

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0591/85

(51) Int.Cl.5

B 01 J 13/10

(22) Indleveringsdag: 08 feb 1985

A 61 K 9/50

(24) Løbedag: 22 jun 1984

(41) Alm. tilgængelig: 08 feb 1985

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 11 okt 1993

(86) International ansøgning nr.: PCT/US84/00964

(86) International indleveringsdag: 22 jun 1984

(85) Videreførelsesdag: 08 feb 1985

(30) Prioritet: 22 jun 1983 US 506598

(73) Patenthaver: *OHIO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION; 1314 Kinnear Road; Columbus; Ohio 43212, US

(72) Opfinder: Sylvan Gerald *Frank; US, Arne Folke *Brodin; SE, Chih-Ming James *Chen; US, Ratnesh *Shrivastava; US

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

(54) Fremgangsmåde til dannelse af små partikler

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

591-85

Den foreliggende opfindelse angår dannelse af små partikler af organiske forbindelser, fx farmaceutisk aktive forbindelser, hvis opløselighed i vand er højere ved en første pH-værdi end ved en anden pH-værdi. Ved én udførelsesform opløses den organiske forbindelse i vand i nærværelse af tilstrækkelig meget base til at hæve pH til nævnte første pH-værdi og over den organiske forbindelses pKa, sammen med et anionisk overfladeaktivt middel og et amfotert overfladeaktivt middel, og den resulterende opløsning omrøres og titreres med et titreringsmiddel som er effektivt til at nedsætte opløsningens pH til den anden pH-værdi for at bevirke samtidig dannelse af et coacervat af det anioniske og det amfotere overfladeaktive middel, og udfældning af den organiske forbindelse som små partikler.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til dannelse af små partikler af organiske forbindelser, hvis opløselighed i vand i nærværelse af en blanding af overfladeaktive midler er større ved en første pH-værdi end ved en anden pH-værdi. I nærværende beskrivelse

5 menes med små partikler en partikelstørrelse på under 2 μm . Opfindelsens formål er at tilvejebringe en fremgangsmåde til dannelse af små partikler af organiske forbindelser, navnlig farmaceutisk aktive forbindelser.

10 Hastigheden og omfanget af en patients absorption af en farmaceutisk aktiv forbindelse er afhængig af forbindelsens partikelstørrelse. Indgift af farmaceutisk aktive forbindelser med mindre partikler gør det muligt at indgive en nedsat dosis til lavere pris og medfører færre bivirkninger.

15

Opfindelsens baggrund

Fra et farmaceutisk synspunkt gælder det, at desto mindre partikelstørrelsen er af et forholdsvis uopløseligt lægemiddel, desto større

20 er den hastighed, hvormed det opløses, og som regel desto større er dets biotilgængelighed (J.H. Fincher, J. Pharm. Sci. 57, 1825, 1968). Til dette formål dannes små partikler konventionelt ved mekanisk opdeling af massemateriale eller ved aggregering af små molekyler eller ioner (D.J. Shaw, "Introduction to Colloid and

25 Surface Chemistry", 3. udgave, Butterworths, London, 1980, kapitel 1). Den oprindelige kernerdannelsehastighed afhænger af den relative grad af overmætning af det opløste stof, mens partikelvæksthastigheden afhænger af flere faktorer, herunder mængden af til rådighed værende materiale, mediets viskositet, adsorption af urenheder på

30 partikeloverfladerne og indbyrdes partikel-partikelpåvirkning (D.J. Shaw, "Introduction to Colloid and Surface Chemistry", 3. udgave, Butterworths, London, 1980, kapitel 1). Coacervering af ioniske farvestoffer med ioniske overfladeaktive midler er rapporteret (S.P. Moulik, S. Ghosh og A.R. Das, Colloid & Polymer Sci., 257, 645

35 (1979); B.W. Barry og G.F.J. Russell, J. Pharm. Sci., 61, 502 (1972)).

Resumé af opfindelsen

- Der er nu opfundet en fremgangsmåde, som er nyttig til dannelse af små partikler af svagt sure og svagt basiske organiske forbindelser, hvis opløselighed i vand er større ved en første pH-værdi end ved en anden pH-værdi, ved udfældning ved pH-ændring ved en udvalgt temperatur i nærværelse af en blanding af overfladeaktive midler. Fremgangsmåden omfatter følgende trin:
- 5 (1) Opløsning af forbindelsen i vand; når nævnte forbindelse er svagt sur, opløses den i nærværelse af tilstrækkelig meget base til at hæve opløsningens pH til nævnte første pH-værdi og over forbindelsens pK_a , fortrinsvis ca. 2 pH-enheder, sammen med et anionisk overfladeaktivt middel, som bevarer sin ioniske tilstand mellem
15 nævnte første pH-værdi og nævnte anden pH-værdi, og et amfotert overfladeaktivt middel, som er anionisk ved nævnte første pH-værdi, og hvis kationiske natur øges, efterhånden som pH ændres fra den første pH-værdi til nævnte anden pH-værdi; når nævnte forbindelse er svagt basisk, opløses den i nærværelse af tilstrækkelig meget syre
20 til at nedsætte pH til nævnte første pH-værdi og under nævnte forbindelses pK_a , fortrinsvis ca. 2 pH-enheder, sammen med et kationisk overfladeaktivt middel, som bevarer sin ioniske tilstand mellem nævnte første pH-værdi og nævnte anden pH-værdi, og et amfotert overfladeaktivt middel, som er kationisk ved nævnte første
25 pH-værdi, og hvis anioniske natur øges, efterhånden som pH ændres fra den første pH-værdi til nævnte anden pH-værdi,
 - (b) omrøring og titrering af opløsningen med et passende surt titreringsmiddel (hvis udgangsopløsningen er basisk) eller et
30 passende basisk titreringsmiddel (hvis udgangsopløsningen er sur) i tilstrækkelig mængde til at ændre pH fra nævnte første pH-værdi til nævnte anden pH-værdi og derved bevirke samtidig dannelse af et coacervat af de overfladeaktive midler og udfældning af forbindelsen som små partikler. Nævnte anden pH-værdi kan være ca. 2 pH-enheder
35 over eller under forbindelsens pK_a for at fælde den fri syre, fri base eller saltformerne af forbindelsen.

Det antages, at efterhånden som opløsningens pH ændrer sig, ændres forbindelsens opløselighed, og der dannes et coacervat mellem det

anioniske eller kationiske overfladeaktive middel (alt efter omstændighederne) og det amfotere overfladeaktive middel samtidig med udfældningen af forbindelsen.

5 Detaljeret beskrivelse af opfindelsen

Denne proces bruges fortrinsvis til dannelse af små partikler af organiske forbindelser, hvis opløselighed i vand er større ved en første pH-værdi end ved en anden pH-værdi. Sådanne forbindelser forekommer almindeligt i den farmaceutiske industri og bruges fortrinsvis i form af små partikler som forklaret ovenfor.

I afhængighed af de protolytiske egenskaber af en sådan organisk forbindelse kan den opløses i enten en alkalisk (når forbindelsen er svagt sur) eller sur opløsning (når forbindelsen er svagt basisk) og udfældes ved påfølgende titrering med enten henholdsvis et surt eller alkalisk titreringsmiddel. Udgangs-pH bør fortrinsvis være 2 pH-enheder over en svagt sur forbindelses pKa og fortrinsvis 2 pH-enheder under en svagt basisk forbindelses pKa.

Egnede farmaceutisk aktive forbindelser, som kan bruges i denne proces, er f.eks. sulfadiazin, lidocain, salicylsyre, phelodipin, sulbactampivoxil, chlorzoxanon, theophyllin og erythromycin. Egnede amfotere overfladeaktive midler, som ændrer ionisk karakter mellem første og anden pH-værdi, er f.eks. overfladeaktive midler afledet af fedtimidazoliner (Miranol®), navnlig monocarboxylerede forbindelser, såsom Miranol® SM, der er en klar, vandig, amfoter opløsning afledet af 99% caprinsyre; det overfladeaktive middel er et monocarboxyleret derivat af et caprylimidazolin. Andre egnede amfotere overfladeaktive midler er f.eks. betainer, såsom cocamidopropylbetain, lauramidopropylbetain; aminosyre-amfotere stoffer, såsom dinatriumlauriminodipropionat; og af imidazoliner afledede amfotere stoffer, såsom Miranol® SM og andre medlemmer af disse generelle klasser.

Egnede anioniske overfladeaktive midler, som bevarer deres ioniske tilstand mellem den første og den anden pH-værdi af de svagt sure organiske forbindelser, er de almindelige salte af naturlige og syntetiske organiske carboxylater, sulfonater og sulfater som f.eks.

natrium- eller kaliumstearat, natriumlaurylsulfat, natrium- eller kaliumalkylsulfater med alkylgrupper med 8-18 carbonatomer og dialkylnatriumsulfosuccinater med alkylgrupper med 6-8 carbonatomer.

- 5 Egnede kationiske overfladeaktive midler, som bevarer deres ioniske tilstand mellem den første og anden pH af de svagt basiske organiske forbindelser, er sædvanlige overfladeaktive derivater af ammonium og forskellige aminer, f.eks. alkyltrimethylammoniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 11-18 carbonatomer, alkylpyridiniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 8-18 carbonatomer, benzyl-alkyldimethylammoniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 8-18 carbonatomer og alkyldimethylethylammoniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 8-18 carbonatomer.
- 10
- 15 Et passende molært forhold mellem den farmaceutisk aktive forbindelse og det amfotere overfladeaktive middel og det anioniske eller kationiske overfladeaktive middel er på fra 0,15:1:1 til 4,4:1:1, op til den maksimale solubiliseringsskapacitet for et givet system.
- 20 Den alkaliske opløsning, som bruges til at opløse de svagt sure forbindelser, kan f.eks. være en opløsning af natriumhydroxid eller kaliumhydroxid. Den alkaliske opløsning bør være omkring 0,05-5,0 N, fortrinsvis 0,05 N eller 0,1 N, for at opnå en pH-værdi fortrinsvis 2 enheder over forbindelsens pKa. Til opløsning af de svagt basiske forbindelser bør de sure opløsninger være 0,05-5,0 N, fortrinsvis 0,05 N eller 0,1 N, for at opnå en pH-værdi fortrinsvis 2 enheder under forbindelsens pKa.
- 25
- 30 Titreringerne udføres med omrøring under anvendelse af et passende syre-titreringsmiddel, såsom saltsyre, til nedsættelse af opløsningens pH til et hvilket som helst sted mellem pH 9 og pH 1,5, eller i tilfælde af et alkalisk titreringsmiddel til en pH-værdi hvor som helst over pH 2 op til pH 12, for at bevirke samtidig dannelse af et coacervat af de overfladeaktive midler og udfældning af forbindelserne som små partikler.
- 35

Det sure titreringsmiddels normalitet bør ligge i området 0,05-5,0 N, fortrinsvis 0,1 N eller 1,0 N, og det alkaliske titreringsmiddels i området 0,05-5,0 N, fortrinsvis 0,1 N eller 1,0 N. Der kan også

bruges højere normaliteter til opnåelse af den ønskede pH-værdi.

Titrationen bør gennemføres inden for temperaturområdet 0-50°C, sædvanligvis ved ca. 22°C.

5

Selv om opfindelsen er beskrevet med særligt med henblik på fremstilling af farmaceutika, skal det forstås, at de fundamentale principper ikke er begrænset hertil. Det er klart, at ved anvendelse på farmaceutika bør de anvendte overfladeaktive midler, syrer og baser ikke efterlade farmaceutisk betænkelige rester.

10

Eksempel 1

Passende molære mængder sulfadiazin, natriumlaurylsulfat og Miranol® SM (42-44 vægt% faststof) som angivet i tabel 1 blev opløst i natriumhydroxidopløsning, 0,05 N NaOH, når der brugtes 0,044 M eller 0,0044 M sulfadiazin, eller 0,1 N til 0,088 M sulfadiazin. Opløsningerne omrørtes derefter ved en konstant hastighed med en magnetisk omrører, og sulfadiazin udfældedes ved dråbevis titrering af opløsningerne med 1,0 N saltsyreopløsning.

15

20

Virkningen af flere forskellige mængdeforhold i sammensætningen af sulfadiazin Miranol® SM og natriumlaurylsulfat på udfældningen af sulfadiazin er samlet angivet i tabel 1. Som en almen regel begyndte udfældningen af sulfadiazinet, når pH nåede 8,5-8,6, som indiceret af stigende uklarhed. Prøverne nr. 1-5 repræsenterer fremgangsmåden ifølge opfindelsen, mens prøve A ikke gør det.

25

30

35

Tabel 1

Fældning af sulfadiazin efter syrning af alkaliske opløsninger indeholdende overfladeaktive midler

Prøve	Sulfadiazin/"Miranol" SM/natriumlaurylsulfat		pH ved opståen af uklarhed	Iagttagelser af bundfald ved syrning til pH 4
	molforhold	koncentrationsforhold		
1	1:1:1	0,044M:0,045M:0,045M	8,5-8,6	Stavformede partikler og nåle, 1-12 µm Ovale partikler <1 µm Smådråber af coacervat-fase indesluttende nogle partikler
2	1:2:2	0,044M:0,09M:0,09M	8,5-8,6	Stavformede og ovale partikler <1 µm. Større stave op til 4 µm Smådråber af coacervat-fase indesluttende nogle partikler
3	2:2:2	0,088M:0,09M:0,09M	~8,9	Små ovale eller stavformede partikler, 1 µm
4	2:1:1	0,088M:0,045M:0,045M	~8,9	Små ovale eller stavformede partikler <1 µm
5	4,4:1:1	0,088M:0,02M:0,02M	~8,9	Små ovale eller stavformede partikler <1 µm
A	0,1:1:1	0,0044M:0,045M:0,045M	6,8-7,0	Store nåleformede krystaller af sulfadiazin (10-30 µm)

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til dannelse af små partikler af en svagt sur organisk forbindelse, hvis opløselighed i vand er højere ved en første pH-værdi end ved en anden pH-værdi, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) opløser nævnte forbindelse i vand i nærværelse af tilstrækkelig meget base til at hæve pH til nævnte første pH-værdi og over forbindelsens pK_a , fortrinsvis ca. 2 pH-enheder, sammen med et anionisk overfladeaktivt middel, som bevarer sin ioniske tilstand mellem første og anden pH-værdi, og et amfotert overfladeaktivt middel, hvis kationiske natur stiger fra første pH-værdi til nævnte anden pH-værdi, og

b) omrører og titrerer opløsningen med et titreringsmiddel, som er i stand til at nedsætte nævnte opløsnings pH til nævnte anden pH-værdi under samtidig dannelse af et coacervat af det anioniske og det amfotere overfladeaktive middel og udfælder forbindelsen som små partikler.

2. Fremgangsmåde til dannelse af små partikler af en svagt basisk organisk forbindelse, hvis opløselighed i vand er højere ved en første pH-værdi end ved en anden pH-værdi, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) opløser nævnte forbindelse i vand i nærværelse af tilstrækkelig meget syre til at nedsætte pH til nævnte første pH-værdi og under forbindelsens pK_a , fortrinsvis ca. 2 pH-enheder, sammen med et kationisk overfladeaktivt middel, som bevarer sin ioniske tilstand mellem den første og anden pH-værdi, og et amfotert overfladeaktivt middel, hvis anioniske natur stiger fra den første pH-værdi til nævnte anden pH-værdi, og

b) omrører og titrerer opløsningen med et titreringsmiddel, som er i stand til at hæve nævnte opløsnings pH til nævnte anden pH-værdi under samtidig dannelse af et coacervat af det kationiske og det amfotere overfladeaktive middel og udfælder forbindelsen som små partikler.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er farmaceutisk aktiv.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at den
5 farmaceutisk aktive forbindelse er udvalgt blandt sulfadiazin, lidocain, salicylsyre, phelodipin, sulbactampivoxil, chlorzoxazon, theophyllin og erythromycin.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t
10 ved, at det amfotere overfladeaktive middel er udvalgt blandt imidazolin-afledede amfotere stoffer, betainer og aminosyre-amfotere stoffer.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at det
15 amfotere overfladeaktive middel er udvalgt blandt cocamidopropylbetain, lauramidopropylbetain og dinatriumlauriminodipropionat.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det
20 anioniske overfladeaktive middel er udvalgt blandt natriumlaurylsulfat, natriumalkylsulfater med alkylgrupper indeholdende 8-18 carbonatomer og dialkylnatriumsulfosuccinater med alkylgrupper indeholdende 6-8 carbonatomer.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det
25 kationiske overfladeaktive middel er udvalgt blandt alkyltrimethylammoniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 11-18 carbonatomer, alkylpyridiniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 8-18 carbonatomer, benzylalkyldimethylammoniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 8-18 carbonatomer og alkylmethylethylammoniumhalogenider indeholdende alkylgrupper med 8-18 carbonatomer.
30
9. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at mængdeforholdet mellem forbindelse, amfotert overfladeaktivt middel og kationisk eller anionisk overfladeaktivt middel er på fra
35 ca. 0,15:1:1 til 4,4:1:1 og op til den maksimale solubiliseringskapacitet for et givet system.