(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20030108 A2

HR P20030108 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: A 61 K 9/00

(21) Broj prijave u HR: P20030108A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 17.02.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP01/07669
Datum podnošenja međunarodne prijave 05.07.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/05782
Datum međunarodne objave 24.01.2002.

(31) Broj prve prijave: 100 34 802.5 (32) Datum podnošenja prve prijave: 18.07.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: Bayer HealthCare AG, 51368 Leverkusen, DE
(72) Izumitelji: Gerhard Franckowiak, Henselweg 10, 42115 Wuppertal, DE
Hubert Appolt, Hohenstein 94, 51515 Kürten, DE
Gregor Leifker, Casella Postale 1243, 20100 Milano, IT
Hans-Peter Wirges, Scheiblerstrasse 93, 47800 Krefeld, DE
Wolfram Ledwoch, Zum Stadion 17, 40764 Langenfeld, DE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **STABILNE SOLI O-ACETILSALICILNE KISELINE S BAZIČNIM AMINO KISELINAMA**

(57) Sažetak: Prezentirani izum se odnosi na stabilizirane soli O-acetilsalicilne kiseline s bazičnim amino kiselinama, postupak njihove proizvodnje i njihovu medicinsku upotrebu.

HR P20030108 A2

OPIS IZUMA

Prezentirani izum odnosi se na stabilne soli O-acetilsalicilne kiseline s bazičnim amino kiselinama, postupak njihovog dobivanja, i njihova upotreba kao lijekova.

Analgetičko djelovanje O-acetilsalicilne kiseline (Aspirin®) može se terapijski koristiti kroz duže vrijeme. Tako O-acetilsalicilna kiselina se koristi kao analgetik, antipiretik, antireumatik, a isto tako kao i nesteroidno protuupalno sredstvo, naprimjer za tretiranje artritisa, neuralgije i mialgije.

Međutim, O-acetilsalicilna kiselina je topljiva samo u ograničenom stupnju i tako da je pogodna samo za oralnu aplikaciju. Međutim, pokazano je (cf. JP-A-48056815) da su soli O-acetilsalicilne kiseline s bazičnim amino kiselinama pogodne za parenteralnu aplikaciju. Kao bazične aminokiseline, osobito se koriste L-lizin, D, L-liszin i arginin. Može se dodati određeni omjer glicina.

Soli O-acetilsalicilne kiseline s bazičnim amino kiselinama koriste se kroz duže vrijeme u različitim indikacijama, naprimjer u gore navedenim indikacijama. Dobra topljivost tih O-acetilsalicilata je ovdje prednost u komparaciji s O-acetilsalicilnom kiselinom, osobito u slučaju parenteralne aplikacije. Osim toga, u slučaju relativno duge oralne aplikacije dobra podnošljivost O-acetilsalicilata će biti naglašena.

Određeni nedostaci O-acetilsalicilata sve do sada bila je njihova neodgovarajuće stabilnost. S jedne strane, ograničeni rok valjanosti farmaceutskih proizvoda proizvedenih od te soli rezultira time. S druge strane, sterilizacija aktivnog spoja, koja može biti potrebna, ne može se provesti toplinskom sterilizacijom zbog neodgovoravajućeg termalnog stabiliteta te soli, pa se mora provesti na drugi način, naprimjer uvođenjem plina etilen oksida.

Slabi stabilitet O-acetilsalicilata pripisuje se povratnoj reakciji produkta O-acetilsalicilne kiseline i odgovarajućih amino kiselina poznatih stručnjacima. Amino kiseline potom reagiraju s O-acetilsalicilnom kiselinom s odstranjivanjem acetil skupine (amidoliza) i otpuštaju salicilnu kiselinu. Prisutnost salicilne kiseline u farmacetskim pripravcima, međutim, je nepoželjna i zbog toga je ograničena na malu količinu, prihvatljivu vrijednost. Poznato je da ta reakcija degradacije ovisi o pH (F.Moli, Arch.Pharm. 318(1985), 120-127). Spuštanje pH dovodi do porasta protonacije otpuštene aminokiseline, tako da nije dostupna ili je dostupna samo u jako ograničenom stupnju za kasnije reakcije s O-acetilsalicilnom kiselinom. Aminoliza i takvo otpuštanje salicilne kiseline je s time spriječeno.

Za povećanje stabiliteta farmaceutskih preparata koji sadržavaju O-acetilsalicilate, dodavanje "stabilizatora "kiseline" kao što su kalcij klorid bio je zato prije predlagan (cf. US-A-4 265 888). Prisutnost iona Ca u produktu, međutim, nije prihvatljivo za tretiranje kardiovaskularnih bolesti.

Slična je bila postavka da sadržaj vlage produkta O-acetilsalicilata ima odgovarajući utjecaj na njegovu stabilnost. Drugi način povećanja stabilnosti O-acetilsalicilata je dakle sadržan u redukciji sadržaja rezidualne vlage sušenjem na visokoj temperaturi. Intenzivno sušenje na povišenoj temperaturi, međutim, zbog već gore spomenute nestabilnosti soli na temperaturi potrebnoj za to, dovodi do željenog rezultata u ograničenom stupnju ili uopće ne.

Zbog toga je to predmet prezentiranog izuma učini dostupnom kompoziciju koja sadržava sol O-acetilsalicilne kiseline s baznom amino kiselinom, i koja ima poboljšan stabilitet i zbog toga nema nedostatke O-acetilsalicilata poznatih od prije u odnosu na čuvanje i/ili sterilizaciju.

Taj predmet je postigao u skladu s prezentiranim izumom sa sastavom soli O-acetilsalicilne kiseline s bazičnom amino kiselinom, da soli imaju prosječnu veličinu čestica 160 μm i omjer veći od 60% čestica ima veličinu u granicama od 100 do 200 μm, a distribucija veličine čestica mjerena je u standardnim uvjetima koristeći Malvern 2600D aparat.

U skladu s izumom, preferira se sastav u kojem sol O-acetilsalicilne kiseline s bazičnom amino kiselinom koji ima prosječnu veličinu čestica iznad 170 μm i omjer da više od 70% čestica ima veličinu od 100 do 200 μm a distribucija veličine čestica mjerena je u standardnim uvjetima koristeći Malvern 2600D aparat.

Prezentirani izum je ilustriran s više detalja s pridruženim slikama, u kojima;

- Sl. 1 pokazuje grafički prikazuje distribuciju veličine čestica O-acetilsalicilata proizvedenog u skladu s Pr. 1 u komparaciji s distribucijom veličine čestica komercijalno dostupnog O-acetilsalicilata (Aspisol®)
- Sl. 2 pokazuje krivulju integrala distribucije veličine čestica prikazane na Sl. 1 za Pr. 1 u skladu s izumom i Aspisol®
- Sl.3 i 4 pokazuju ilustraciju kristala O-acetilsalicilata u skladu s Pr. 1 prezentiranog izuma.
- Sl. 5 i 6 pokazuju ilustraciju kristala Aspisol®. Analize veličine čestica prikazane na Sl. 1 i 2 izvedene su upotrebom spomenutih kristala.

Sl.7 pokazuje grafički prikaz stabiliteta na različitim temperaturama. Promjena sadržaja slobodne salicilne kiseline (u %) u O-acetilsalicilatu u skladu s Pr.3 prezentiranog izuma i u Aspisol® je indicirana.

O-acetilsalicilati u skladu s izumom razlikuju se različitom čistoćom i povoljnom analizom veličine čestica od do sada poznatih 0-acetilsalicilata. Distribucija veličine čestica u slučaju O-acetilsalicilat u skladu s izumom je uža a prosječna veličina čestica je pomaknuta na veće dimenzije čestica (cf. Sl. 1 i 2). To znači da O-acetilsalicilati u skladu s izumom imaju veći i unformiraniji oblik (rast) kristala. Osim toga za užu distribuciju veličine čestica, O-acetilsalicilati u skladu s izumom dodatno pokazuju visoko izraženu strukturu kristala (cf. Sl.3 i 4). U komparaciji s komercijalno dostupnim 0-acetilsalicilatom Aspisol® ima jasno slabije naglašenu kristalnu strukturu (cf. Sl. 5 i 6).

Povoljna svojstva O-acetilsalicilata opisanog gore iznenađujuće dovode do činjenice da sadržaj rezidualne vlage O-acetilsalicilata u skladu s izumom može se držati ekstremno nisko, pa na takav način povratna reakcija O-acetilsalicilata u O-acetilsalicilnu kiselinu i odgovarajuću aminokiselinu opisanu gore može se suprimirati. To je sve iznenađujuće, kao O-acetilsalicilati opisani prije su kao higroskopični. O-acetilsalicilati u skladu s izumom, međutim, iznenađujuće imaju smanjenu higroskopičnost. O-acetilsalicilati u skladu s izumom su očito stabilniji na jednakoj temperaturi od poznatih acetilsalicilata koji imaju viši sadržaj rezidualne vlage.

Soli u skladu s izumom imaju sadržaj vlage manji od 0.4%, preferira se manje od 0.3% i osobito se preferira manji od 0.15%, vode.

Kao što se može vidjeti na Sl. 7, O-acetilsalicilat u skladu sa izumom koji ima sadržaj rezidualne vlage manji od 0.3% preostali gotovo nepromijenjeni u odnosu na omjer slobodne salicilne kiseline na temperaturi 25 °C u razdoblju iznad 8 tjedana, dok O-acetilsalicilati imaju sadržaj rezidualne vlage, naprimjer, više od 0.4 % znatno ispod degradacije i porasta omjera slobodne salicilne kiseline. Tako O-acetilsalicilat u skladu sa izumom pokazao se stabilnim kroz duže razdoblje na sobnoj temperaturi ili s hlađenjem.

O-acetilsalicilati u skladu sa izumom mogu se pripremiti sljedećim postupcima. Svi polazni spojevi su komercijalno dostupni. Aminokiseline koje se mogu koristiti u skladu sa izumom javljaju se u L ili u D konfiguraciji ili alternativno kao smjesa D i L oblika. Pojam "amino kiseline" označavaju, u skladu sa izumom, napose a-amino kiseline koje se javljaju u prirodi, ali osim toga isto uključuje njihove homologe, izomere i derivate. Enantiomeri mogu se spomenuti kao primjeri izomera. Derivacija može biti, naprimjer, snabdijevanje amino kiselina s protektivnim skupinama. Tipični primjeri bazičnih aminokiselina koji se mogu navesti su: lizin, arginin, ornitin, diaminomaslačna kiselina.

U skladu s prezentiranim izumom, otopine i reaktanti, npr. O-acetilsalicilna kiselina i odgovarajuće amino kiseline, su kombinirane kao brze moguće na temperaturi ispod 30 °C, preferira se od 20 do 25 °C, pod normalnim tlakom i miješa se da se dobije homogena faza. Odgovarajuća otapala za reaktante kao voda ili organska otapala koja se mogu miješati s vodom, naprimjer alkoholi kao što je metanol, etanol ili izopropanol, i osobito etanol, eteri kao što je tetrahidrofuran (THF) ili ketoni kao što je acetaon.

Reaktanti se koriste u količini tako da je bazična amino kiselina prisutna u malom suvišku. U skladu sa izumom, preferira se omjer O-acetilsalicilne kiseline i amino kiseline od 1:1.05 do 1:1.5, osobito se preferira omjer O-acetilsalicilne kiseline i amino kiseline 1:1.05 do 1.2.

U skladu sa prezentiranim izumom, otopina O-acetilsalicilne kiseline treba sadržavati od 1 do 10% težine, preferirano 5 do 10% težine, a osobito se preferira od 6 do 8% težine, O-acetilsalicilne kiseline. Otopina bazične aminokiseline treba sadržavati 10 do 40% težine, preferira se 15 do 35% težine i osobito preferirano od 20 do 30% težine, amino kiseline.

Kristalizacija sastava u skladu s izumom potom nastupa iz homogene smjese pripremljene na takav način, ako je primjereno dodavanjem sjemena kristala, dodavanjem očitog suviška acetona u komparaciji s reaktantom, naprimjer 20 do 50% koncentracija, preferira se 30 do 40% koncentracija, suvišak. Veoma je značajno u skladu s prezentiranim izumom da se temperatura faze kristalizacije održava unutar limita koji je najbliže moguć. Temperatura ne smije preći 40 °C a preferira se čuvati ispod 35 °C. U skladu sa izumom, preferira se temperatura ispod 25 °C, osobito 0 °C, Kao sjeme kristala, kristala željenog produkta, mogu se koristiti naprimjer Aspisol® kristali. Kristalizacija se izvodi pod normalnim tlakom.

Jednako tako je važno u procesu koji je u skladu s izumom održavanje specifične energije miješanja tijekom kristalizacije. Homogena smjesa polaznog produkta može se miješati nježno. Energija miješanja koja će se primijeniti ne treba biti veća od 0.1 W po litri reakcijske smjese. U skladu sa izumom, preferira se da primijenjena energija miješanja bude od 0.04 do 0.06 W po litri reakcijske smjese. Mogući mješači su konvencionalni, prema tome mogu se kontrolirati, mješači kao opisani za miješanje jedinica kontejnera s pregradom.

Za kristalizaciju, otopinu treba čuvati u uvjetima gore navedenim ne duže od 20 sati. U skladu s izumom preferira se vrijeme kristalizacije manje od 10 sati pod gore navedenim uvjetima, a osobito se preferira da je vrijeme od 1 do 8 sati.

Ukoliko se želi, sastav u skladu sa izumom može sadržavati i glicin. Količina glicina je slobodno odabrana. U skladu sa izumom je omjer 5 do 30% težine, osobito se preferira 5 do 15% težine i pogotovu se preferira 10% težine, glicina u reakcijskoj otopini.

U skladu s prezentiranim izumom, glicin se može dodati u reakcijsku smjesu reaktanata kao otopina u vodi ili organskom otapalu topivom u vodi, moguće je koristiti gore opisana organska otapala. Glicin pokazuje inertno ponašanje u tim reaktantima. Pod uvjetima u skladu sa izumom koji su gore spomenuti, proces kristalizacije dvije krutine (O-acetilsalicilata i glicina) može pri tom izvesti iz homogene faze (kokristalizacija).

U skladu sa prezentiranim izumom, međutim, glicin se može dodati i u obliku suspenzije u već kristaliziranu suspenziju O-acetilsalicilata. Suspenzija glicina može se pripremiti na uobičajeni način. U skladu sa izumom, preferira se priprema suspenzije glicina iz smjese otapala u vodi i alkohola kao što je etanol.

Način dodavanja glicina u skladu sa izumom nema utjecaja na svojstva sastava. Zabilježeno je da u skladu sa izumom nije neophodno dodavanje glicina u kompoziciju. Detaljnije, prisutnost glicina u skladu sa izumom nema utjecaja na stabilitet sastava.

Kristalizat se potom izolira na uobičajeni način, naprimjer filtracijom ili centrifugiranjem. Krutina se ispere više puta s organskim otapalom, alkoholima u skladu sa izumom kao što je etanol i/ili ketonima kao što je aceton ili smjesa alkohola ili ketona, naprimjer smjese etanola i acetona, ili se preferira korištenje različitih otapala tog tipa.

Krutina se potom osuši pod reduciranim tlakom. Temperaturu treba držati ispod 50 °C, preferira se ispod 40 °C, a osobito se preferira ispod 35 °C. Tlak niži od 50 mbar, preferira se niži od 30 mbar, treba primijeniti za krutinu. Sušenje se može izvesti pod uobičajenim uvjetima, naprimjer u aparatu za sušenje.

Proces u skladu sa izumom može se isto kompletno izvesti u sterilnim uvjetima. Razlika između gore navedenog postupka neophodnog za to, naprimjer u odnosu na sterilizaciju polaznih materijala i aparata koji se koriste, poznato je stručnjacima.

Sastavi u skladu sa izumom mogu se koristiti kao analgetici, antipiretici, antoreumatici, i kao nestereoidna protuupalna sredstva, naprimjer za tretiranje bolesti reumatskog tipa, neuralgija, mijalgija i migrena. Detaljnije, međutim, mogu se koristiti kao inhibitori agregacije trombocita i u terapiji kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (npr. kod ishemičnih bolesti srca, udara, stabilnih i nestabilnih angina pektoris, akutnog infarkta miokarda, operacija bajpasa, PTCA, implantacija). Nadalje područje primjene je stimulacija imunog sustava u HIV pacijenata i profilaksa tumora (npr. karcinoma kolona, ezofagusa i pluća), usporavanje kognitivne deterioracije u sindromu demencije (npr. Alzheimer-ova bolest), inhibicija formiranja žučnog kamena i tretiranje diabetičkih bolesti.

Prezentirani izum isto uključuje farmaceutske pripravke koji, osim što su netoksični, prikladne farmaceutske nosače, sadržavaju sastavi u skladu sa izumom, i procese za proizvodnju tih pripravaka.

Sastavi u skladu sa izumom mogu po izboru biti i u mikrokapsuliranom obliku u jednom ili više gore navedenih nosača.

Sastavi u skladu sa izumom trebaju biti prisutni u gore navedenim farmaceutskim pripravcima u koncentraciji od aproksimativno 0.1 do 99.5, preferira se aproksimativno 0.5 do 95% težine u ukupnoj smjesi.

U specijalnom ostvarenju izuma, gore navedeni farmaceutski pripravci mogu sadržavati i učinkovite količine jednog ili više farmaceutski aktivnih spojeva napose iz sastava u skladu sa izumom, detaljnije, jedan ili više antagonista ADP receptora (kao, naprimjer, tiklopidin i klopidogrel), antagoniste GPIIb/IIIa receptora (kao naprimjer, abciksimab, eptifabitid, tirofiban, orofiban, ksemilofiban i sibrafiban), inhibitore fosfodiesteraze (kao, naprimjer, dipiridamol), antagoniste receptora trombina (kao, naprimjer, hirudin, hirulog i argatroban), inhibitore faktor Xa (ako, naprimjer, antistatin, DK-9065 i pentasaharide), antagoniste HMG-CoA receptora (kao, naprimjer simvastatin i cerivastatin) i/ili antagoniste kalcija (kao, naprimjer, nifedipin).

Općenito, ima dokazanu prednost i u humanoj i veterinarskoj medicini za aplikaciju aktivnog spoja(eva) u skladu sa izumom u ukupnoj količini od približno 0.5 do približno 500, preferira se 5 do 100, mg/kg tjelesne mase svakih 24 sata, ako se koristi u obliku više pojedinačnih doza, da se dobije željeni rezultat. Pojedinačna doza sadržava aktivni spoj(eve) u skladu sa izumom preferirano u količini od približno l do približno 80, detaljnije 3 do 30 mg/kg tjelesne mase.

Aktivni spoj može djelovati sistemski i/ili lokalno. U tu svrhu, može se aplicirati na pogodan način, npr. oralno ili parenteralno. Za te načine aplikacije aktivni spoj može se aplicirati odgovarajućim oblikom za aplikaciju.

Za oralnu aplikaciju, poznati oblici aplikacije aktivnog spoja za brzo i/ili u modificiranom obliku, kao što su (neobložene i obložene tablete, npr. enteralno obložene, FDT (brzo-topljive tablete), efervescete, tablete za žvakanje), kapsule, granule, pelete, prašci, emulzije, suspenzije i otopine.

Parenteralna aplikacija može se izvesti s izbjegavanjem apsorpcije (intravenozno, intraarterijalno, intrakardijalno, intraspinalno ili intralumbalno) ili s umetanjem apsorpcije (intramuskularna, subkutana, intrakutana ili intraperitonealna). Za parenteralnu aplikaciju, odgovarajući oblici za aplikaciju su; inter alia, injekcioni i infuzioni preparati u obliku otopina, suspenzija, emulzija, liofilizata i sterilnih prašaka.

Topička aplikacija u obliku supozitorija ili transdermalnih sustava (npr. flastera, ETS sustava) i isto u obliku krema, masti, gelova, sprejeva ili otopljen u organskom i anorganskom otapalu su za daljnje moguće aplikacije.

Aktivni spojevi mogu se pretvoriti u spomenute oblike za aplikaciju na poznati način. To se izvodi upotrebom inertnih ne-toksičnih, farmaceutski prihvatljivih ekscipienata. Oni uključuju, inter alia, nosače (npr. mikrokristalna celuloza), otapala (npr. tekući polietilen glikoli), emulgatori (npr. natrij dodecilsulfat), sredstva za dispergiranje (npr. polivinilpirolidon), sintetske i prirodne biopolimere (npr. albumin), stabilizatore (npr. antioksidante kao što je askorbinska kiselina), bojila (npr. anorganske pigmente kao željezo oksid) ili korektore okusa i/ili mirisa.

Primjeri

Niže je prikazan detaljnije prezentirani izum uz pomoć primjera kojima se daje prednost bez ograničenja istih. Ukoliko ne stoji drugačije, svi kvantitativni podaci odnose se na težinske postotke.

Primjer 1:
lizin acetilsalicilat

Apirogenu otopinu od 9.9 kg 0-acetilsalicilne kiseline u 120 kg etanola doda se preko sterilnog filtera u apirogenu jedinicu za miješanje kontejnera s pregradom. Sterilno filtriranoj apirogenoj otopini doda se 9.0 kg lizin hidrata i 26.5 kg apirogene vode u kratkom vremenu na 20 do 25 °C i otopina se miješa tako da ne prijeđe temperaturu od 30 °C. Doda se 50 g sjemena kristala i već kristalizirana smjesa se pomiješa s 120 kg sterilno filtriranog acetona i ohladi na O °C. Smjesa se ostavi da kristalizira 1 do 8 sati uz pažljivo miješanje na o °C. Kristalizat se izolira filtracijom ili centrifugiranjem u aseptičnim uvjetima. Vlažan produkt više puta se ispere etanolom u aparatu za odvajanje. Vlažni produkt se prenese u sušac pod aseptičnim uvjetima i osuši pod tlakom manjim od 30 mbar na temperaturi ne višoj od 40 °C.

Dobije se 89 do 94% željenog produkta, koji ima sadržaj rezidualne vlage od 0.10 do 0.15%.

Primjer 2:
D,L-lizin acetilsalicilat s 10% glicina

Apirogenu otopinu od 9.9 kg O-acetilsalicilne kiseline u 145 kg etanola doda se preko sterilnog filtera u apirogenu jedinicu za miješanje kontejnera s pregradom. Sterilno filtriranoj apirogenoj otopini doda se 9.0 kg D, L-lizin hidrata i 2.4 kg glicina u 35 kg apirogene vode u kratkom vremenu na 20 do 25 °C i otopina se miješa tako da ne prijeđe temperaturu od 30 °C. Doda se 50 g sjemena kristala i već kristalizirana smjesa se pomiješa sa 120 kg sterilno filtriranog acetona i ohladi na 0 °C. Smjesa se ostavi da kristalizira 1 do 8 sati uz pažljivo miješanje na 0 °C. Kristalizat se izolira filtracijom ili centrifugiranjem u aseptičnim uvjetima. Vlažan produkt više puta se ispere etanolom u aparatu za odvajanje. Vlažan produkt se prenese u sušac pod aseptičnim uvjetima i osuši pod tlakom manjim od 30 mbar na temperaturi ne višoj od 40 °C.

Dobije se 90 do 95% željenog produkta, koji ima sadržaj rezidualne vlage od 0.10 do 0.15%.

Primjer 3:
D,L-lizin acetilsalicilat s 10% glicina

Apirogenu otopinu od 9.9 kg O-acetilsalicilne kiseline u 120 kg etanola doda se preko sterilnog filtera u apirogenu jedinicu za miješanje kontejnera s pregradom. Sterilno filtriranoj apirogenoj otopini doda se 9.0 kg lizin hidrata u 26.5 kg apirogene vode u kratkom vremenu na 20 do 25 °C i otopina se miješa tako da ne prijeđe temperaturu od 30 °C. Doda se 50 g sjemena kristala i već kristalizirana smjesa se pomiješa s 120 kg sterilno filtriranog acetona i ohladi na 0 °C. Smjesa se ostavi da kristalizira l do 8 sati uz pažljivo miješanje na 0 °C. Aseptična suspenzija od 2.1 kg glicina u 8

kg apirogene vode i 25 kg etanola pripremi se u sterilnom i apirogenom separatoru jedinice za miješanje kontejnera. To se doda u suspenziju salicilata. Smjesa kristala se izolira filtracijom ili centrifugiranjem pod aseptičnim uvjetima. Vlažan produkt više puta se ispere etanolom u aparatu za odvajanje. Vlažan produkt se prenese u sušac pod aseptičnim uvjetima i osuši pod tlakom manjim od 30 mbar na temperaturi ne višoj od 40 °C.

Dobije se 89 do 94% željenog produkta, koji ima sadržaj rezidualne vlage od 0.10 do 0.15%.

Određivanje distribucije veličine čestica

Sastavi u skladu sa izumom i komercijalno dostupni Aspisol® (prodaje Bayer AG) je ispitan na Malvern 2600 D aparatu za mjerenje od Malvern-a pod sljedećim standardnim uvjetima.

Malvern 2600 aparat za mjerenje sadržava He/Ne laser, ima kivetu za mjerenje sa termostatiranim rezervoarom, Fourier leće i multielement detektor. Mjereni intenzitet svjetla je konvertiran u distribuciju veličine čestica. Poravnavanje lasera i leća se podešava manualno prije svakog mjerenja a aparat za mjerenje se kontrolira u smislu slijepog mjerenja. Slijepo pulsiranje mora prijeći višu vrijednost od 20 po elementu detektora.

Uzorak treba prije ispitivanja ručno promućkati oko 15 s; a uzorak se potom uzme sa spatulom. Količina uzorka ovisi o površini dopustivog zatamnjenja (0.1-0.3) aparata za mjerenje. Uzeti uzorak se prije nježno raspršiu laboratorijskoj čaši (miješanjem sa staklenim štapićem) koristeći uobičajeno sredstvo za dispergiranje kao što je Bavsilon MIO® (Bayer AG) i potom puni u rezervoar aparata za mjerenje, koji se na isti način puni sa sredstvom za dispergiranje. Laboratorijska čaša se ispere kompletno sa sredstvom za dispergiranje zato da se osigura reprezentativni uzorak.

Mjerenje se izvodi koristeći set fokalnih leća od 300 mm, termostatiranih na 20 °C i površinu dopustivog zatamnjenja od 0.1-0.3.

Produkt se mjeri nakon obrade ultrazvukom od 0. 15 i 60 sekundi. Za to, ultrazvučni palac je smješten u rezervoar cirkulacije produkta. Suspenzija se pumpa preko kivete za mjerenje u zatvorenoj cirkulaciji. Izmjereni signal detektorom se analizira i konvertira u distribuciju veličine čestica.

Dobiveni rezultati su prikazani na Sl. 1 i 2.

PATENTNI ZAHTJEVI

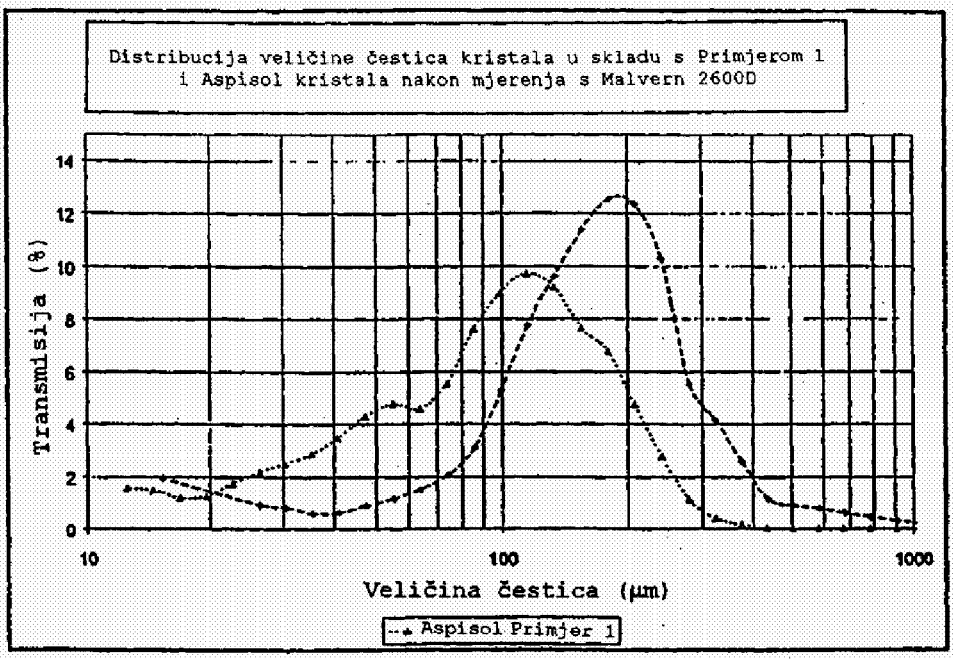
1. Sastav obuhvaća sol O-acetilsalicilne kiseline s bazičnom amino kiselinom, **naznačen time,** da ta sol ima prosječnu veličinu čestica iznad veličine čestica od 160 μm i udio distribucije veličine čestica u granici od 100 do 200 μm više od 60% čestica mjereno u standardnim uvjetima Malvern 2600D aparatom.
2. Sastav u skladu sa Zahtjevom 1, **naznačen time,** da ta sol ima prosječnu veličinu čestica iznad veličine čestica od 170 μm i udio distribucije veličine čestica u granici od 100 do 200 μm više od 70% čestica mjereno u standardnim uvjetima Malvern 2600D aparatom.
3. Sastav u skladu sa Zahtjevima 1 i 2, **naznačen time,** da je bazična amino kiselina odabrana iz skupine koja sadržava lizin, arginin, histidin, ornitin i diaminomaslačnu kiselinu.
4. Sastav u skladu sa Zahtjevom 3, **naznačen time,** da je bazična amino kiselina lizin.
5. Sastav u skladu s jednim od prethodnih Zahtjeva, **naznačen time,** da dodatno sadržava glicin u količini od 5 do 15 % težine.
6. Sastav u skladu s jednim od prethodnih Zahtjeva, **naznačen time,** da dodatno sadržava glicin u količini 10% težine.
7. Postupak proizvodnje sastava u skladu sa jednim od Zahtjeva 1 do 6, **naznačen time, da** obuhvaća rapid kombinaciju otopine O-acetilsalicilne kiseline i bazične amino kiseline u vodi ili organskom otapalu koje se može miješati s vodom na temperaturi ispod 30 °C pod normalnim tlakom, tako da je amino kiselina prisutna u reakcijskoj otopini u malom suvišku, dodani aceton i, ako je primjereno, sjeme kristala na temperaturi ispod 40 °C na normalnom tlaku, miješanje kroz ne duže od 20 sati s energijom miješanja ne više od 0.1 W po litri medija reakcije, izolacija krutine, ispiranje s organskim otapalom i sušenje na temperaturi ispod 50 °C u tlaku ispod 50 mbar, i ako je primjereno, dodavanje 5 do 30% težine glicina kao otopine u vodi ili organskom otapalu koje se može miješati s vodom za reakcijsku otopinu ili kao suspenzija u kristalizacijsku suspenziju O-acetilsalicilata.
8. Postupak u skladu sa Zahtjevom 7, **naznačen time,** da u ta otopina O-acetilsalicilata i bazične aminokiseline se spaja na temperaturi od 20 do 25 °C pod normalnim tlakom.
9. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 ili 8, **naznačen time,** da omjer O-acetilsalicilne kiseline i amino kiseline u reakcijskoj otopini je u obliku 1:1.05 do 1:1.2.
10. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 9, **naznačen time,** da se doda u suvišku 30 do 40% aceton.
11. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 10, **naznačen time,** da je temperatura tijekom i nakon dodavanja acetona 0 °C.

12. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 11, **naznačen time,** da se nakon dodavanja acetona smjesa miješa kroz 1 do 8 sati.
13. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 12, **naznačen time,** da je energija miješanja 0.04 do 0.06 W po litri medija reakcije.
14. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 13, **naznačen time,** da se sušenje izvodi na temperaturi ispod 35 °C.
15. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 14, **naznačen time,** da se sušenje izvodi pod tlakom ne manjim od 30 mbar.
16. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 15, **naznačen time,** da je glicin dodan u količini od 10% težine.
17. Postupak u skladu sa Zahtjevima 7 do 16, **naznačen time,** da se postupak izvodi u sterilnim uvjetima.
18. Lijek **naznačen time,** da sadržava najmanje jedan sastav u skladu s jednim od prethodnih Zahtjeva 1 do 6.
19. Lijek u skladu sa Zahtjevom 18, **naznačen time,** da sadržava jedan ili više drugih farmaceutski aktivnih ingredijenata, napose jedan ili više antagonista ADP receptora, antagonista GPIIb/IIIa receptora, inhibitore fosfodiesteraze, antagoniste trombin receptora, inhibitore Xa faktora, antagoniste HMG-CoA receptora i/ili antagoniste kalcija.
20. Upotreba sastava u skladu sa Zahtjevima 1 do 6 za proizvodnju lijekova **naznačena time,** da se koristi za tretiranje artritisa, neuralgija, mialgija i/ili migrena.
21. Upotreba sastava u skladu s jednim od Zahtjeva 1 do 6 **naznačena time,** da se lijek koristi za tretiranje infarkta miokarda, moždanih udara, ishemičnih bolesti srca, angine pektoris, operacija bajpasa, PTCA i/ili implantacija.

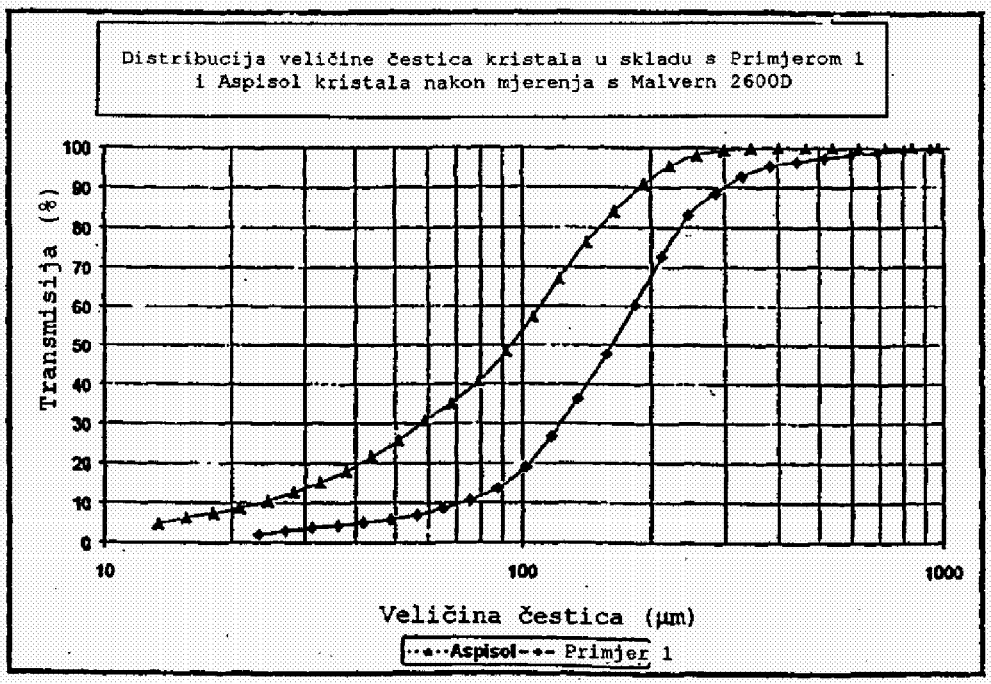
SAŽETAK

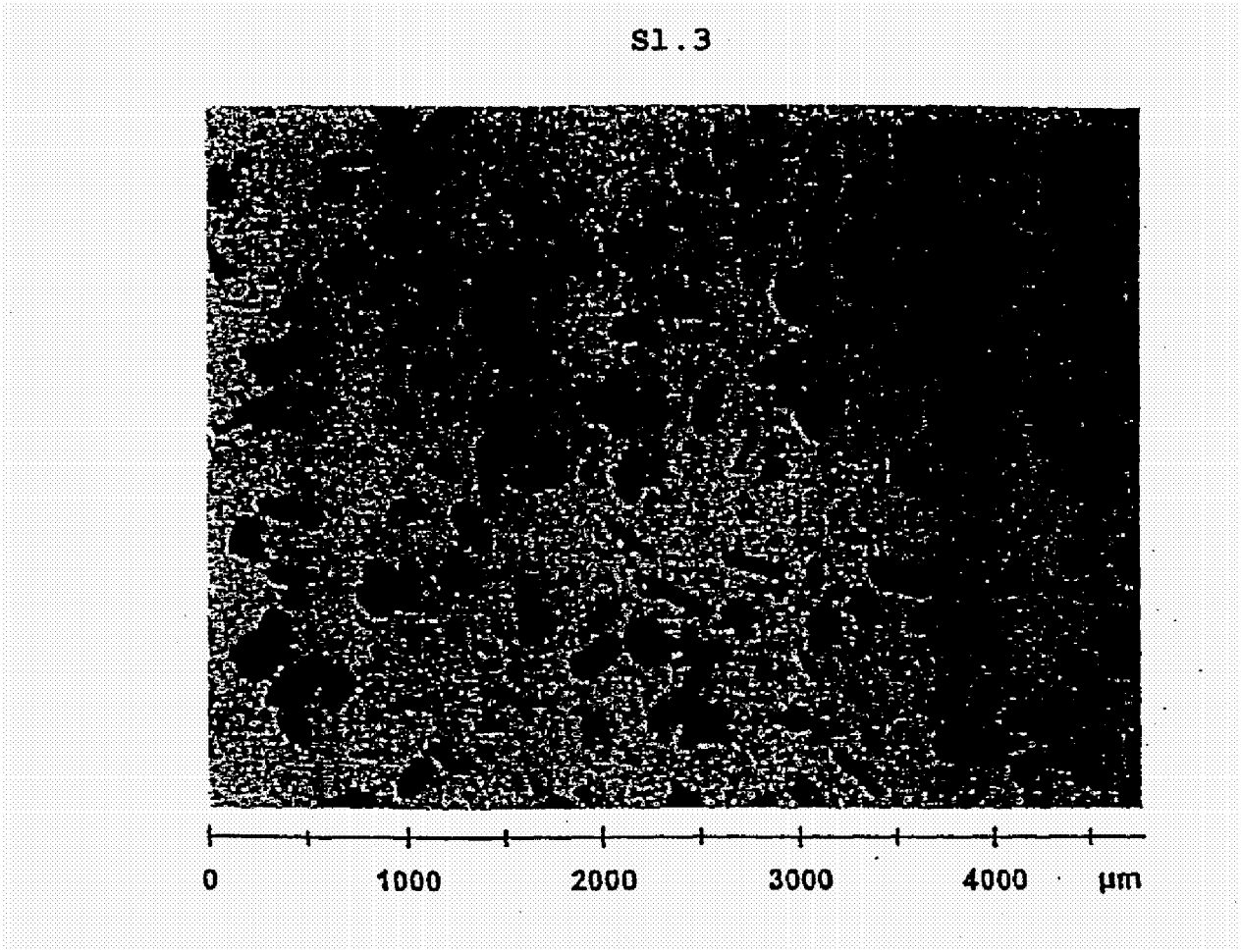
Prezentirani izum se odnosi na stabilizirane soli O-acetilsalicilne kiseline s bazičnim amino kiselinama, postupak njihove proizvodnje i njihovu medicinsku upotrebu.

Sl.1

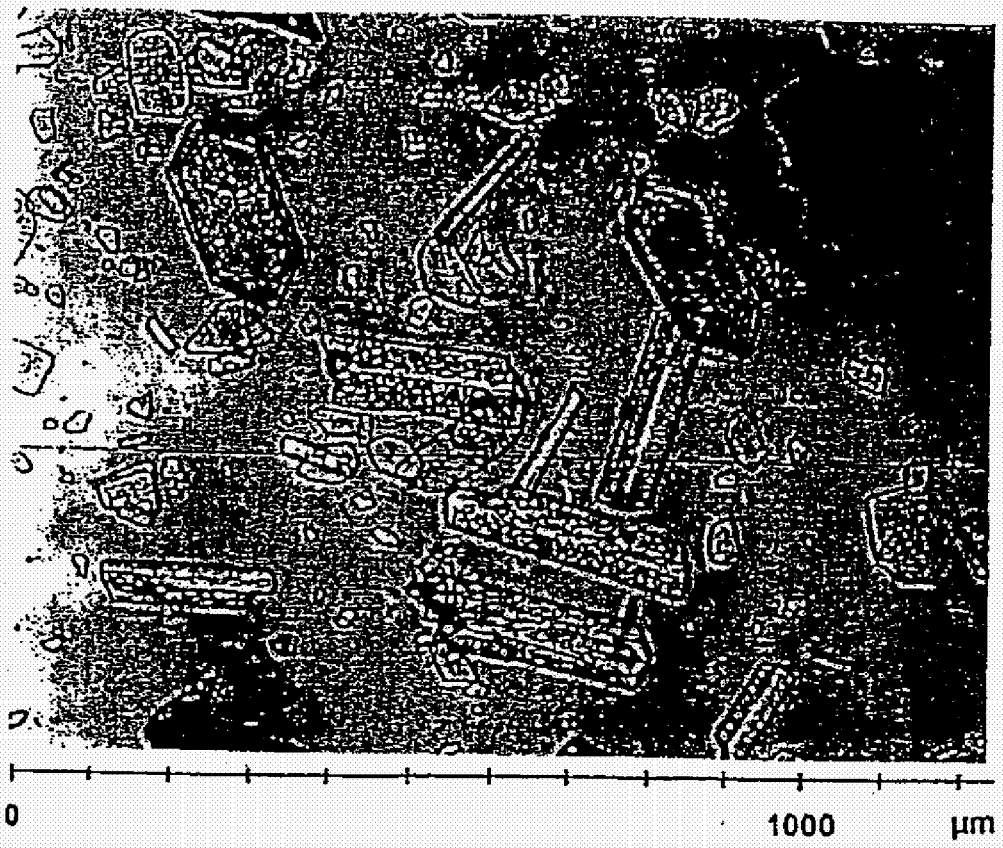

Distribucija veličine čestica kristala u skladu s Primjerom 1
i Aspisol kristala nakon mjerenja s Malvern 2600D
Transmisija (%)
0
2
4
6
8
10
12
14
10
100
1000
Veličina čestica (µm)
Aspisol Primjer 1

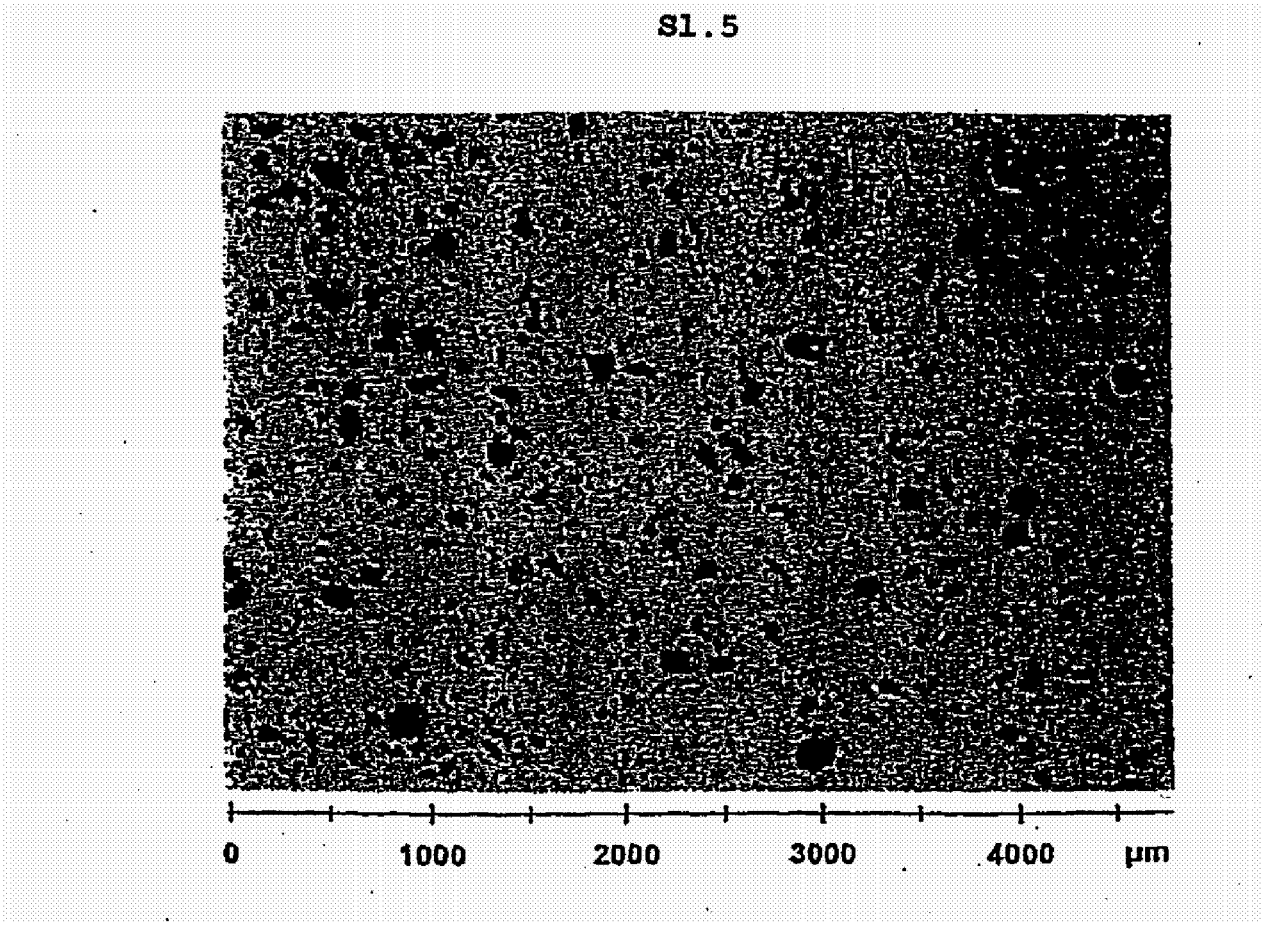
Sl.2


Distribucija veličine čestica kristala u skladu s Primjerom 1
i Aspisol kristala nakon mjerenja s Malvern 2600D
Transmisija (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
10
100
1000
Veličina čestica (µm)
Aspisol
Primjer 1

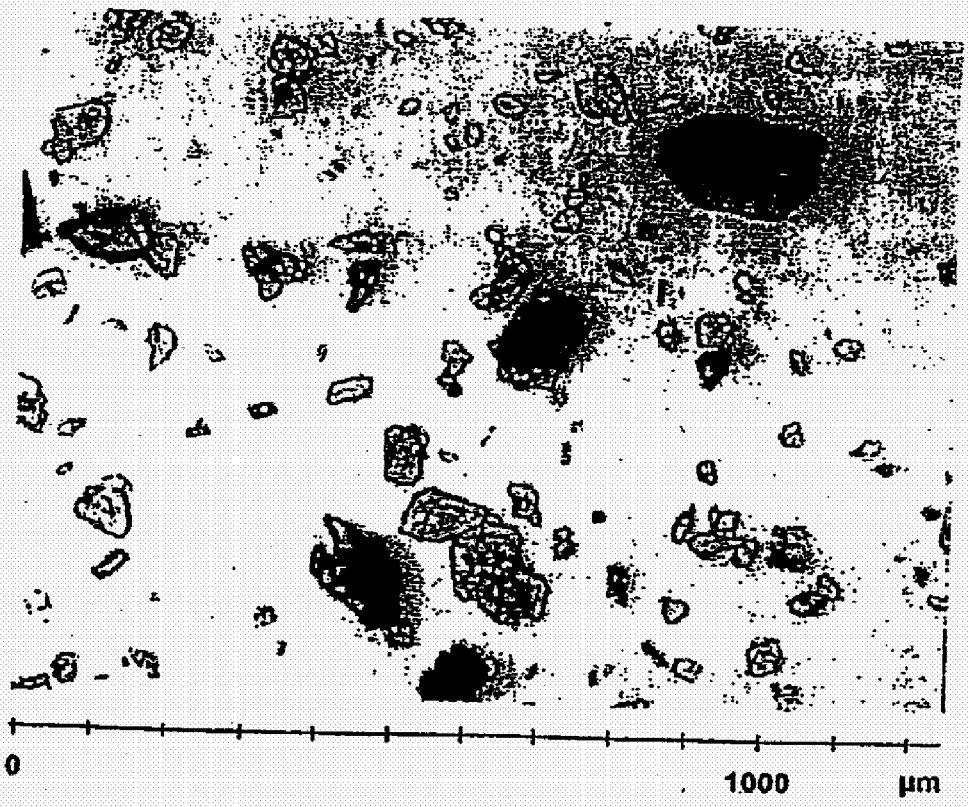

S1.3
0
1000
2000
3000
4000
µm

Sl.4

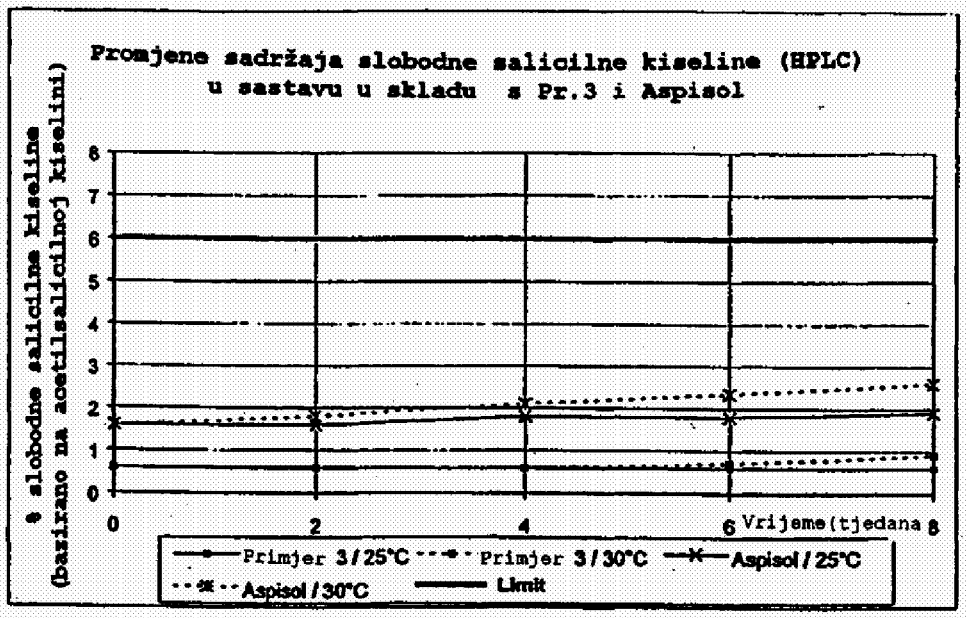



S1.5
0
1000
2000
3000
4000
µm

Sl.6


0
1000
µm

Sl.7


Promjene sadržaja slobodne salicilne kiseline (HPLC)
u sastavu u skladu s Pr.3 i Aspisol
% slobodne salicilne kiseline
(bazirano na acetilsalicilnoj kiselini)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
2
4
6
Vrijeme(tjedana
Primjer 3/25°C
Primjer 3/30°C
Aspisol/25°C
Aspisol/30°C
Limit