

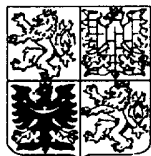
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 996

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1019-93**

(22) Přihlášeno: **28. 11. 91**

(30) Právo přednosti:
29. 11. 90 GB 90/9026005

(40) Zveřejněno: **19. 01. 94**
(Věstník č. 1/94)

(47) Uděleno: **08. 10. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/GB91/02108**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/09557**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 217/10

A 61 K 9/14

A 61 K 31/135

(73) Majitel patentu:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Beach Steven Frederick, Ware, GB;

Latham David William Stuart, Ware, GB;

Roberts Tony Gordon, Ware, GB;

Sidgwick Colin Brian, Ware, GB;

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;**

(54) Název vynálezu:

**1-hydroxy-2-naftalenkarboxylát
4-hydroxy-alfa¹-///6-(4-fenylbutoxy)hexyl/
amino/methyl/-1,3-benzendimethanolu a
způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

Řešení se týká hydroxynaftoátu 4-hydroxy-alfa¹-
///6-(4-fenylbutoxy)hexyl/amino/methyl/-1,3-
benzendimethanolu, vhodného pro mikronizaci, který
má formu sférických aglomerátů mikrokrystallů,
které jsou volně sypné, drobné a mikronizovatelné a
s výhodou mají střední průměr částic 70 až 300
mikrometrů a povrch 4 až 12 m².g⁻¹. Hydroxynaftoát
je možno připravit tak, že se smísí jeho teplý roztok
v organickém rozpouštědle nebo směsi vody a orga-
nického rozpouštědla s chladným organickým roz-
pouštědlem nebo směsí vody a organického roz-
pouštědla. Mikronizovaný materiál je vhodný pro vý-
robu farmaceutických prostředků, určených pro
podávání inhalací a/nebo insuflací.

CZ 282 996 B6

1-hydroxy-2-naftalenkarboxylát 4-hydroxy-alfa¹-///6-(4-fenylbutoxy)hexyl/amino/methyl/-1,3-benzendimethanolu a způsob jeho výroby

5 Oblast techniky

Vynález se týká 1-hydroxy-2-naftalenkarboxylátu(hydroxynaftoátu)4-hydroxy-alfa¹-///6-(4-fenylbutoxy)hexyl/amino/methyl/-1,3-benzendimethanolu, který je vhodný pro mikronizaci a tím i pro použití v přístrojích, vytvářejících aerosol těchto látek pro perorální aplikaci. Popsán je rovněž
10 způsob výroby této látky.

Dosavadní stav techniky

15 V GB 2 140 800A se popisují deriváty fenethanolaminu, které mají selektivní stimulační působení na beta-2-adrenoreceptory. Tyto sloučeniny je možno použít například při léčení respiračních onemocnění, spojených s přechodným zúžením nebo blokováním dýchacích cest, jako jsou astma a chronická bronchitis. V uvedeném patentovém spisu se specificky popisuje
20 sloučenina A a její soli, přijatelné z fyziologického hlediska, zvláště (v příkladu 20) její hydroxynaftoát. Sloučenina A a její hydroxynaftoát jsou podle provedených zkoušek zvláště výhodnými látkami pro léčení uvedených onemocnění dýchacích cest.

Při léčbě nemocných, kteří trpí nemocemi dýchacích cest, bylo zjištěno, že příslušné látky, stimulující beta-2-receptory, je nejvhodnější podávat přímo v místě, kde má dojít
25 k požadovanému účinku, a to inhalací nebo insuflací. Aby bylo možno účinnou látku podávat tímto způsobem, je nutné ji nejprve zpracovat na jemný prášek s vhodnou střední velikostí částic. Takový materiál se obvykle získává mikronizací, například při použití vysokoenergetických mlýnů.

30 Bylo zjištěno, že v případě, že se hydroxynaftoát sloučeniny A připraví způsobem podle příkladu 20 v GB č. 2 140 800A, získají se krystaly, jejichž mikronizace na požadovanou velikost částic je velmi obtížná. Tyto krystaly lnou na stěny přívodního systému ve vysokoenergetickém mlýnu, hromadí se tam a nakonec mlýn zablokuje. To brání účinné mikronizaci.

35 Vynález si klade za úkol navrhnout novou, snadno mikronizovatelnou formu hydroxynaftoátu sloučeniny A tak, aby bylo možno překonat nevýhody, spojené s mikronizací uvedené specifické krystalické formy.

40 Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří 1-hydroxy-2-naftalenkarboxylát(hydroxynaftoát)-4-hydroxy-alfa¹-///6-(4-fenylbutoxy)-hexyl/amino/methyl/-1,3-benzendimethanolu, který má formu sférických aglomerátů mikrokrytalů, tyto aglomeráty jsou volně sypné, drobivé a mikronizovatelné.
45

Bylo neočekávaně zjištěno, že nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A spojuje kulovitý tvar, sypnost a drobivost a je snadno mikronizovatelná na materiál, vhodný pro použití v lékových formách, které se podávají inhalací nebo insuflací.

50 Podstatu vynálezu tedy tvoří hydroxynaftoát sloučeniny A ve formě sférických nebo v podstatě sférických aglomerátů mikrokrytalů. Tato forma je tvořena tenkými destičkovitými krystalky, uspořádanými radiálně kolem středového jádra nebo dutiny. Tato forma má otevřenou strukturu, v níž je polymorfní forma hydroxynaftoátu sloučeniny A stejná jako v příkladu 20 GB 2 140 800A. Forma podle vynálezu zahrnuje také spojení dvou nebo většího počtu sférických

aglomerátů mikrokystalů. Pojem "sférický" znamená jak kulovité útvary, tak útvary, blízké kulovitým formám. Může tedy jít také o eliptické (vejčité) útvary nebo například o útvary hruškovité.

- 5 Nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A musí být volně sypná. To znamená, že je možno ji volně přivádět do mlýna pro mikronizaci, například do vysokoenergetického kapalinového mlýna tak, aby bylo možno uskutečnit účinné snížení velikosti částic mikronizací v průmyslovém měřítku. Fyzikální vlastnosti materiálu, které určují jeho sypnost, jsou sypná hmotnost, soudržnost, velikost částic a také jejich tvar a rovnoměrnost jejich velikosti.

10 Materiál, který má být volně sypný, by měl mít vysokou sypnou hmotnost, nízkou soudržnost a malé rozmezí distribuce velikosti částic. Aby bylo možno tyto požadavky splnit, je zvláště vhodný kulovitý tvar částic. Nová forma podle vynálezu tyto požadavky splňuje. Při postupech měření podle publikace R. L. Carr, Chemical Engineering, 1965, 163 - 168 má nová forma
15 vysokou sypnou hmotnost na vzduchu, obvykle 0,2 až 0,5 a zvláště 0,3 až 0,4 gml⁻¹, nízkou soudržnost, s výhodou 0 až 20 % a zvláště 0 až 5 %, kulovitý tvar částic nebo tvar, blízký kulovitému tvaru, a rovnoměrnou distribuci velikosti částic, jejímž ukazatelem je koeficient rovnoměrnosti, který je obvykle 1 až 20, s výhodou 1 až 5 a zvláště 3.

- 20 Výsledná nová forma má být drobitvá. To znamená, že je možno ji snadno rozdrobit na částice s velikostí, vhodnou pro použití ve farmaceutických prostředcích, které se podávají inhalací nebo insuflací.

25 Nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A musí být mikronizovatelná. To znamená, že musí být možné ji snadno rozdrobit za obvyklých podmínek při mikronizaci, například ve vysokoenergetickém mlýnu, na částice s velikostí vhodnou pro svrchu uvedené použití.

30 Nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A má s výhodou střední průměr částic 70 až 300, zvláště 100 až 200 mikrometrů při měření laserovou difrakční metodou podle publikace T. Allen, Particle Size Measurement, 1981, 3. vydání. Distribuce velikosti částic, měřená pomocí sít, je v rozmezí 10 až 2000, s výhodou 100 až 1000 mikrometrů, provádění této analýzy je rovněž popsáno ve svrchu uvedené Allenově publikaci.

35 Nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A má s výhodou průměrný povrch 4 až 12 a zvláště 6 až 10 m²g⁻¹ při měření metodou na bázi adsorpce dusíku podle publikace Brunnauer, Emmett and Teller (BET), S. Lowell a J. E. Shield, Powder Surface Area and Porosity, 1984, 2. vydání.

40 Běžné znalosti, týkající se mletí prášků, předpokládají, že pro optimální sypnost by měl být materiál tvořen velkými částicemi s nízkým povrchem. Bylo však neočekávaně zjištěno, že v případě výhodného hydroxynaftoátu sloučeniny A je nová forma tvořena velkými částicemi s velkým povrchem a přesto je lépe sypná než známá forma z příkladu 20 GB 2 140 800 A, která je tvořena velkými částicemi s malým povrchem. Toto zjištění tedy neodpovídá běžným znalostem. Odborník by nepředpokládal, že nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A by mohla mít při velkém povrchu lepší sypnost než známá forma.

45 Dalšími výhodnými fyzikálními vlastnostmi nové formy hydroxynaftoátu sloučeniny A jsou malá stlačitelnost a poměrně malý násypný úhel. Tyto pojmy byly rovněž definovány v publikaci R. L. Carr, Chemical Engineering, 1965, 163 až 168 včetně způsobů svého měření. Nová forma má s výhodou násypný úhel 25 až 50, zvláště 40 až 50° a stlačitelnost 5 až 25, zvláště 8 až 20 %.

50 Nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A dovoluje účinnou mikronizaci této látky v průmyslovém měřítku. Podstatu vynálezu tedy tvoří také způsob mikronizace této látky, který spočívá v tom, že se hydroxynaftoát sloučeniny A ve formě sférických aglomerátů mikrokystalů, které jsou volně sypné, drobitvé a mikronizovatelné, přivádí do mikronizačního zařízení, kde se

mikronizuje a mikronizovaný materiál se oddělí.

S výhodou se nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A mikronizuje tak dlouho, až má získaný materiál velikost částic, vhodnou pro použití ve farmaceutických lékových formách, vhodných pro podání inhalací nebo insuflací. Vhodná velikost částic pro toto použití je 1 až 10, s výhodou 1 až 5 mikrometrů.

Novou formu hydroxynaftoátu sloučeniny A je možno připravit jakýmkoliv vhodným způsobem. Podstatu vynálezu tvoří také způsob výroby hydroxynaftoátu sloučeniny A ve formě sférických aglomerátů mikrokrytalů, které jsou volně sypné, drobivé a mikronizovatelné, tento způsob spočívá v tom, že se smísí organický roztok hydroxynaftoátu sloučeniny A, nebo roztok ve směsi vody a organického rozpouštědla, s organickým rozpouštědlem, nebo se směsí vody a organického rozpouštědla s nižší teplotou, než jakou má roztok, za vzniku sférických aglomerátů mikrokrytalů hydroxynaftoátu sloučeniny A s následnou izolací produktu.

Pro jednoduchost a srozumitelnost bude dále organický roztok nové látky nebo její roztok ve směsi vody a organického rozpouštědla označován jako teplý a organické rozpouštědlo nebo směs vody a organického rozpouštědla s nižší teplotou bude dále uváděna jako "studená", přičemž jde o relativní a nikoliv absolutní pojmy.

Vznik velkých sférických forem krystalického materiálu při svrchu uvedené krystalizaci je velmi neobvyklý a neočekávaný. Krystalizace je od svého počátku poměrně rychlá. Při takové "rychlé" krystalizaci však obvykle vznikají jemné krystalické sraženiny s malými částicemi.

Při provádění svrchu uvedeného postupu může směs vody a organického rozpouštědla obsahovat až 10 % objemových vody. S výhodou se však užívá teplý organický roztok a chladné organické rozpouštědlo.

Organické rozpouštědlo, které se užívá v teplém roztoku, má obvykle teplotu varu za atmosférického tlaku 40 až 150, zvláště 60 až 120 °C. Hydroxynaftoát sloučeniny A měl být za studena v tomto rozpouštědle jen málo rozpustný nebo nerozpustný, avšak za tepla by v rozpouštědle měl být rozpustný. Rozpouštědla, vhodná pro použití v teplém roztoku, jsou alkylalkoholy o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methanol, ethanol a isopropanol, alkylethery o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methyl-terc.butylether, a alkylestery o 1 až 4 atomech uhlíku, jako ethylacetát. Zvláště výhodným pro toto použití je alkylalkohol, zvláště methanol, ethanol nebo isopropanol, nejvýhodnější je methanol.

Ve všech případech může být teplý organický roztok nebo teplý roztok ve směsi vody a organického rozpouštědla tvořen jedním organickým rozpouštědlem, nebo může obsahovat směs organických rozpouštědel.

Organické rozpouštědlo, použité v chladném organickém rozpouštědle nebo jeho směsi s vodou, by mělo být mísitelné s organickým rozpouštědlem v teplém roztoku. Jeho teplota mrznutí by měla být v rozmezí -150 až -20, s výhodou -130 až -50 °C. Hydroxynaftoát sloučeniny A by měl být málo rozpustný nebo nerozpustný v tomto rozpouštědle za studena. Vhodným rozpouštědlem pro chladný roztok je například alkylalkohol o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methanol, ethanol a isopropanol, alkylethery o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methylterc.butylether a alkylestery o 1 až 4 atomech uhlíku, například ethylacetát. Ve zvláště výhodném provedení je organickým rozpouštědlem v chladném rozpouštědle nebo ve směsi vody a chladného rozpouštědla alkylalkohol, zvláště methanol, ethanol nebo isopropanol, nejvýhodnějším rozpouštědlem je isopropanol.

Ve všech svrchu uvedených případech může být chladné rozpouštědlo nebo chladná směs vody a rozpouštědla tvořena jediným rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel.

Pod pojmem "teplý" roztok a "chladné" rozpouštědlo se rozumí taková vzájemná teplota, která umožní rychlou krystalizaci hydroxynaftoátu sloučeniny A tak, aby došlo ke tvorbě sférických aglomerátů mikrokystalů. Použitá teplota závisí do značné míry na volbě rozpouštědla nebo rozpouštědel. Teplota teplého organického roztoku nebo teplé směsi vody a organického rozpouštědla se pohybuje v rozmezí 30 až 80, zvláště 40 až 70 °C. Teplota chladného organického rozpouštědla nebo chladné směsi vody a organického rozpouštědla se pohybuje v rozmezí -35 až 15, zvláště -25 až 10 °C.

Teplý organický roztok nebo teplá směs vody a organického roztoku se smísí tak, že se teplý roztok přidá k chladnému organickému rozpouštědлу nebo chladné směsi vody a organického rozpouštědla, nebo obráceně. S výhodou se postupuje tak, že se teplý roztok přidá k chladnému organickému rozpouštědлу nebo k chladné směsi vody a organického rozpouštědla.

V průběhu tohoto mísení je výhodné udržovat teplotu výsledné směsi teplého roztoku a chladného rozpouštědla na hodnotě nižší než 20 °C, s výhodou -10 až 20 a zvláště 0 až 20 °C. Směs se na této teplotě udržuje tak dlouho, až veškerý nebo téměř veškerý hydroxynaftoát sloučeniny A vykrytalizuje ve formě sférických aglomerátů mikrokystalů. Tato krystalizace může trvat například 10 až 120 minut, obvykle 20 až 90 minut.

Hydroxynaftoát sloučeniny A je možno rozpustit v teplém organickém roztoku nebo v teplé směsi vody a organického rozpouštědla. Je také možno vytvořit sůl in situ tak, že se rozpustí odděleně sloučenina A a 1-hydroxy-2-naftoová kyselina v teplém roztoku.

Výchozí látku, tj. sloučeninu A nebo její hydroxynaftoát je možno připravit způsobem, který byl popsán v GB 2 140 800 A.

Po vytvoření je možno sférické aglomeráty mikrokystalů oddělit jakýmkoliv vhodným postupem, například filtrací.

Nová forma hydroxynaftoátu sloučeniny A, způsob její výroby a její mikronizace budou dále popsány v souvislosti s přiloženými výkresy.

35 Popis výkresů

Na obr. 1 je znázorněna mikrofotografie v elektronovém mikroskopu, jde o známou krystalickou formu hydroxynaftoátu sloučeniny A, tato látka byla získána podle dále uvedeného srovnávacího příkladu.

Na obr. 2 je znázorněna mikrofotografie v elektronovém mikroskopu, běží o novou formu hydroxynaftoátu sloučeniny A, získanou podle dále uvedeného příkladu 8. Na obr. 2 je rovněž znázorněn povrch sférického aglomerátu, získaného uvedeným způsobem.

45 Příklady provedení vynálezu

A) Příprava hydroxynaftoátu sloučeniny A

50 Srovnávací příklad

4-hydroxy-alfa¹-///6-(4-fenylbutoxy)hexyl/amino/methyl-1,3-benzendimethanol (sloučenina A) se rozpustí v teplém isopropanolu s teplotou do 60 °C. Pak se přidá roztok jednoho ekvivalentu kyseliny 1-hydroxy-2-naftoové v isopropanolu s teplotou 70 °C. Směs se nechá zchladnout

v průběhu 2 hodin na teplotu přibližně 40 °C, naočkuje se krystalickým materiálem a pak se v průběhu přibližně 2 hodin dále chladí až na 5 °C. Vzniklý pevný produkt se oddělí filtrací, promyje se chladným isopropanolem a pak se suší ve vakuu. Mikrofotografie tohoto produktu v elektronovém mikroskopu je znázorněna na obr. 1.

5

Příklad 1

Isopropanol s teplotou přibližně -15 °C se rychle přidá k roztoku hydroxynaftoátu sloučeniny A v teplém isopropanolu s teplotou přibližně 65 °C. Výsledná suspenze se nechá 1 hodinu stát při teplotě přibližně 5 °C, pak se vzniklý produkt odfiltruje, promyje se chladným isopropanolem a suší ve vakuu při teplotě 50 °C.

10

15 Příklad 2

Isopropanol s teplotou přibližně -15°C se rychle přidá k roztoku hydroxynaftoátu sloučeniny A v methanolu s teplotou přibližně 40 °C. Výsledná suspenze se nechá jednu hodinu stát při teplotě přibližně 5 °C, pak se výsledný produkt odfiltruje, promyje se chladným isopropanolem a suší ve vakuu při teplotě 50 °C.

20

Příklad 3

4,63 kg sloučeniny A a 2,10 kg kyseliny 1-hydroxy-2-naftoové se rozpustí v methanolu s teplotou přibližně 60 °C. Roztok se přidá k isopropanolu s teplotou přibližně 5 °C. V průběhu přidávání se teplota směsi nechá stoupnout až na 15 °C a pak se udržuje na teplotě 15 ± 2 °C ještě 30 minut, po této době se výsledný produkt odfiltruje, promyje se chladným isopropanolem a suší ve vakuu při teplotě 40 °C.

30

Příklad 4

Směs 12, 4 kg sloučeniny A a 5, 6 kg kyseliny 1-hydroxy-2-naftoové v methanolu s teplotou 57 ± 3 °C se přidá k isopropanolu s teplotou nižší než 15 °C, popřípadě obsahujícímu až 6 % objemových vody. V průběhu přidávání se teplota směsi udržuje na hodnotě do 15 až 20 °C. Výsledná suspenze se míchá přibližně 1 hodinu při teplotě přibližně 20 °C. Pevný podíl se pak odfiltruje, promyje se chladným isopropanolem a suší ve vakuu při teplotě přibližně 40 °C.

40

Příklad 5

Roztok hydroxynaftoátu sloučeniny A v 9,5 objemech isopropanolu s teplotou přibližně 70 °C se v průběhu 8 minut přidá k 25 objemům terc.butylmethyletheru s teplotou 5 až 10 °C za stálého míchání v atmosféře dusíku. Směs se nechá stát přibližně 30 minut při teplotě přibližně 5 °C, pak se pevný podíl odfiltruje, promyje se chladným isopropanolem a suší. Získaný produkt má teplotu tání 121,5 až 137,5 °C.

45

50 Příklad 6

Hydroxynaftoát sloučeniny A se rozpustí pod dusíkem v 9,5 objemech isopropanolu s teplotou 75 °C a roztok se za míchání nechá pomalu zchladnout na 57 °C. Pak se přidá 14 objemů

isopropanolu s teplotou -30 °C, teplota výsledné směsi je přibližně 17 °C. Po přibližně 4 hodinách se pevný produkt odfiltruje, promyje se chladným isopropanolem a pak se suší ve vakuu.

5

Příklad 7

Roztok sloučeniny A a jednoho ekvivalentu 1-hydroxy-2-naftoové kyseliny v 5,8 objemech methanolu s teplotou přibližně 60 °C se v průběhu 1 minuty přidá za míchání k 11,6 objemům isopropanolu s teplotou -10 °C a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 0 až 5 °C. Pak se pevný produkt oddělí filtrací, promyje se chladným isopropanolem, načež se suší ve vakuu.

Příklad 8

15

Roztok sloučeniny A a jednoho ekvivalentu kyseliny 1-hydroxy-2-naftoové v 5,6 objemech methanolu s teplotou 60 °C se přidá v průběhu přibližně půl hodiny k chladnému isopropanolu. V průběhu mísení se teplota směsi udržuje v rozmezí 12 až 17 °C. Pak se směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě 15 °C, načež se pevný produkt odfiltruje. Filtrační koláč se promyje chladným isopropanolem a pak se suší ve vakuu při teplotě 40 °C.

20

Mikrofotografie takto získaného produktu je znázorněna na obr. 2. Mikrokrytalická povaha této nové formy je zřejmá z té části obr. 2, na níž je znázorněn povrch jednoho ze sférických aglomerátů, získaných svrchu uvedeným způsobem.

25

B) Fyzikální vlastnosti dvou forem hydroxynaftoátu sloučeniny A

V následující tabulce je uvedeno srovnání fyzikálních vlastností známé formy hydroxynaftoátu sloučeniny A, připraveného podle svrchu uvedeného srovnávacího příkladu, a fyzikálních vlastností nové formy tohoto hydroxynaftoátu, připravené způsobem, popsáním v příkladu 8.

30

Tabulka

fyzikální vlastnost	srovnávací příklad	příklad 8
sytná hmotnost (gml ⁻¹)	0,16	0,30
stlačitelnost (%)	40	9,0
soudržnost (%)	82	1,3
násypný úhel °	65	41
střední průměr částic (μm)		
(analýza pomocí laseru)	26	156
povrch m ² g ⁻¹		
(analýza BET)	1,9	9,6

35

C) Mikronizace dvou forem hydroxynaftoátu sloučeniny A

Mikronizace byla prováděna ve vysokoenergetickém kapalinovém mikronizačním zařízení známého typu, příklady jsou popsány v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences 1985, 17. vydání, str. 1588. V průběhu mikronizace procházela sloučenina zásobníkem a pak byla přenášena pomocí difúzeru proudem vzduchu do cyklonu, kde byly krystalky drceny stříhovým namáháním a vzájemnými nárazy krystalků v důsledku proudu vzduchu. Mikronizovaná látka pak padala směrem dolů do zásobníku, příliš jemné částice byly odsávány a zachycovány ve

40

vacích, obdobných vakům ve vysavači.

i) Mikronizace srovnávacího materiálu

5 V průběhu mikronizace srovnávacího materiálu docházelo na stěnách difuzéru ke tvorbě voskovitého povlaku, tvořeného částicemi zpracovávané sloučeniny. V důsledku toho došlo k zablokování zařízení a zastavení celého postupu v průběhu několika minut.

ii) Mikronizace materiálu z příkladu 6

10

V průběhu mikronizace tohoto materiálu procházel materiál ze zásobníku bez potíží přes difuzér do cyklonu. V difuzéru se neusazoval žádný voskovitý materiál v průběhu 20 minut provádění postupu.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát 4-hydroxy-alfa¹-//6-(4-fenylbutoxy)-hexyl/amino/methyl/-1,3-benzendimethanolu, **vyznačující se tím**, že má formu sférických aglomerátů mikrokrytallků, tyto aglomeráty jsou volně sypné, drobné a mikronizovatelné.

25

2. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrytallků mají střední průměr částic 70 až 300, s výhodou 100 až 200 mikrometrů.

30

3. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrytallků mají povrch 4 až 12, s výhodou 6 až 10 m²g⁻¹.

35

4. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle nároku 1 až 3, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrytallků mají distribuci průměru částic 100 až 1000 mikrometrů.

40

5. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrytallků mají sypnou hustotu na vzduchu 0,2 až 0,5, s výhodou 0,3 až 0,4 gml⁻¹.

45

6. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrytallků mají soudržnost 0 až 20, s výhodou 0 až 5 %.

50

7. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrytallků mají koeficient rovnoměrnosti 1 až 5, s výhodou 3.

8. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrytallků mají násypný úhel 25 až 50, s výhodou 40 až 50°.

9. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrystallů mají stlačitelnost 5 až 25, s výhodou 8 až 20 %.
- 5 10. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že jeho sférické aglomeráty mikrokrystallů jsou tvořeny krystalickými destičkami, uspořádanými kolem středového jádra nebo dutiny.
- 10 11. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 pro použití k přípravě mikronizovaného hydroxynaftoátu.
12. 1-Hydroxy-2-naftalenkarboxylát podle nároku 11 pro použití k přípravě mikronizovaného hydroxynaftoátu s rozmezím velikosti částic, vhodným pro farmaceutické léčivé formy, určené pro podávání inhalací nebo insuflací.
- 15 13. Způsob výroby 1-hydroxy-2-naftalenkarboxylátu 4-hydroxy-alfa¹-///6-(4-fenylbutoxy)-hexyl/amino/methyl/-1,3-benzendimethanolu podle nároku 1 ve formě sférických aglomerátů mikrokrystallů, které jsou volně sypné, drobné a mikronizovatelné, **vyznačující se tím**, že se směsí roztok hydroxynaftoátu v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla s organickým rozpouštědlem nebo se směsí vody a organického rozpouštědla s teplotou nižší, než má svrchu uvedený roztok, za vzniku sférických aglomerátů mikrokrystallů hydroxynaftoátu.
- 20 14. Způsob podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že se směsí teplý roztok hydroxynaftoátu v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla s chladným organickým rozpouštědlem nebo směsí vody a organického rozpouštědla za vzniku sférických aglomerátů mikrokrystallů hydroxynaftoátu, které se pak izolují.
- 25 15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že se směsí teplý roztok hydroxynaftoátu v organickém rozpouštědle s chladným organickým rozpouštědlem za vzniku sférických aglomerátů mikrokrystallů hydroxynaftoátu.
- 30 16. Způsob podle nároku 14 nebo 15, **vyznačující se tím**, že organické rozpouštědlo, užitá v teplém organickém roztoku nebo teplé směsi vody a organického rozpouštědla má za atmosférického tlaku teplotu varu 40 až 150, s výhodou 60 až 120 °C.
- 35 17. Způsob podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se jako organické rozpouštědlo užije alkylalkohol o 1 až 4 atomech uhlíku, alkylether o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylester o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.
- 40 18. Způsob podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že se jako organické rozpouštědlo užije alkylalkohol o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methanol, ethanol nebo isopropanol, a zvláště methanol.
- 45 19. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 14 až 18, **vyznačující se tím**, že organické rozpouštědlo, užitá jako chladné organické rozpouštědlo nebo v chladné směsi vody a organického rozpouštědla má teplotu v rozmezí -150 až -20, s výhodou -130 až -50 °C.
- 50 20. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že se jako organické rozpouštědlo užije alkylalkohol o 1 až 4 atomech uhlíku, alkylester o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylester o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

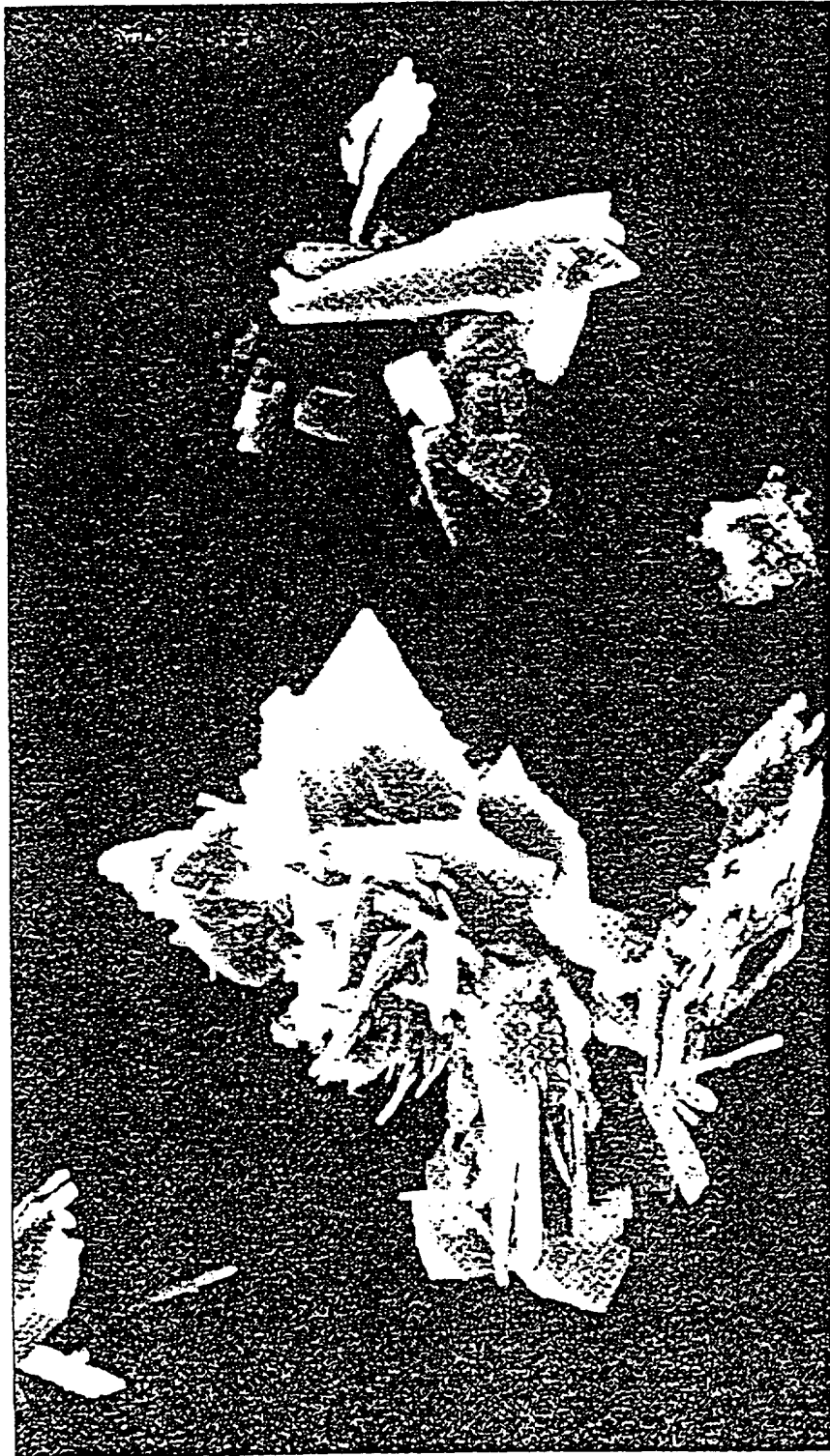
21. Způsob podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že se jako organické rozpouštědlo užije alkylalkohol o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methanol, ethanol nebo isopropanol, a zvláště isopropanol.
- 5 22. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 14 až 21, **vyznačující se tím**, že se teplota teplého organického roztoku nebo teplého roztoku směsi vody a organického rozpouštědla pohybuje v rozmezí 30 až 80, s výhodou 40 až 70 °C.
- 10 23. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 14 až 22, **vyznačující se tím**, že se teplota chladného organického rozpouštědla nebo chladné směsi vody a organického rozpouštědla pohybuje v rozmezí -35 až -15, s výhodou -25 až +10 °C.
- 15 24. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 14 až 23, **vyznačující se tím**, že se v průběhu mísení teplého organického roztoku nebo teplého roztoku hydroxynaftoátu ve směsi vody a organického rozpouštědla s chladným organickým rozpouštědlem nebo chladnou směsí vody a anorganického rozpouštědla teplota směsi udržuje pod +20 °C, s výhodou v rozmezí -10 až +20 °C, a zvláště 0 až +20 °C.
- 20 25. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 14 až 24, **vyznačující se tím**, že se užije teplý roztok hydroxynaftoátu v organickém rozpouštědle nebo směsi vody a organického rozpouštědla, připravený smísením kyseliny 1-hydroxy-2-naftoové a 4-hydroxy-alfa¹-///6-(4-fenylbutoxy)hexyl/amino/methyl/-1,3-benzendimethanolu v teplém organickém rozpouštědle nebo směsi vody a organického rozpouštědla.

25

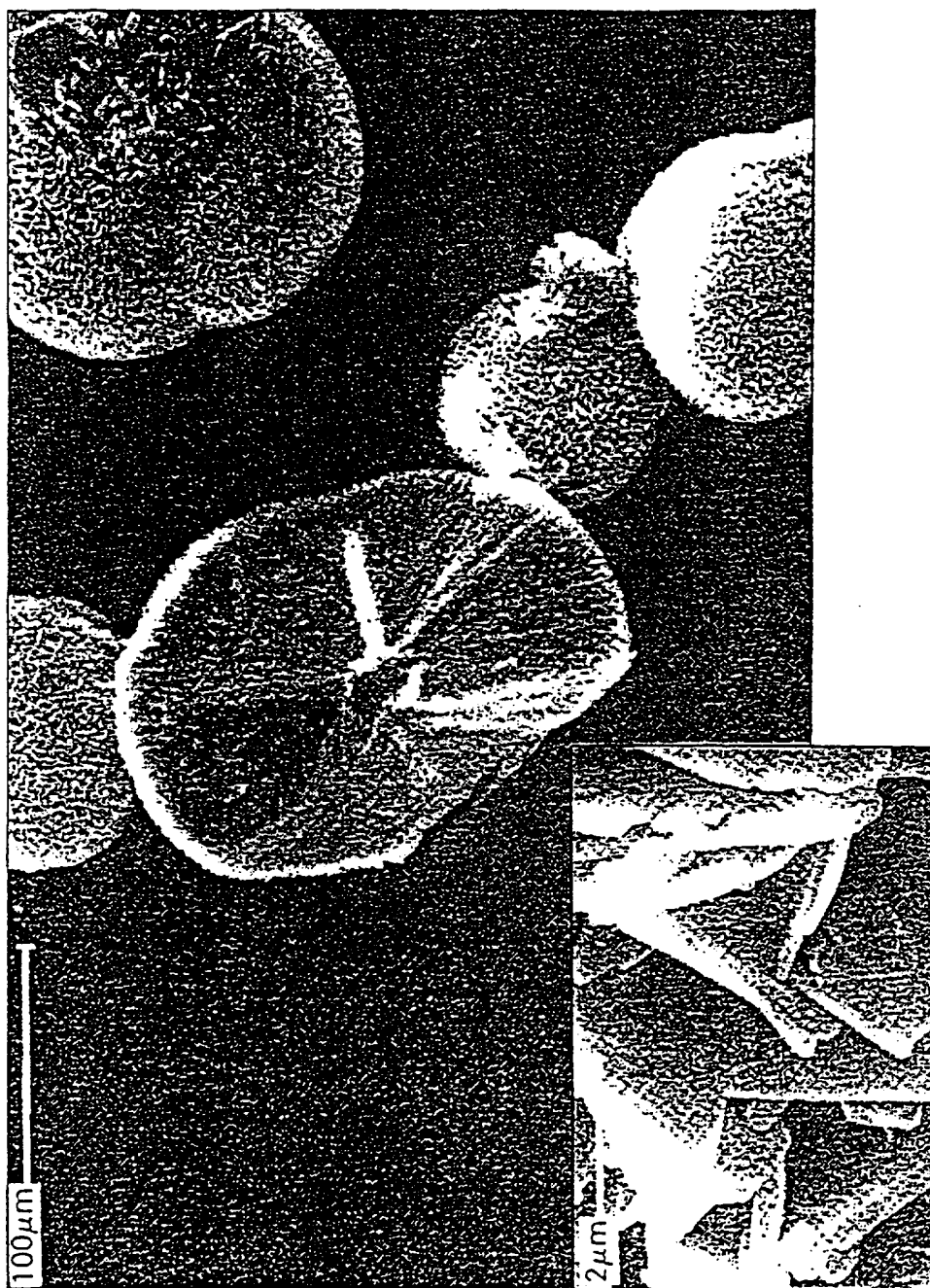
2 výkresy

OBR. 1

100 μ m



OBR. 2



Konec dokumentu