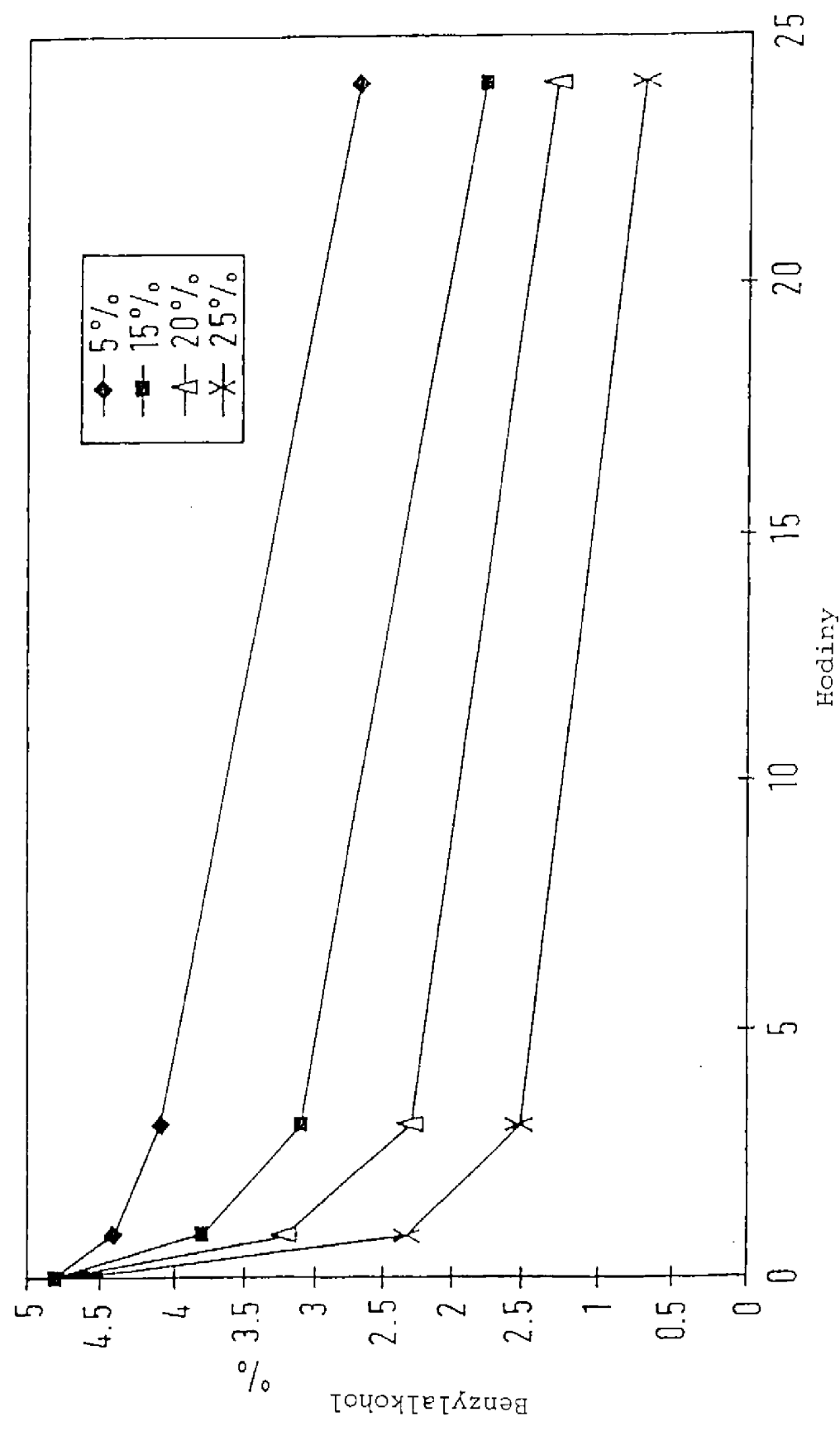
17. Kompozice podle některého z nároků 15 a 16, **vyznačující se tím**, že obsah uvedeného zbytkového rozpouštědla v uvedených mikroperlích je v rozmezí 0,5 až 1,5 % hmotnostních, a uvedené zbytkové rozpouštědlo je benzylalkohol.

18. Kompozice podle nároku 15, obsahující biodegradovatelné a biokompatibilní mikroperle, v rozmezí velikosti asi 25 až asi 180 mikrometrů, ve farmaceuticky akceptovatelném nosiči, přičemž mikroperle obsahují kopolymer poly (glykolové kyseliny) a poly (d,l-mléčné kyseliny), v němž molární poměr laktidu a glykolidu je v rozmezí 85:15 až 50:50, a v němž je dispergováno nebo rozpuštěno 35 až 40 % aktivního činidla vybraného ze skupiny risperidon, 9-hydroxy-risperidon a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, a 0,5 až 1,5 % hmotnostních

benzylalkoholu.

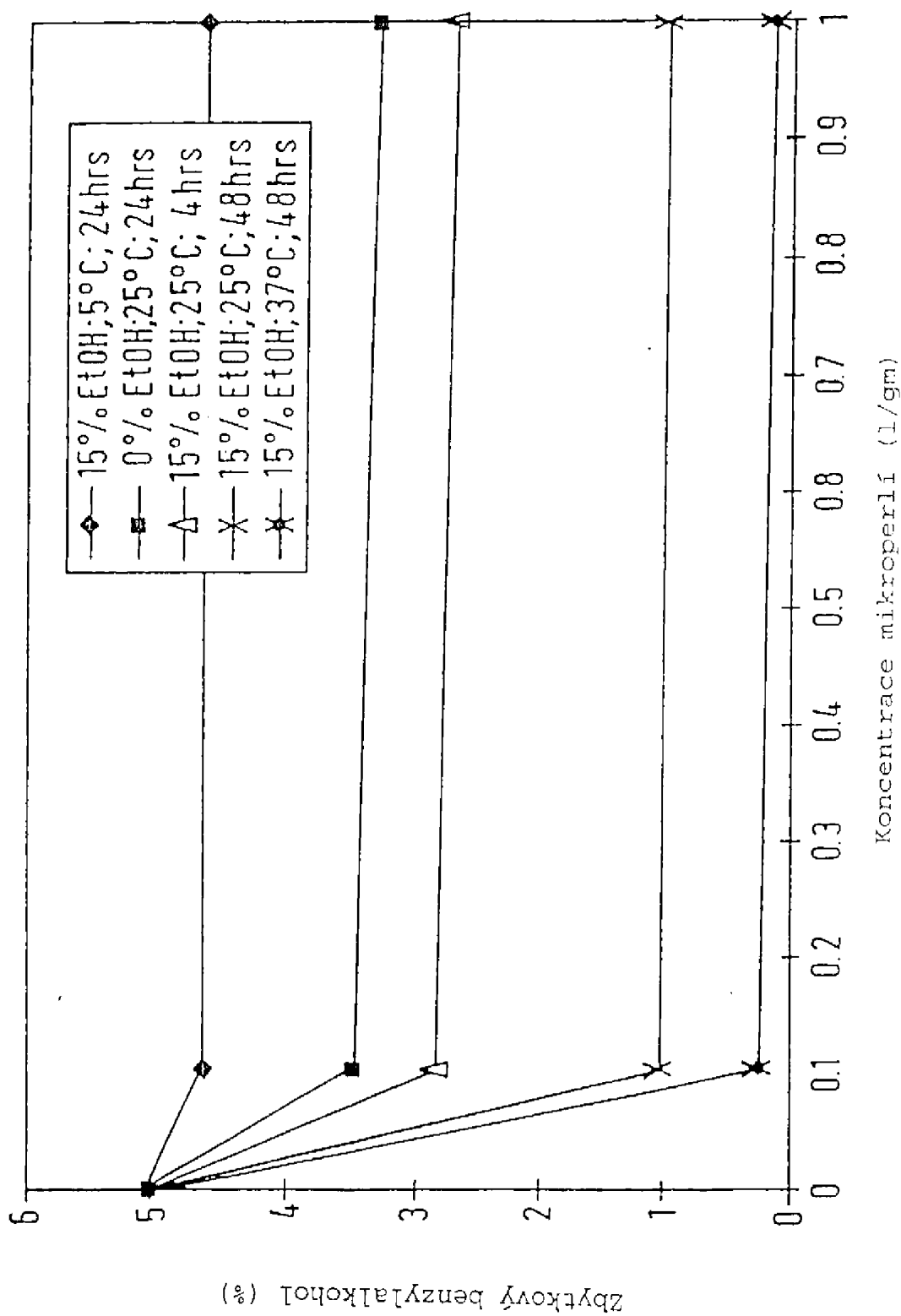
19. Použití částic připravených způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 k výrobě léku pro použití při diagnostických a terapeutických postupech.

Vliv etanolového prání na zbytkové rozpouštědlo



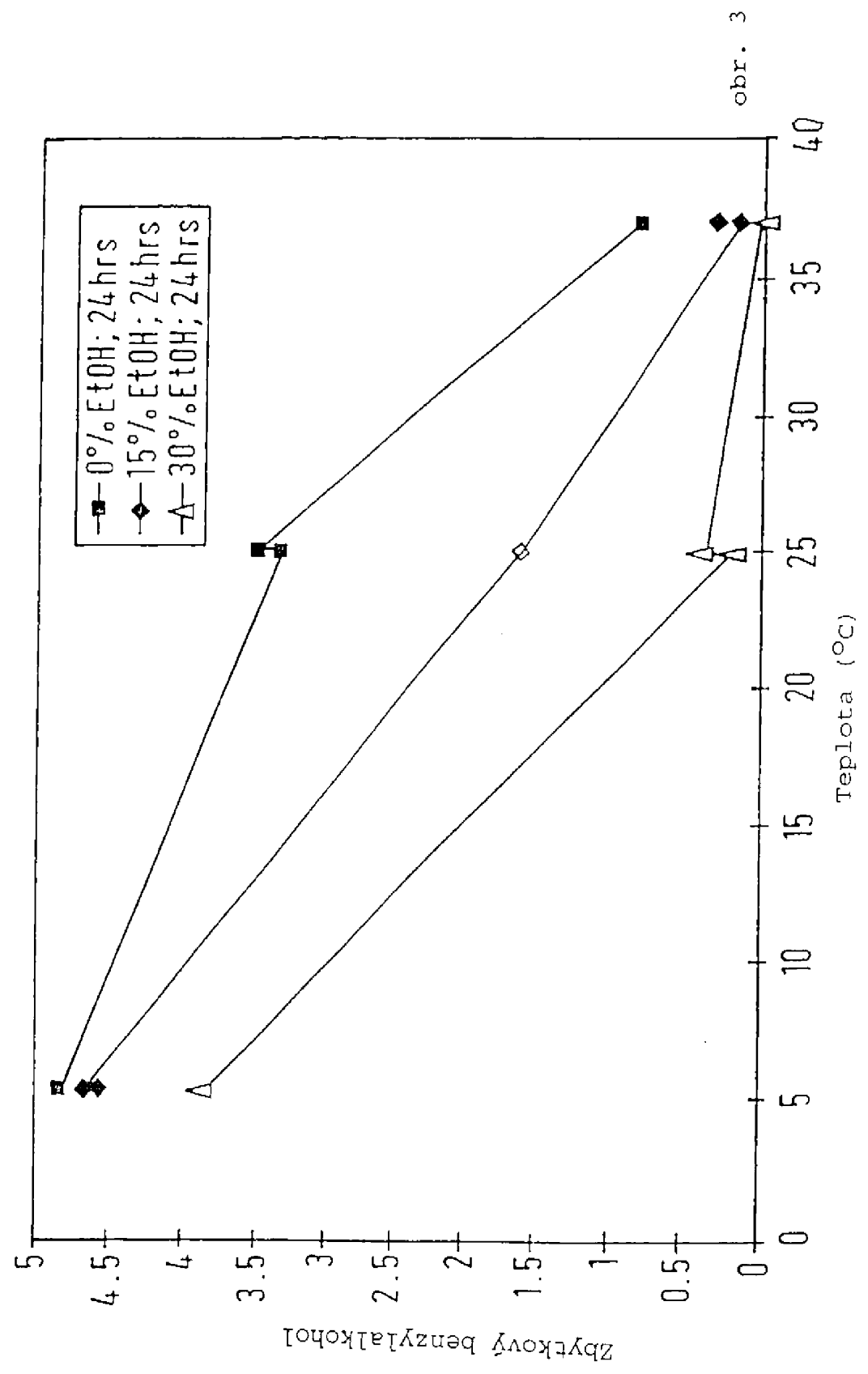
obr. 1

Zbytkový benzylalkohol v závislosti na
koncentraci mikropelířů



obr. 2

Zbytkový benzylalkohol proti teplotě

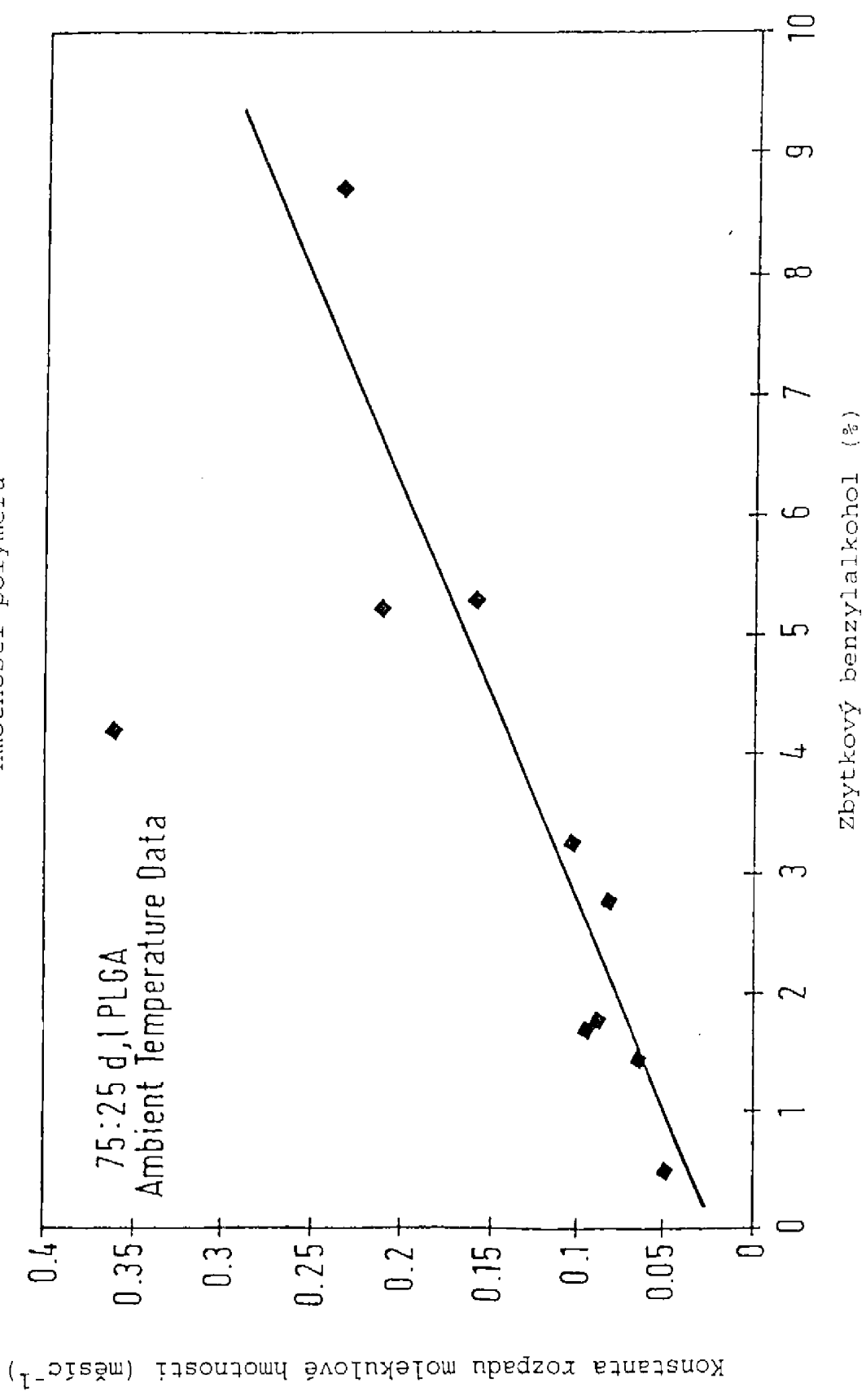


obr. 3

Rst

obr. 4

Vliv benzylalkoholu na rozpad molekulové
hmotnosti polymeru



fb