

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 385

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000 - 3895**

(22) Přihlášeno: **19.04.1999**

(30) Právo přednosti:
22.04.1998 GB 1998/9808470

(40) Zveřejněno: **15.08.2001**

(Věstník č. 8/2001)

(47) Uděleno: **16.07.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB99/01189**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 99/054048**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
B 02 C 19/06

(73) Majitel patentu:

SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Hatton Anthony Guy, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Mikronizovaný dihydrát vápenaté soli
mupirocinu, způsob mletí a farmaceutický
prostředek**

(57) Anotace:

Řešení se týká mikronizovaného dihydrátu vápenaté soli mupirocinu, způsobu mletí s řízením vlhkosti stlačeného vzduchu používaného pro fluidní mletí a použitelného pro výrobu jemně mletých prášků a farmaceutického prostředku s obsahem mikronizovaného dihydrátu vápenaté soli mupirocinu.

CZ 292385 B6

Mikronizovaný dihydrát vápenaté soli mupirocinu, způsob mletí a farmaceutický prostředek

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká mikronizovaného dihydrátu vápenaté soli mupirocinu, způsobu výroby a zařízení použitelného pro výrobu jemně mletých prášků a farmaceutického prostředku s obsahem mikronizovaného dihydrátu vápenaté soli mupirocinu.

10

Dosavadní stav techniky

15 Fluidní mletí (fluid energy milling), známé také jako mikronizace, je způsob běžně používaný pro výrobu jemných prášků. Je zvláště vhodný pro léčiva, protože nejsou přítomny žádné mlecí prvky, které by mohly kontaminovat produkt. Snížení velikosti částic při fluidním mletí je způsobeno odíráním mezi částicemi mleté látky způsobeným energií, která se dodává stlačeným vzduchem.

20 Stlačený vzduch používaný při fluidním mletí má velmi nízkou vlhkost pro zvýšenou možnost kondenzace v systémech se stlačeným vzduchem. Vlhkost se ze vzduchu odstraňuje po stlačení, aby se zabránilo problémům s kondenzací zařízení, ve kterých se stlačený vzduch používá. Obvyklé je odstraňovat vlhkost kondenzací, tedy ochlazením stlačeného vzduchu po kompresi, a potom převádět stlačený vzduch před jeho vedením do fluidního mlýnu přes sušicí věž.

25

Typicky má vzduch používaný při fluidním mletí tlak přibližně 6 bar (0,6 MPa) a bude mít rosný bod (při atmosférickém tlaku) nižší než -40°C , popřípadě až do -70°C .

30 Proces mikronizace může rozbít krystalovou strukturu zpracovávaných látek v důsledku odírání při mletí. Při mletí krystalických hydrátů a solvátů může způsobit kombinace odírání s velmi suchým vzduchem další poškození tím, že se při zpracování vytěsni molekuly vody/solvátu z krystalové struktury. Po mletí může být mikronizovaný materiál schopen po určité době znovu získat původní krystalovou strukturu v závislosti na podmínkách skladování. Proto nemusí léčivá látka, která je ve formě hydrátu, splňovat po fluidním mletí svou původní specifikaci a může se 35 vrátit do původního stavu pouze po určité době skladování, kterou nelze předpovědět. Navíc může poškození způsobené odíráním/odstraněním solvátů ovlivnit zamýšlené vlastnosti produktů, například povrchovou energii, stabilitu a biologickou dostupnost. V jednom konkrétním příkladě například mletý prášek v průběhu dalšího zpracování aglomeroval, namísto rovnoměrné dispergace.

40

Podstata vynálezu

45 Předkládaný vynález se zakládá na objevu, že řízení vlhkosti stlačeného vzduchu používaného pro fluidní mletí v rozmezí, které je podstatně vyšší než obecně používané, ale stále ještě pod hodnotou vlhkosti vedoucí k problémům s kondenzací v mlýnu, poskytne menší poškození krystalické struktury mletého produktu. Důsledkem je snížení nebo zabránění vysychání látky v průběhu mletí a způsob také umožňuje dosažení původní úrovně krystaličnosti po mletí. Předkládaný vynález tedy poskytuje mikronizovaný produkt, který je reprodukovatelnější a který 50 má zlepšené vlastnosti z hlediska řízení jakosti. Tím je dosaženo daleko nižší variace mezi jednotlivými šaržemi, což vede k nižší možnosti přepracování šarží nebo chyb v šaržích. Navíc nemá způsob podle vynálezu nepříznivý vliv na snížení velikosti částic dosažené mikronizací.

Mikronizovaným produktem podle vynálezu je dihydrát vápenaté soli mupirocinu, který má obsah vlhkosti od 3,0 do 4 % a obsah amorfních podílů 5 % nebo méně.

5 Ve výhodném provedení poskytuje předkládaný vynález mikronizovaný dihydrát vápenaté soli mupirocinu, který má obsah vlhkosti od 3,4 do 3,7 %.

Ze širšího hlediska poskytuje předkládaný vynález zařízení pro fluidní mletí, které obsahuje prostředky pro nastavení vlhkosti stlačeného vzduchu používaného pro mletí.

10 Vynález také poskytuje způsob mletí, který zahrnuje přivádění stlačeného vzduchu do mlecí komory obsahující materiál ve formě částic a vystavení tohoto materiálu fluidnímu mletí, který se vyznačuje tím, že se monitoruje vlhkost stlačeného vzduchu a v případě potřeby se nastaví vlhkost tak, aby se zmenšilo poškození mletého produktu.

15 Nastavení prováděné podle předkládaného vynálezu bude typicky směřovat ke zvýšení vlhkosti. Jakmile však byla určena optimální hodnota a zařízení bylo nastaveno pro dosažení požadovaného zvýšení vlhkosti zdroje stlačeného vzduchu, může být nezbytné provádět v průběhu mletí úpravy pro korekci obsahu vlhkosti směrem nahoru nebo dolů, aby byla zachována optimální hodnota.

20 Typický systém pro fluidní mletí obsahuje zdroj stlačeného vzduchu, sušicí věž a mlýn, který obsahuje mlecí komoru a jímací zařízení. Jímacím zařízením může být filtrační pytel v proudě výstupního vzduchu nebo expanzní komora, ve které se rozptýlí energie proudu vzduchu, což umožní usazení mletého materiálu. Vlhkost vzduchu používaného při procesu v mlýnu může být
25 zvýšena tím způsobem, že se obejde sušicí věž, takže stlačený vzduch se vede přímo ze zdroje do mlýnu. Systém se však s výhodou vyrobí tak, aby jej bylo možno řídit poskytnutím obtokové smyčky kolem sušicí věže a řídicím ventilem rozdělujícím proud vzduchu mezi obtokovou smyčkou a sušicí věží, takže je možno měnit relativní podíly stlačeného vzduchu procházejícího obtokem a věží. Monitorováním vlhkosti vzduchu vstupujícího do mlýnu je možno nastavit
30 množství vzduchu procházejícího obtokem a sušicí věží tak, že se dosáhne požadované vlhkosti v mlecí komoře.

V dalším provedení může být nesusušený vzduch míchán se sušeným vzduchem u příslušného výstupu stlačeného vzduchu, aby bylo možno aplikovat nastavení vlhkosti pouze na vzduch pro
35 proces dodávaný do určité části zařízení.

V dalším provedení je možno nastavit vlhkost nástřikem vody, s výhodou ve formě mlhy nebo postřiku, do potrubí stlačeného vzduchu v místě proti směru toku, což umožní dispergaci vody v proudě vzduchu před vstupem do mlýna.

40 Vlhkost se s výhodou zjišťuje měřením rosného bodu. Předkládaný vynález zahrnuje jakýkoli proces, kterým se vlhkost nastaví tak, že vzduch použitý pro zpracování v mlýnu má rosný bod vyšší než rosný bod produkovaného stlačeného vzduchu. Typicky se vlhkost zvyšuje na rosný bod (při atmosférickém tlaku) od -30 °C do 5 °C, s výhodou přibližně -15 °C až 0 °C. Optimální
45 hodnoty pro konkrétní materiály mohou být zjištěny rutinním testováním, při kterém se mění rosný bod a hodnotí se jakost produktu.

Vlhkost se typicky měří vlhkoměrem založeným na principu stanovení rosného bodu. Měření je možno provádět kontinuálně, například senzorem umístěným v proudě vzduchu před vstupem do
50 mlecí komory, nebo přerušovaně, například vzorkováním vzduchu v proudě vzduchu před vstupem do mlecí komory.

Předkládaný vynález může být aplikován na jakýkoli proces fluidního mletí, například v systému, ve kterém vnitřní třídící zařízení uvolňuje částice, jakmile dosáhnou předem určené velikosti,

nebo v systému bez třídění, ve kterém může produkt procházet mlýnem více než jednou, dokud nejsou veškeré částice v požadovaném rozmezí velikosti.

5 Další výhodou předkládaného vynálezu navíc k prospěšnému vlivu na jakost mikronizovaného výstupu je to, že se pozoruje zlepšení samotného procesu mikronizace, což způsobuje snadnější udržování vstupní rychlosti materiálu a vyvažování tlaků vzduchu. Navíc zlepšuje způsob podle vynálezu reprodukovatelnost a jakost mikronizovaného léčiva na výstupu, jak se ukazuje při delší době trvalé produkce.

10 Předkládaný vynález je navíc zvláště účinný pro výrobu jemně mletých léčivých látek pro použití ve farmaceutických prostředcích. Vynález tedy v dalším provedení poskytuje farmaceutický prostředek obsahující léčivou látku získatelnou způsobem popsaným výše.

15 Vynález bude zlepšovat jakost mikronizovaného výstupu u většiny látek, ale použitelný je zejména pro mikronizaci látek náchylných k poškození krystalové struktury při procesu. Protože odstraňování krystalické vody (pokud je přítomna) samo o sobě již může destabilizovat krystalovou strukturu, možnost poškození krystalů při tradičním zpracování krystalických hydrátů mikronizací je vážný problém, kterému tento vynález může předcházet.

20 Ve výhodném provedení se způsoby podle předkládaného vynálezu používají při výrobě dihydrátu vápenaté soli mupirocinu (EP 0 167 856-A2, Beecham Group plc). Tato látka zpracovaná dosavadním způsobem fluidního mletí poskytovala mikronizovaný produkt tvořící při zapracování do mast'ového základu nežádoucí agregáty. Byl vysloven závěr, že je to způsobeno změnami povrchové energie v důsledku úbytku krystalizační vody a poškození krystalické struktury mletím ve velmi suchém vzduchu. Řízením vlhkosti vzduchu použitého při zpracování pro dosažení rosného bodu při atmosférickém tlaku od přibližně -15 do přibližně 0 °C bylo možno tomuto problému předejít. Mikronizovaný dihydrát vápenaté soli mupirocinu vyrobený způsoby podle předkládaného vynálezu měl s výhodou obsah vlhkosti od 3,0 do 4,0, výhodněji 3,4 až 3,7 % a nízký obsah amorfních podílů, po obnovení krystalického stavu s výhodou 5 % nebo méně.

30 Podle dalšího provedení poskytuje předkládaný vynález farmaceutický prostředek obsahující mikronizovaný dihydrát vápenaté soli mupirocinu získatelný výše popsaným způsobem. Tyto prostředky budou mít zlepšené vlastnosti z důvodu obsahu léčivé látky s reprodukovatelnějšími vlastnostmi z hlediska jakosti, což zabrání například u masti tvorbě agregátů dihydrátu vápenaté soli mupirocinu.

40 Tyto farmaceutické prostředky s výhodou zahrnují masti, krémy a nosní spreje, jako například prostředky popisované v EP 0 231621-A2 (Beecham Group plc), EP 0 251434-A2 (Beecham Group plc), WO 95/10999 (Smith Kline Beecham Corp) a WO 98/14189 (Smith Kline Beecham). Výhodným prostředkem je mast obsahující dihydrát vápenaté soli mupirocinu v základu bílého měkkého parafinu obsahujícím glycerinový ester dostupný od firmy Smith Kline Beecham jako výrobek označený Bactroban Nasal. Další výhodný prostředek je krém obsahující dihydrát vápenaté soli mupirocinu v základu obsahujícím minerální olej, polyethylen-glykol (1000) monocetyleter, cetylalkohol, stearylalkohol, xanthanovou gumu a vodu, který je
45 dodáván jako Bactroban Cream firmou Smith Kline Beecham.

Předkládaný vynález je ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V průmyslovém zařízení pro mikronizaci dihydrátu vápenaté soli mupirocinu prochází stlačený vzduch přes kolony se silikagelem do mikronizačního mlýnu. Do přívodu vzduchu pro proces byla instalována smyčka obcházející sušicí kolony se silikagelem. Podíl vzduchu procházejícího sušicími kolonami byl měněn použitím ventilu, takže mohla být řízena vlhkost při procesu.

Jedna šarže vápenaté soli mupirocinu byla rozdělena na tři části, aby bylo možno provést tři oddělené mikronizace. První mikronizace (dílčí šarže A) byla provedena použitím vzduchu pro zpracování, tak jak se běžně dodává kompresorem výrobního zařízení. Rosný bod vzduchu byl -58°C . Dvě další části vstupního materiálu byly mikronizovány tak, že jedna část (dílčí šarže B) používala vzduch s řízením rosného bodu na cílovou hodnotu -10°C , jedna část (dílčí šarže C) na cílovou hodnotu 0°C (horní limit vlhkosti dosažitelný na tomto zařízení). V každé šarži se zpracovávalo přibližně 5 kg mikronizovaného produktu. Ve všech případech byl měřen rosný bod vzorkováním vzduchu proti směru toku vzhledem k mlýnu v sousedství vstupu vzduchu a zjištěním rosného bodu při atmosférickém tlaku.

Všechny tři mikronizované dílčí šarže splňovaly specifikace na požadovanou velikost částic. Výstupy byly potom hodnoceny z hlediska krystalického stavu rozpouštěcí kalorimetrií a vlhkost byla měřena analýzou podle Karl Fischera. Dílčí šarže A mikronizovaná při rosném bodu -58°C vykazovala sušení (obsah vlhkosti: 3,1 - 3,2 % hmotnostních) a obsah amorfních podílů přibližně 15 % (srv. 2 % v nemikronizovaném dihydrátu). Dílčí šarže B a C, vyrobené při rosných bodech -10°C , popřípadě 0°C , neukázaly žádné známky sušení (obsah vlhkosti: 3,6 % hmotnostních) a měly obsah amorfních podílů přibližně 9 %. Pokračující monitorování dílčích šarží ukázalo, že obsah amorfních podílů v dílčích šaržích B a C stále klesal během několika příštích týdnů, zatímco dílčí šarže A se v důsledku vysušení z poškození krystalů nezotavila.

Dílčí šarže A a B byly míseny s masťovým základem. Mast vyrobená z dílčí šarže A obsahovala velký počet agregátů, v masti vyrobené z dílčí šarže B nebyly zjištěny žádné agregáty.

Příklad 2

V dalším experimentu byl porovnáván vliv mikronizace s použitím vzduchu s řízeným rosným bodem v rozmezí -15°C až -5°C a vzduchu ve stavu běžně dodávaném ze systému pro stlačování vzduchu s rosným bodem přibližně -50°C , na obsah vlhkosti a poškození krystalů (obsah amorfního léčiva), přičemž byly měněny další parametry mikronizace pro simulaci namáhání v důsledku procesu. Části šarže mikronizované s použitím vzduchu s řízeným rosným bodem (-15°C až -5°C) poskytly střední obsah vlhkosti 3,5 % hmotnostních a střední obsah amorfního léčiva 16,5 %. Části šarže mikronizované použitím standardního stlačeného vzduchu (rosný bod přibližně -50°C) poskytly střední obsah vlhkosti 2,9 % hmotnostních a střední obsah amorfního léčiva 38,3 %. Při použití procesu s řízenou vlhkostí mělo výstupní léčivo mnohem reprodukovatelnější jakost než při použití stlačeného vzduchu získaného obvyklým způsobem, což ukazuje, že vynález zlepšuje odolnost mikronizačního procesu.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Mikronizovaný dihydrát vápenaté soli mupirocinu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že má obsah vlhkosti od 3,0 do 4 % a obsah amorfních podílů 5 % nebo méně.
2. Mikronizovaný dihydrát vápenaté soli mupirocinu podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že má obsah vlhkosti od 3,4 do 3,7 %.
- 10 3. Způsob mletí pro přípravu mikronizovaného dihydrátu vápenaté soli mupirocinu podle nároku 1, který zahrnuje přivádění stlačeného vzduchu do mlecí komory obsahující materiál ve formě částic, kterým je dihydrát vápenaté soli mupirocinu, a vystavení tohoto materiálu fluidnímu mletí, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se monitoruje vlhkost stlačeného vzduchu a v případě
- 15 potřeby se vlhkost upraví pro snížení poškození mletého produktu.
4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že mletí se provádí v systému obsahujícím zdroj stlačeného vzduchu, sušicí věž, mlecí komoru a jímací zařízení.
- 20 5. Způsob podle nároku 3 nebo 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako prostředek pro monitorování vlhkosti se použije senzor vlhkosti umístěný ve styku s proudem stlačeného vzduchu.
6. Způsob podle nároku 3 nebo 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že prostředek pro monitorování vlhkosti zahrnuje prostředek pro vzorkování proudu stlačeného vzduchu proti směru
- 25 toku vzhledem k mlecí komoře a vlhkoměr umístěný offline.
7. Způsob podle některého z nároků 3 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že prostředkem pro nastavení vlhkosti stlačeného vzduchu je injektor pro zavádění vody, mlhy nebo jemných kapiček do potrubí stlačeného vzduchu.
- 30 8. Způsob podle některého z nároků 3 až 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že stlačený vzduch kolem sušicí věže odklání obtoková smyčka a poskytuje se řídicí ventil pro přepínání toku vzduchu mezi sušicí věží a obtokovou smyčkou.
- 35 9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že řídicí ventil je nastavitelný tak, aby bylo možno měnit poměry stlačeného vzduchu procházejícího přes sušicí věž a přes obtokovou smyčku.
- 40 10. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje mikronizovaný dihydrát vápenaté soli mupirocinu podle nároku 1, dispergovaný ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

45

Konec dokumentu
