



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 309226

(13) B1

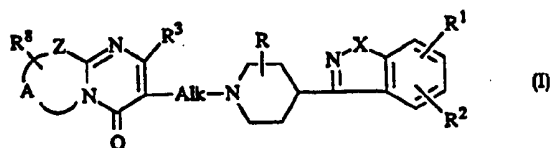
(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/517, 31/519, A 61 P 25/18

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19962040	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.11.11, PCT/EP94/03754
(22) Inng. dag	1996.05.20	(85) Videreføringsdag	1996.05.20
(24) Løpedag	1994.11.11	(30) Prioritet	1993.11.19, US, 154403
(41) Alm. tilgj.	1996.07.15		
(45) Meddelt dato	2001.01.02		

(71) Patenthaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE Alkermes Controlled Therapeutics Inc II, 64 Sidney Street, Cambridge, MA 02139-4136, US
(72) Oppfinner	Jean Louis Mesens, Wechelderzande, BE Michael E. Rickey, Loveland, OH, US Thomas J. Atkins, Cincinnati, OH, US
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse	Mikroinnkapslede 3-piperidiny-substituerte 1,2-benzisoksazoler og 1,2-benzisotiazoler
(56) Anførte publikasjoner	US 4389330
(57) Sammendrag	En farmasøytisk sammensetning omfattende bioned-brytende og biokompatible mikropartikler inneholdende 1,2-benzazol med formel (I)



eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonsalt derav, hvor R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; R¹ og R² uavhengig er hydrogen, halogen, hydroksey, C₁₋₆alkyloksy og C₁₋₆alkyl; X er O eller S; Alk er C₁₋₆alkandyl; og R³ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; Z er -S-, -CH₂, eller -CR⁴=CR⁵-; hvor R⁴ og R⁵ uavhengig er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; A er en bivalent radikal -CH₂-CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -CR⁶=CR⁷, hvori R⁶ og R⁷ er hydrogen, halogen, amino eller C₁₋₆alkyl; og R⁸ er hydrogen eller hydroksyl; i en polymer mat-riks.

Bakgrunnen for oppfinnelsen

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører mikroinnkapslede 3-piperidinylnsubstituerte 1,2-benzisoksazoler og 1,2-benzisotiazoler, deres fremstilling.

10 US patent nr. 4,804,663 beskriver 3-piperidinyln-1,2-benzisotiazoler og 3-piperidinyln-1,2-benzisoksazoler som har antipsykotiske egenskaper. Spesielt beskrives, 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoksazol-3-yl)-1-piperidinyln]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrid[1,2a]pyrimidin-4-on ("risperidon").

15 US patent nr. 5,158,952 beskriver 3-piperidinyln-1,2-benzisoksazoler som har langvarige antipsykotiske egenskaper, spesielt 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoksazol 3-yl)-1-piperidinyln]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroksey-2-metyl-4H-pyrid[1,2a]pyrimidin-4-on ("9-hydroksey-risperidon").

20 Et antall fremgangsmåter er kjent hvorved forbindelser kan innkapsles i form av mikropartikler. I mange av disse prosesser dispergeres materialet som skal innkapsles i et løsningsmiddel inneholdende et veggdannende materiale. I ett
25 eneste trinn av prosessen fjernes løsningsmiddelet fra mikropartiklene, og deretter erholdes det mikropartikulære produkt.

30 US patent nr. 3,737,337 beskriver fremstillingen av et vegg- eller skjelldannende polymert materiale i et løsningsmiddel som bare er delvis blandbart med vann. Et fast stoff eller et kjernemateriale oppløses eller dispergeres i den polymer-holdige løsning, og deretter dispergeres den kjernematerialholdige løsning i en vandig væske som ikke er
35 blandbar med det organiske løsningsmiddelet for å fjerne løsningsmiddelet fra mikropartiklene.

Et annet eksempel på en prosess hvor løsningsmiddelet fjernes fra mikropartiklene inneholdende en substans, er beskrevet i US patent nr. 3,523,906. I denne prosess emulgeres et materiale som skal innkapsles, i en løsning av et polymert materiale i et løsningsmiddel som ikke er blandbart med vann, og deretter emulgeres emulsjonen i en vandig oppløsning inneholdende en hydrofil kolloid. Løsningsmid-

5 delfjerning fra mikropartiklene utføres deretter ved inndampning, og produktet erholdes.

10

I US patent nr. 3,691,090 inndampes det organiske løsningsmiddel fra en dispersjon av mikropartikler i en vandig medium, fortrinnsvis under redusert trykk.

15

På samme måte beskriver US patent 3,891,570 en fremgangsmåte hvor et løsningsmiddel fra en dispersjon av mikropartikler i et flerverdige alkoholisk medium inndampes fra mikropartiklene ved anvendelse av varme eller ved å utsette mikropartiklene for redusert trykk. Et annet eksempel på

20

en løsningsmiddelfjerningsprosess er vist i US patent nr. 3,960,757.

25

US patenter nr. 4,389,330 og 4,530,840 beskriver fremstillingen av mikropartikler inneholdende et aktivt middel ved en fremgangsmåte som omfatter: (a) å oppløse eller dispergere et aktivt middel i et løsningsmiddel og oppløse et veggdannende materiale i det løsningsmiddelet, (b) dispergere løsningsmiddelet inneholdende det aktive reagens og veggdannende materiale i et kontinuerlig fase prosess-

30 medium:

30

(c) å inndampe en del av løsningsmiddelet fra dispersjonen i trinn (b), derved danne mikropartikler inneholdende det aktive reagens i suspensjonen; og (d) ekstrahere det gjenværende løsningsmiddel fra mikropartiklene.

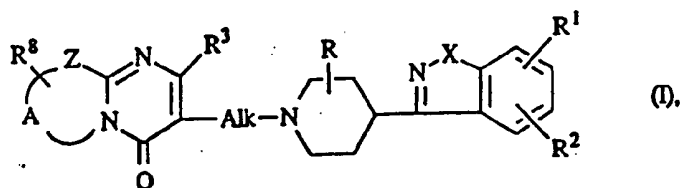
35

Beskrivelse av oppfinnelsen

Oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning omfat-

tende omfattende mikropartikler bestående av en polymer matriks inneholdende 1,2 -benzazol med formel

5



10

eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonsalt derav, hvori R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, R¹ og R² uavhengige er hydrogen, halogen, hydroksy, C₁₋₆alkyloksy og C₁₋₆alkyl;

15

X er O eller S;

Alk er C₁₋₄alkandiyl og

R³ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;

Z er -S-, -CH₂-, eller -CR⁴=CR⁵-; hvor R⁴ og R⁵ uavhengig er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;

20

A er en bivalent radikal-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller CR⁶=CR⁷-; hvori R⁶ og R⁷ er hydrogen, halogen, amino eller C₁₋₆alkyl; og

R⁸ er hydrogen eller hydroksyl,

mikropartiklene lages av et polymert matriksmateriale som

25

velges fra poly(glykolsyre), poly-D,L-melkesyre, poly-L-melkesyre, kopolymerer av de foregående, poly(alifatiske karboksylsyrer) ko-polyoksalater, polykaprolakton, polydioksonon, poly(ortokarbonater), poly(acetaler), poly(melkesyrekaprolakton), polyortoestere, poly(glykolsyrekaprolakton), polyanhydrider, albumin, kasein og vokser; som har en molekylvekt i området 100,000 til 300,000.

30

I de foregående definisjoner er uttrykket "halogen" generisk med fluor, klor, brom og jod; "C₁₋₆alkyl" er ment å innbefatte rette eller forgrenede hydrokarbonradikaler fra 1 til 6 karbonatomer, så som for eksempel metyl, etyl,

35

propyl, butyl, pentyl, heksyl, og isomerer derav;

"C₁₋₄alkandiyl" er ment å innbefatte bivalente rette eller forgrenede alkandiylradikaler med fra 1 til 4 karbonatomer, så som for eksempel, metylen, etylen, propylen, butylen, og isomerer derav.

Foretrukne forbindelser innenfor oppfinnelsen er de forbindelser hvor R³ er C₁₋₆alkyl og A er et bivalent radikal -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, eller -CR⁶=CR⁷-, hvori R⁶ og R⁷ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl.

Spesielt foretrukne forbindelser er de foretrukne forbindelser hvor X er oksygen, R er hydrogen, R¹ er halogen eller spesielt hydrogen, og R² er hydrogen, halogen, hydroksey eller C₁₋₆alkyloksy.

Mer spesielt foretrukne forbindelser er de spesielt foretrukne forbindelser hvor -Z-A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -S-CH₂-CH₂-, S-(CH₂)₃-, S-CR⁶=CR⁷-, eller -CH=CH-CR⁶=C⁷, hvorav R⁶ og R⁷ uavhengig er hydrogen eller metyl, og R⁸ er hydrogen eller 9-hydroksey.

De mest foretrukne forbindelser er 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoksazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-on ("risperidon") og de farmasøytiske akseptable syreaddisjonsalter derav.

Forbindelsene med formel (I) kan generelt fremstilles ved fremgangsmåter beskrevet i US-4,804,663 eller US-5,158,952.

Forbindelsene med formel (I) har basiske egenskaper, og følgelig kan de omdannes til sine terapeutiske aktive ikke-toksiske syreaddisjonsaltformer ved å behandle dem med egnede syrer, for eksempel uorganiske syrer, såsom hydrohalogensyre, for eksempel saltsyre, hydrobromsyre og lignende; svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, og lignende; eller organiske syrer, såsom for eksempel eddiksyre, pro-

pansyre, hydroeddiksyre, 2-hydroksypropansyre, 2-okso-
propansyre, etandisyre, propandisyre, butandisyre,
(Z)-2-butendisyre, (E)-2-butendisyre, 2-hydroksybutandi-
syre, 2,3-dihydroksybutandisyre, 2-hydroksy-1,2,3,propan-
5 trikarboksylsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzen-
sulfonsyre, tolulensulfonsyre, cykloheksasulfaminsyre, 2-
hydroksybenzosyre, 4-amino-2-hydroksybenzosyre og lignende
syrer.

10 Forbindelsene med formel (I) er kraftige antagonist av en
serie nevrotransmittere, og som et resultat, har de nyttige
farmakologiske egenskaper. Spesielt er forbindelsene med
formel (I) kombinerte serotonin- og dopaminantagonister.
Følgelig er de nyttige som antipsykotiske midler og i be-
15 handlingen av et stort antall plager hvor serotoninfri-
gjørelse er av avgjørende betydning såsom for eksempel i
blokkeringen av serotonininduserte kontraksjoner av bron-
kiale vev og av blodkar, arterier samt vener. Terapeutiske
indikasjoner for å anvende foreliggende for- bindelser er
20 hovedsakelig på CNS-området dvs. som antipsykotiske midler,
og derfor kan de anvendes for å bekjempe psykoser, spesielt
schizofreni, aggressiv oppførsel, angst, depresjon og mig-
rene. I tillegg er forbindelsene med formel (I) også nytt-
25 ige som sedative, anxyolytiske, anti-aggressive, anti-
stress og muskel- beskyttende midler.

En fremgangsmåte for å behandle varmblodige dyr som lider
av psykotiske forstyrrelser, omfatter systemisk admini-
strasjon av en effektiv mengde av en mikroinnkapslet for-
30 bindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt
syreaddisjonsalt derav i blanding med et farmasøytisk
bærerstoff. Eller alternativt kan fremstillingen av et
medikament av en mikroinnkapslet forbindelse med formel (I)
anvendes for behandling av psykotiske forstyrrelser. I et
35 ytterligere alternativ tilveiebringes anvendelsen av en
mikroinnkapslet forbindelse med formel (I) eller et farma-
søytisk ekseptabelt syreaddisjonsalt derav i blanding med

et farmasøytisk bærerstoff for behandling av psykotiske lidelser. Generelt ansees at en effektiv mengde av den aktive ingrediens i seg selv vil være fra 0,01 mg/kg til 4 mg/kg kroppsvekt, men foretrukket fra 0,04 mg/kg til 2 mg/kg kroppsvekt.

5
10
15
Med uttrykket "administrert" som er anvendt her, menes enhver metode for å levere de 1,2-benzasolholdige mikropartikler ifølge oppfinnelsen til varmblodige dyr, som for eksempel parenteral, (intravenøs, intramuskulær eller subkutan) administrasjon. Med "mikropartikler" menes faste partikler som inneholder et aktivt reagens, herunder 1,2-benzasol, enten i løsning eller i krystallinsk form. Det aktive reagens dispergeres eller oppløses i polymeren som tjener som matriks for partikkelen.

20
25
30
Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan anvendes for å hemme serotonergisk eller dopaminergisk overstimulasjon i varmblodige dyr, idet det administreres en bionedbrytbar og biokompatibel mikropartikulær sammensetning omfattende en 1,2-benzazol med formel (I) inne i en polymer matriks. Eller alternativt anvendes et medikament av en bionedbrytbar og biokompatibel mikropartikkelsammensetning omfattende en 1,2-benzazol med formel (I) innen en polymer matriks for hemming av serotonergisk eller dopaminergisk overstimulering i varmblodige dyr. Eller anvendelse av bionedbrytbare og biokompatible mikropartikkel sammensetninger omfatter en 1,2-benzazol av formel (I) innen en polymer matriks for hemming av serotinergeriske eller dopaminergiske overstimuleringer i varmblodige dyr.

35
I et annet aspekt fremstilles mikropartikler av en biokompatibel og bionedbrytbar matriks inneholdende en forbindelse med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonsalt derav.

Sammensetningene ifølge denne oppfinnelse er nyttige for å

5 behandle mentale sykdommer i varmblodige dyr, fortrinnsvis pattedyr, mer foretrukket mennesker, (i det følgende kollektivt omtalt som "pasienter") hvor behandlingen omfatter å gi slike pasienter bionedbrytbare mikropartikler innkapslet med en 1,2-benzasol som beskrevet ovenfor.

10 Sammensetningene i følge denne oppfinnelse omfatter mikropartikler utformet for kontrollert frigivelse fra biokompatibel, bionedbrytbar matris over en forlenget tidsperiode av en effektiv mengde av en 1,2-benzazolen med formel (I).
15 De utviser fordeler i forhold til sammensetninger som er kjent i faget, slike fordeler omfatter blant annet det faktum at det er et bionedbrytbart system, et injiserbart system som forhindrer dosetap under behandlingen, evnen til å blande mikropartikler inneholdende forskjellige medisiner, og evnen til å programmere frigivelse (multifaset frigivelsesmønster) for å gi hurtigere eller langsommere hastigheter for medisinfrigivelse etter behov.

20 I en foretrukken utførelsesform oppnåes administrasjonen av en 1,2-benzazolene til pasientene ved en enkelt administrasjon av de medisininnkapslede mikropartikler som frigir medisinen på konstant eller pulsert måte inn i pasienten og eliminerer behovet for gjentagende injeksjoner.

25 Produktet ifølge foreliggende oppfinnelse gir den fordel at det har virkningsvarighet som varierer fra 7 til 200 dager, avhengig av den valgte mikropartikkeltype. I en foretrukken utførelsesform er mikropartikkelene således utformet at de
30 gir behandling til pasienter i en periode på 14 til 100 dager, spesielt 14 til 50 eller 60, eller 30 til 60 dager. Varigheten av virkningen kan reguleres ved manipulasjon av polymersammensetningen, polymermedisin-forholdet og mikropartikkelstørrelsen. En annen viktig fordel ifølge foreliggende oppfinnelse er at praktisk talt alt aktivt reagens
35 leveres til pasienten, fordi den anvendte polymer er bionedbrytbar og derved gjør det mulig å frigi all innkapslet

reagens til pasienten.

Det polymere matriksmaterialet i mikropartiklene ifølge foreliggende oppfinnelse er et biokompatibelt og et bioned-
5 brytbar polymert materiale. Uttrykket "biokompatibel" defineres som et polymert materiale som ikke er toksisk for det menneskelige legeme, ikke er karsinogent og induserer ikke signifikant inflammasjon i kroppsvev. Matriksmaterialet bør være bionedbrytbart i den forstand at det polymere
10 materialet bør nedbrytes av legemlige prosesser til produkter som lett fjernes av legemet, og de bør ikke akkumuleres i kroppen. Produktene av bionedbrytningen bør også være biokompatible med legemet på samme måte som den polymere matriks er biokompatibel med legemet.

15 Den foretrukne polymer for anvendelse ved utførelse av denne oppfinnelsen er dl-(polylaktid-ko-glykolid), det vil si en kopolymer av poly(glykolsyre) og poly-D,L-melkesyre. Det er foretrukket at det molare forhold mellom laktid og glykolid i en sådan kopololymer er i området fra 85:15 til
20 omkring 35:65, fortrinnsvis fra 75:25 til omkring 50:50, f.eks. si 85:15, 65:35 eller 50:50.

Mengden av aktivt reagens som innlemmes i mikropartiklene
25 varierer normalt fra ca. 1 vekt% til ca. 90 vekt%, fortrinnsvis 30 til 50 vekt%, mer foretrukket 35 til 40 vekt%. Med vekt% menes andeler reagens i forhold til mikropartikkelens totale vekt. For eksempel betyr 10 vekt% reagens 10 deler reagens og 90 deler polymer beregnet i vekt.

30 Molekylvekten for det polymere matriksmaterialet er av en viss betydning. Molekylvekten bør være tilstrekkelig høy til å muliggjøre dannelse av tilfredsstillende polymere belegg, det vil si polymeren bør være en god filmdanner.
35 Normalt er en tilfredsstillende molekylvekt i området 5,000 til 500,000 dalton, fortrinnsvis fra 50,000 til 400,000, mer foretrukket fra 100,000 til 300,000, spesielt fra

100,000 til 200,000 og mer foretrukket ca. 150,000 dalton. Imidlertid siden filmens egenskaper også delvis er avhengig av det spesielle polymere materialet som anvendes, er det meget vanskelig å spesifisere et passende molekylvektområde
5 for alle polymerer. Molekylvekten for en polymer er også viktig når det gjelder dens innflytelse på bionedrytnings- hastigheten for polymeren. For en diffusjonal mekanisme for medisinfrigivelse bør polymeren forbli intakt inntil all
10 medisin er frigitt fra mikropartiklene og deretter ned- brytes. Medisinen kan også frigis fra mikropartiklene idet den polymere eksipiens bioeroderer. Ved et egnet utvalg av polymere materialer kan det fremstilles en mikropartikkel- formulering hvor de resulterende mikropartiklene utøver
15 både diffusjonale frigivings- og bionedbrytende frigiv- elses- egenskaper. Dette er nyttig ved utforming av multi- fasiske frigivelsesmønstre.

Mikropartikkelproduktet ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved enhver fremgangsmåte som er i stand til å
20 gi mikropartikler i et størrelsesområde som er akseptabelt for anvendelse i en injiserbar sammensetning, såsom metodene beskrevet i US-4,389,330 og US-4,530,840. En foretruk- ken fremstillingsmetode er den beskrevet i det førstnevnte patent og omfatter å oppløse eller dispergere det aktive
25 reagens i et egnet løsningsmiddel. Til det reagensholdige medium tilsettes det polymere matriksmaterialet i en mengde som står i relasjon til den aktive ingrediens som tilveie- bringer et produkt med den ønskede konsentrasjon av aktiv reagens. Eventuelt kan alle ingrediensene i mikropartik-
30 kelproduktet blandes sammen i løsningsmiddelmediet.

Løsningsmidler for reagensen og det polymere matriks mater- ialet som kan anvendes ved utøvelsen av foreliggende opp-
35 finnelse, innbefatter organiske løsningsmidler såsom ace- ton; halogenerte hydrokarboner som kloroform, metylenklorid og lignende; aromatiske hydrokarbonforbindelser; halogen- erte aromatiske hydrokarbonforbindelser; cykliske etere;

alkoholer, så som benzylalkohol; etylacetat og lignende. Et foretrukket løsningsmiddel er en blanding av benzylalkohol og etylacetat.

5 Blandingen av ingredienser i løsningsmiddelet emulgeres i et fasekontinuerlig prosessmedium, idet det fasekontinuerlige medium er sådant at en dispersjon av mikrodråper inneholdende de antydede ingredienser dannes i det fasekontinuerlige medium. Naturligvis må det fasekontinuerlige prosessmedium og den organiske fase stort sett være ikke
10 blandbare. Det fasekontinuerlige prosessmedium som er mest anvendt, er vann, skjønt ikke-vandige medier, såsom xylen, toluen og syntetiske og naturlige oljer kan anvendes.

15 Normalt tilsettes en surfaktant til det fasekontinuerlige prosessmedium for å forhindre at mikropartikler agglomererer og for å kontrollere størrelsen på løsningsmiddel-
mikrodråpene i emulsjonen. En foretrukken surfaktant/dispersjonsmediumkombinasjon er en 0,1 til 10 vekt%, fortrinnsvis 0,5 til 2 vekt% løsning av poly(vinylalkohol) i
20 vann. Dispersjonen er dannes ved mekanisk agitasjon av de blandede materialer. En emulsjon kan også dannes ved å tilsette små dråper av løsningen av det aktive reagens/veggdannende materiale til det fasekontinuerlige prosessmedium.

25
Temperaturen under dannelsen av emulsjonen er ikke spesielt kritisk, men den kan ha innflytelse på størrelsen og kvaliteten på mikropartiklene og oppløseligheten i reagenset i
30 den kontinuerlige fase. Naturligvis er det ønskelig å ha så lite av reagenset i den kontinuerlige fase som mulig. Videre, avhengig av løsningsmiddelet og det anvendte fasekontinuerlige prosessmedium må temperaturen ikke være altfor lav, ellers vil løsningsmiddelet og prosessmedium
35 stivne eller bli altfor viskøst for praktiske formål. På den annen side må den ikke være så høy at prosessmediet fordamper eller at det flytende prosessmedium ikke vil

oppretholdes. Videre kan temperaturen i mediet ikke være så høy at stabiliteten for det pulverformede aktive reagens som innlemmes i mikropartiklene påvirkes på ugunstig måte. Følgelig kan dispersjonsprosessen utføres ved enhver temperatur som opprettholder stabile arbeidsbetingelser, fortrinnsvis 20°C til 60°C avhengig av reagenset og den valgte eksipient.

Den dannede dispersjon er stabil, og fra denne dispersjon kan det organiske fasefluidium delvis fjernes i det første trinn av løsningsmiddelfjerningsprosessen. Løsningsmiddelet kan fjernes ved vanlige teknikker, såsom oppvarming, anvendelse av redusert trykk, eller en kombinasjon av begge. Temperaturen som anvendes for å avdunste løsningsmiddel fra mikrodråpen, er ikke kritisk, men den bør ikke så høy at den nedbryter reagenset som anvendes ved fremstillingen av en gitt mikropartikkel eller avdunste løsningsmiddelet ved en hastighet som er hurtig nok til å forårsake defekter i det veggdannende materiale. Generelt fjernes fra 10 til 90%, fortrinnsvis 40 til 60% av løsningsmiddelet i det første løsningsmiddelfjernende trinn. Etter det første trinn isoleres de dispergerte mikropartikler i det flytende medium som ikke er blandbart med løsningsmiddelet, fra flytende medium ved enhver bekvem separasjonsteknikk. Således kan for eksempel væsken dekanteres fra mikropartiklene eller mikropartikkelsuspensjonen kan filtreres. Forskjellig andre kombinasjoner av separasjonsteknikker kan anvendes, hvis ønsket.

Etter isolasjonen av mikropartiklene fra det fasekontinuerlige prosessmedium fjernes resten av løsningsmiddelet i mikropartiklene ved ekstraksjon. I dette trinn kan mikropartiklene suspenderes i det samme fasekontinuerlige prosessmedium som anvendt i trinn 1, med eller uten surfaktant, eller i en væske. Ekstraksjonsmediet fjerner løsningsmidlene fra mikropartiklene, men oppløser dem ikke. Under ekstraksjonen må ekstraksjonsmediet inneholdende

oppløst løsningsmiddel fjernes og erstattes med nytt ekstraksjonsmedium. Dette gjøres best på uavbrutt eller kontinuerlig basis hvor hastigheten for kompletteringen av ekstraksjonsmediet er kritisk. Hvis hastigheten er for lav, kan krystaller trenge ut av mikropartiklene eller vokse i ekstraksjonsmediet. Åpenbart er hastigheten for kompletteringen av ekstraksjonsmediet en variabel som lett kan bestemmes ved tidspunktet for utførelsen og prosessen og derfor kan ingen visse grenser for hastigheten bestemmes på forhånd. Etter at resten av løsningsmiddelet er blitt fjernet, tørkes mikropartiklene ved å utsette dem for luft eller ved andre konvensjonelle tørketeknikker, såsom vakuumbørking, tørking over en desikant eller lignende. Denne prosess er meget effektiv ved innkapsling av reagenset, siden kjernekonsentrasjoner på opptil 80 vekt%, fortrinnsvis opptil 50 vekt% kan oppnås.

En mer foretrukket fremgangsmåte for å innkapsle det aktive reagens for å fremstille mikropartiklene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter anvendelse av statiske blandere. Statistiske eller bevegelsesfrie blandere består av en ledning eller et rør hvori det er anbrakt et antall statiske blandingselementer. Statistiske blandere tilveiebringer homogen blanding i en relativ kort ledning og på relativ kort tid. Med statistiske blandere beveger fluidumet seg gjennom blanderen, og det er ikke slik at en del av blanderen, såsom et blad som beveger seg gjennom fluidumet. En statistisk blander er mer fullstendig beskrevet i US patent nr. 4,511,258.

Når en statistisk blander anvendes for å fremstille en emulsjon, bestemmer et stort antall faktorer emulsjonspartikkelstørrelsen. Disse faktorer innbefatter tettheten og viskositeten i de forskjellige løsninger eller faser som skal blandes, volumforholdet av fasene, den interfasiske tensjon mellom fasene, statistiske blandingsparametere (ledningsdiameter; lengden på blandingselementet; antallet

blandingselementer) og den lineære hastighet gjennom den statiske blander. Temperaturen er en variabel, fordi den påvirker tettheten, viskositeten og den interfasiske tensjon. De regulerende variabler er lineær hastighet, skjærhastigheten og trykkfall pr. lengdeenhet i den statiske blander. Spesielt reduseres dråpestørrelsen når den lineære hastighet øker, og dråpestørrelsen øker når trykk-tapet reduseres. Dråpene vil oppnå en likevektsstørrelse etter er bestemt antall elementer for en gitt strømningshastighet. Jo høyere strømningshastigheten er, jo færre elementer er nødvendige. På grunn av disse forhold er oppskalering fra laboratorieskala til kommersiell skala pålitelig og nøyaktig, og det samme utstyr kan anvendes for laboratorie-skala og kommersiell-skala.

For å fremstille mikropartikler inneholdende et aktivt ingrediens, er både den organiske fase og den vandige fase kombinert. De organiske og vandige faser er stort sett eller i alt vesentlig ikke blandbare, og den vandige fase utgjør den kontinuerlige fase av emulsjonen. Den organiske fasen innbefatter et aktivt reagens samt en veggdannende polymer eller et polymert matriksmateriale. Den organiske fase kan fremstilles ved å oppløse et aktivt reagens i et organisk eller et annet egnet løsningsmiddel eller ved å danne en dispersjon eller en emulsjon inneholdende det aktive reagens. Fortrinnsvis pumpes den organiske fase og den vandige fase således at de to faser samtidig strømmer gjennom en statisk blander og danner derved en emulsjon som omfatter mikropartikler inneholdende det aktive reagens innkapslet i det polymere matriks materialet. Den organiske og den vandige fase pumpes gjennom en statisk blander inn i et stort volum kvelende væske og derved danner en emulsjon som omfatter mikropartikler inneholdende det aktive reagens innkapslet i det polymere matriks materialet. De organiske og vandige fasene pumpes gjennom den statiske blander i et stort volum kvelende væske. Den kvelende væsken kan være rent vann, en vannopløsning eller

en annen passende væske. Det organiske løsningsmiddel kan fjernes fra mikropartiklene mens de vaskes eller omrøres i den kvelende væske. Etter at mikropartiklene er vasket i en kvelende væske for å ekstrahere eller fjerne det organiske løsningsmiddel, isoleres de, for eksempel gjennom en sikt, og tørkes.

Et laboratorieoppsett for å utføre en statisk blandingsprosess er illustrert på fig 1. En organisk eller oljeaktiv fase 30 fremstilles ved å oppløse og eventuelt oppvarme et aktivt reagens og et polymert matriksmateriale eller en polymer i et omrørt kar 32 på en varmeplate. Imidlertid er fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til å fremstille den organiske fase 30 ved å oppløse et aktivt reagens. Alternativt kan den organiske fase fremstilles ved å dispergere et aktivt reagens i en løsning inneholdende et polymert matriksmateriale. I en slik dispersjon er det aktive reagens bare til en viss grad oppløselig i den organiske fase 30. Alternativt kan den organiske fase 30 fremstilles ved å fremstille en emulsjon inneholdende et aktivt reagens og et polymert matriksmateriale (dobbel emulsjonsprosess). I den doble emulsjonsprosess fremstilles en primær emulsjon som inneholder et aktivt reagens og et polymert matriksmateriale (organisk fase 30). Den primære emulsjon kan være en vann-i-olje emulsjon, en olje-i-vann emulsjon, eller enhver egnet emulsjon. Den primære emulsjon (organisk fase 30) og en vandig fase pumpes deretter gjennom en statisk blander for å danne en andre emulsjon som omfatter mikropartikler inneholdende aktiv reagens innkapslet i det polymere matriksmaterialet.

Den organiske fase 30 pumpes ut av det omrørte karet 32 med en magnetisk drevet tannhjulspumpe 34. Det som kommer ut av pumpen 34 mates til "Y"-tilkobling 36. En forgrening 361 av "Y" tilkoblingen 36 returnerer til karet 32 for resirkulasjonstrøm. Den andre forgrening 362 mater en "in-line"-statisk blander 10. Den vandige fase eller vannfasen 40

bearbeides på samme måte, med et omrørt kar 42, en magnetisk drevet tannhjulspumpe 44 og en "Y"-tilkobling 46. En forgrening 461 av "Y"-tilkoblingen 46 returnerer til karet 42 for en resirkulasjonsstrøm. Den andre forgrening 5 462 mater en "in-line" statisk blander 10. Den organiske fase 30 og den vandige fase 40 er i alt vesentlig ikke blandbare med hverandre.

10 Forgreningen 362 og 462 fra hver løsning som mater den "in-line"- statiske blander 10, forbindes med en annen "Y"-forbindelse 50 og mater gjennom blanderinnløpsledningen 51 den statiske blander 10. Den statiske blander 10 tømmer gjennom blanderutløpsledningen 52 inn i vasketanken 60. Silikonrør og polypropylentilpasninger anvendes i systemet 15 som er illustrert på fig. 1. Silikonrørledninger med 9,53 mm ID anvendes for alle ledninger unntatt blanderutløpsledningen 52. Rør med mindre diameter (4,76 mm ID) anvendes for blanderutløpsledningen 52 for å forhindre sammenbrudd av emulsjonen både i blanderutløpsledningen 52 og når 20 den kommer inn i vasketanken 60.

I en utførelsesform av prosessen startes pumpene 34 og 44 i resirkulasjonsmodusen, og ønskede strømningshastigheter settes for den organiske fase 30 og vannfasen 40. Strømningshastigheter settes for den organiske fase 30 og vannfasen 40 er med fordel større enn strømningshastigheten for den organiske fase 30. Imidlertid kan de to strømningshastigheter i alt vesentlig være like. Forholdet mellom vannfasens 40 strømningshastighet og den organiske fase 30 25 er fortrinnsvis i området 1:1 til 10:1. "Y"-tilkoblingen 46 dreies deretter slik at vannfasen 40 strømmer gjennom forgreningen 462 til den statiske blander 10. Straks vannfasen fyller blander-innløpsledningen 51, den statiske blander 10 og blander-utløpsledningen 52, dreies "Y"-tilkoblingen 36 30 således at den organiske fase 30 strømmer gjennom forgreningen 362 til den statiske blander 10. Den organiske fase 30 og den vandige fase 40 strømmer nå samtidig igjennom den 35

statiske blander 10. Når det ønskede volum av den organiske fasen er pumpet til den statiske blander 10, skrues "Y"-tilkoblingen 36 til resirkulasjon gjennom forgreningen 361. Vannfasen 40 fortsetter å strømme en kort tid for å
5 rense ut enhver organisk fase som er blitt igjen i blanderinnløpsledningen S1, den statiske blander 10 og blanderutløpsledningen 52. "Y"-tilkoblingen 46 skrues deretter til resirkulasjon igjennom forgreningen 461. Den organiske fase 30 og den vandige fase 40 blandes i en statisk blander 10
10 og danner en emulsjon. Den dannede emulsjon omfatter mikropartikler inneholdende det aktive reagens innkapslet i det polymere matriksmateriale.

Mikropartiklene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse har normalt en sfærisk form. Skjønt de
15 kan være uregelmessig formet. Mikropartiklene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan variere i størrelse, varierende fra submikron til millimeter i diameter. I foretrukken utførelsesform ifølge foreliggende
20 oppfinnelse velges de statiske blandingselementer 14 og den statiske blander 10 således at de resulterende mikropartikler varierer i størrelse fra 1 til 500 mikron (μm), fortrinnsvis 25 til 180 mikron, spesielt 60 til 120 mikron, for eksempel 90 mikron, hvorved administrasjonen av mikropartiklene kan utføres med en nål av standard størrelse.
25 Mikropartiklene kan omrøres i vasketanken 60 som inneholder en kvelningsvæske. Mikropartiklene kan isoleres fra kvelningsvæsken, for eksempel ved å anvende en siktekolonne. Mikropartiklene kan tørkes ved hjelp av konvensjonelle tørketeknikker, og ytterligere størrelses-isolasjon kan
30 gjøres.

Mikropartiklene som bærer det aktive reagens, erholdes og lagres som et tørt materiale. Før administrasjon til en
35 pasient kan de tørre mikropartikler suspenderes i et akseptabelt farmasøytisk væske-vehikkel, fortrinnsvis en 2,5 vekt% løsning av karboksymetylcellulose, hvorved suspen-

sjonen injiseres inn i den ønskede kroppsdel. Mikropartiklene kan blandes etter størrelse eller etter type for å sørge for leveransen av det aktive reagens til pasienten på multifasisk måte og/eller på en måte som tilveiebringer
5 forskjellige reagenser til pasienten til forskjellige tider eller en blanding av reagenser samtidig.

In vitro oppløsningsstudier som målte frigivelsen av risperidon fra mikropartikler ifølge oppfinnelsen, viste en
10 nesten konstant frigivelse av risperidon under en forlenget tidsperiode. På samme måte viste in vivo studier i hunder som var dosert intramuskulært med mikropartikkelformuleringer ifølge oppfinnelsen, spesielt med formuleringer beskrevet nedenfor i eksemplene, nesten konstante og lang-
15 varige plasmakonsentrasjoner av det aktive reagens.

Eksempel 1:

Fremstilling av 35 % teoretisk ladede risperidon mikropartikler (Batch Prodex 2).

20 Først fremstilles den vandige fase (oppløsning A) ved å veie og blande 906,1 g 1% poly(vinylalkohol), (Vinyl 205TM, Air Products and Chemical Inc.), 29,7 g benzylalkohol og 65,3 g etylacetat. Deretter fremstilles den organiske fase
25 (oppløsning B) ved å oppløse 29,3 g høyviskositet 75:25 dl-(polyaktid-ko-glykolid) i 108,7 g etylacetat og 108,4 g benzylalkohol. Når polymeren er fullstendig oppløst tilsettes 15,7 g risperidonbase og oppløses i polymerløsningen. Behandlingstiden for det oppløste risperidon med polymeren
30 holdes ved et minimum (<10 minutter). Oppløsningene A og B pumpes deretter igjennom en statisk blander med 6,35 mm diameter (Cole Parmer L04667-14) via en tannhjulspumpe og hode (Cole Parmer L07149-04, L07002-16) ved strømnings-
hastigheter på henholdsvis 198 og 24 ml/min., inn i en
35 kvelningsvæske bestående av 55 l vann for injeksjon inneholdende 1.276,0 g etylacetat, 92,3 g (0,02 molar) vannfritt natriumbikarbonat, og 116,2 (0,02 molar) vannfritt

natriumkarbonat ved 11°C. Mikropartiklene omrøres i den første vasking i 1,75 timer, deretter isoleres de ved sikting med 25 mikron sikt. Produktet som forblir på sikten overføres til en 20 l vasking ved 13°C. Etter omrøring i den siktede vask i 2,25 t isoleres mikropartiklene og størrelsesfraksjonerer ved sikting gjennom en rustfri stålsiktskolonne bestående av 25- og 180 mikronmesh-størrelser. Mikropartiklene tørkes over natten og oppsamles deretter og veies.

Eksempel 2:

Fremstilling av 40% teoretisk ladede risperidon mikropartikler (Batch Prodex 3).

Først fremstilles den vandige fase (oppløsning A) ved å veie og blande 904,4 g 1% poly (vinylalkohol), (Vinyl 205™, Air Products and Chemical Inc.), 30,1 g benzylalkohol og 65,8 g etylacetat. Deretter fremstilles den organiske fase (oppløsning B) ved å oppløse 27,1 høyviskositets 75:25 dl-(polyaktid-ko-glykolid), i 99,3 g etylacetat og 99,1 g benzylakohol. Når polymeren er fullstendig oppløst, tilsettes 18,1 risperidonbase og oppløses i polymerløsningen. Behandlingstiden for det oppløste risperidon med polymeren holdes ved et minimum (<10 minutter). Løsningene A og B pumpes deretter gjennom en statisk blander med en diameter på 6,35 mm (Cole Parmer L04667-14) via en tannhjulspumpe og et hode (Cole Parmer L07149-04, L07002-16) ved strømningshastigheter på 198 hhv 24 ml/min., og inn i en kvelerløsning bestående av 55 l vann for injeksjon inneholdende 1375,6 g etylacetat, 92,4 g (0,02 molar) vannfritt natriumkarbonat, og 116,6 g (0,02 molar) vannfritt natriumkarbonat ved 12°C. Mikropartiklene blir omrørt i 2 timer i den første vaskingen deretter isoleres de ved sikting med en 25-mikronsikt. Produktet som blir tilbake på sikten, overføres til en 20 liters vask ved 12°C. Etter omrøring i den siktede vasking i 3 timer isoleres mikropartiklene og størrelsesfraksjonerer ved sikting gjennom en

rustfri stålsiktkolonne bestående av 25- og 180 mikro-mesh-størrelser. Mikropartiklene tørkes over natten og deretter oppsamles de og veies.

5 Eksempel 3

Lyofilisasjon og gammabestråling av mikropartikler fra Batches Prodex 2 og Prodex 3 (Samples Prodex 4A, Prodex 4B, og Prodex 4C).

10 Mikropartiklene fra batchene Prodex 2 og Prodex 3 ble lyofilisert. Mikropartiklene ble veid inn i 5 ml serum flasker. Deretter ble en vandig løsning bestående av 0,75% CMC, 5% mannitol og 0,1% Tween 80TM tilsatt flaskene. Mikropartiklene ble suspendert i vehikkelet ved rystning, 15 deretter ble de raskt frosset i et tørris/acetonbad. Flaskene ble deretter lyofilisert i en lyofiliserer av laboratoriestørrelse under anvendelse av en cyklus med maksimalt 30°C varierende temperatur i 50 timer. Prøvene Prodex 4A og Prodex 4C var lyofiliserte prøver fra hhv. Prodex 2 og 20 Prodex. Prøve Prodex 4B var lyofilisert fra Prodex 2 som etterpå var blitt sterilisert med 2.2 MRad gammastråling fra en 60 Co-kilde.

Eksempel 4:

25

In vivo studie

Varigheten av virkningen av de mikropartikkelbaserte risperidonformuleringer i den apomorfin-induserte emesistest i 30 hunder ble studert. Nevroleptiske midler er kjent for å antagonisere apomorfin-indusert emesis ved å blokkere dopamin D2-reseptorene i området postrema av den fjerde ventrikkel. Vanligvis utføres testen for å forutse utbrudd og varighet av antipsykotisk virkning av nevroleptiske 35 midler i mennesker (Janssen et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 15:1196-1206 (1965); Niemeegers et al., *Life Sci.* 24:2201-2216 (1979)).

9-OH-risperidon har en farmakologisk profil som er praktisk talt identisk med risperidon. Begge utgjør sammen den "aktive del" som bestemmer den biologiske aktivitet av risperidon.

5

Apomorfin ble administrert subkutant i en dose av 0,31 mg/kg til hunder to ganger i uken under hele eksperimentforløpet. Hundene ble observert med hensyn til oppkast under en periode på 1 time etter administrasjonen av apomorfin. Fullstendig fravær av emesis i 1 time etter utsettelsen for apomorfin ble betraktet som en angivelse av signifikant anti-emetisk aktivitet. Varigheten av den antiemetiske virkning ble definert som tidsintervallet under hvilket 2 av 3 hunder var beskyttet fra emesis.

15

Formuleringene ble injisert i et volum av 0,5 ml inn i biceps femoralis i et av baklemmene i lårnivå. Ved flere tidsintervaller etter den intramuskulære injeksjon ble blodprøver tatt, og umiddelbart deretter ble hundene utsatt for en dose apomorfin. Fullstendig fravær av emesis innen en time etter apomorfinbehandlingen (hvilket aldri observeres i kontrolldyr; n > 1000) ble ansett å angi signifikant antiemetisk aktivitet.

20

25

Tabell 1 angir hvorvidt hundene var beskyttet (+) eller ikke (-) mot apomorfinindusert emesis ved forskjellige tidsintervaller etter intramuskulær injeksjon av depotformuleringene. Alle formuleringer viste en umiddelbar inntreden av anti-emetisk virkning.

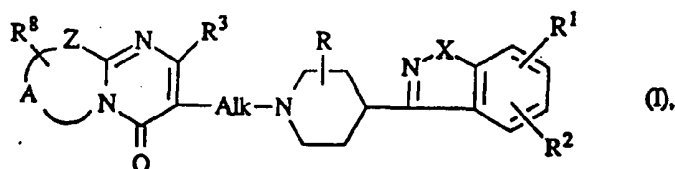
30

35

TABELL 2: Beskyttelse (+) eller ingen beskyttelse (-) mot apomorfinindusert emesis i hunder ved suksessive tidsintervaller etter intramuskulær administrasjon av mikropartikkelbaserte farmasøytiske formuleringer av det antipsykotiske middel risperidon ved et tilnærmedes dosenivå på 2,5 mg/kg.											
39 d	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
42 d	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+
46 d	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+
49 d	Stop	-	-	-	-	-	-	-	Stop	+	+
53 d	-	-	Stop	Stop	Stop	Stop	Stop	Stop	Stop	-	+
56 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 Injeksjonsvolum: 0,5 ml/hund; konsentrasjonen av mikropartiklene ble tilpasset kroppsvekten											
Stop											

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk sammensetning omfattende et egnet farma-
 5 søytisk bærerstoff og ytterligere omfattende mikropartikler
 bestående av en polymer matriks inneholdende 1,2 -benzazol
 med formel



15 eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonsalt derav,
 hvori R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl,
 R¹ og R² uavhengige er hydrogen, halogen, hydroksy,
 C₁₋₆alkyloksy og C₁₋₆alkyl;
 20 X er O eller S;
 Alk er C₁₋₄alkandiyl og
 R³ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl;
 Z er -S-, -CH₂-, eller -CR⁴=CR⁵-; hvor R⁴ og R⁵ uavhengig er
 hydrogen eller C₁₋₆alkyl;
 25 A er en bivalent radikal-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller
 CR⁶=CR⁷-; hvori R⁶ og R⁷ er hydrogen, halogen, amino eller
 C₁₋₆alkyl; og
 R⁸ er hydrogen eller hydroksyl,
 mikropartiklene lages av et polymert matriksmateriale som
 30 velges fra poly(glykolsyre), poly-D,L-melkesyre,
 poly-L-melkesyre, kopolymerer av de foregående, poly(alifa-
 tiske karboksylsyrer) ko-polyoksalater, polykaprolakton,
 polydioksonon, poly(ortokarbonater), poly(acetaler),
 poly(melkesyrekaprolakton), polyortoestere, poly(glyo-
 35 kolsyrekaprolakton), polyanhydrider, albumin, kasein og
 vokser; som har en molekylvekt i området 100,000 til
 300,000.

2. Sammensetning ifølge krav 1,
hvor det polymere matriksmateriale i nevnte mikropartikkel
er en kopolymer av poly(glykolsyre) og poly-D,L-melkesyre.
- 5 3. Sammensetning ifølge krav 2,
hvor det molare forhold mellom laktid og glykolid er i
området 85:15 til 50:50.
- 10 4. Sammensetning ifølge krav 1,
hvor nevnte mikropartikler omfatter 1 til 90 vekt% av
nevnte 1,2-benzazol.
- 15 5. Sammensetning ifølge krav 1,
hvor nevnte mikropartikler omfatter ca. 35 til 40 vekt% av
nevnte 1,2-benzazol.
- 20 6. Sammensetning ifølge krav 1,
hvor nevnte mikropartikler varierer i størrelse fra 1 til
500 mikron.
- 25 7. Sammensetning ifølge krav 1,
hvor nevnte mikropartikler varierer i størrelse fra 25 til
180 mikron.
- 30 8. Sammensetning ifølge krav 1,
hvor nevnte mikropartikler formuleres i et flytende injek-
sjons-vehikkel.
- 35 9. Sammensetning ifølge krav 8,
hvor nevnte flytende vehikkel er en fysiologisk saltvanns-
løsning eller en vandig løsning av karboksymetylcellulose
med en surfaktant.
10. Fremgangsmåte ved fremstilling av mikropartikler som
krevet i ethvert av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d å oppløse eller dis-
pergere den aktive ingrediens med formel (I), som definert

i krav 1, i et egnet løsningsmiddel, tilsette dette det polymere matriksmateriale i en mengde i forhold til den aktive ingrediens som tilveiebringer et produkt med den ønskede konsentrasjon av det aktive reagens.

5

11. Fremgangsmåte ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som krevet i et av kravene 1 til 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at mikropartiklene blandes med det farmasøytiske bærerstoff.

10

FIG. 1

