

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003-2901

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.04.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.04.2001 26.04.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/286682 2001/286870**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:

(Věstník č. 7/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/US2002/013055**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/088664**

(51) Int. Cl.:

G 01 N 33/15

A 61 J 3/06

B 01 J 13/02

(71) Přihlašovatel:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton,
NJ, US**

(72) Původce:

Sprockel Omar Leopold, Bridgewater, NJ, US

Lai Chiajen, Kendall Park, NJ, US

Discordia Robert Paul, Pennington, NJ, US

Wei Chenkou, Princeton Junction, NJ, US

Kothari Sanjeev H., Princeton, NJ, US

Kim Soojin, West Orange, NJ, US

(74) Zástupce:

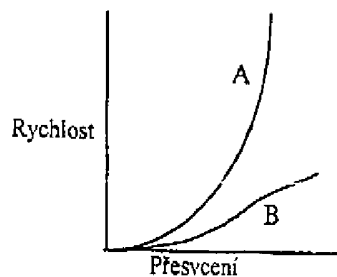
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob řízení kompaktibility prostřednictvím
krystalizace**

(57) Anotace:

Způsob zvýšení kompaktibility aktivní složky stanovením parametrů krystalizace aktivní složky, které ovlivňují kompaktibilitu, a řízení parametrů krystalizace k dosažení zvýšené kompaktibility. Parametry krystalizace jsou vybrány ze skupiny sestávající ze sonikace, velikost a množství krystalizačních zárodků, objemu rozpouštědla, profilu chlazení a rychlosti míchání. Způsob dále zahrnuje výběr alespoň jednoho vehikula.



Způsob řízení kompaktibility prostřednictvím krystalizace

Příbuzné přihlášky

Tato přihláška si nárokuje práva z předběžné přihlášky US č. 60/286682, podané 26. dubna 2001 a předběžné přihlášky US č. 60/286870, podané 26. dubna 2001. Na obsah těchto přihlášek se tímto odkazuje.

Oblast techniky

Tento vynález se týká obecně zlepšení kompaktibility aktivní složky prostřednictvím řízení krystalizace.

Dosavadní stav techniky

Tvorba tablet používaných ve farmaceutickém průmyslu obvykle zahrnuje smíchání aktivní farmaceutické složky (active pharmaceutical ingredient API) s vehikulem/vehikuly. Protože převládá tendence, aby vehikula byla převládající částí tablet, zhutňování typicky vyplývá z výběru vehikula, zlepšení vlastností vehikula nebo zlepšení způsobu smíšení nebo vytvoření tablet. Pokud je však žádoucí vysoký obsah API, výběr a/nebo zpracování vehikula nebo způsobu nemusí být dostatečné k dostatečnému zhutnění tablety. Kromě toho díky vysokému obsahu léčiva převládají mechanické vlastnosti (jako je kompaktibilita) API. Vliv nedostatečného zhutnění může vést k větší velikosti tablet nebo potřebě brát více tablet než by bylo nutno, pokud by zhutnění bylo dostatečné k získání požadovaného obsahu léčiva.

V současnosti existují dva obecné přístupy k tvorbě orálních tablet o vysokém obsahu léčiva obsahujících API s nízkou kompaktibilitou (viz Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 1996, Ed. G. Alderborn a C. Nystrom,

na které se tímto odkazuje). První přístup spočívá v přidavku farmaceuticky přijatelného vehikula/vehikul jako pomocného prostředku ke zvýšení zhutnění. Druhý přístup spočívá ve zvýšení kompaktnosti API prostřednictvím mechanického rozmělnění. Tyto dva přístupy jsou diskutovány dále.

Při prvním přístupu přidavek vehikula/vehikul za účelem zlepšení kompaktnosti není určen k vyrovnání nedostatku kompaktnosti samotného API, ale spíše obchází tento nedostatek přidavkem vehikul jako pomocného zhutňovacího činidla. Přídavek vehikula/vehikul k práškové směsi zlepšuje chování práškové směsi oproti chování samotné API; avšak přídavek těchto zhutňovacích činidel snižuje maximální léčivovou dávku API na tabletu, čímž se zvýší velikost tablety na dávkovou jednotku. To je komerčně nežádoucí. Kromě toho tato zhutňovací pomocná činidla jsou náchylná ke snižování své kompaktnosti v důsledku farmaceutických procesů, jako je granulace. Z tohoto důvodu by za účelem optimální funkce měla být tato zhutňovací pomocná činidla měla být spojována s API na základě svých mechanických charakteristik.

Při druhém přístupu je kompaktnost API zvyšována prostřednictvím použití mechanického rozmělnění (např. mletí), což je náročný proces a může podstatně přispívat ke konečným nákladům na léčivový produkt. Obecně je známo, že jak velikost částic, tak tvar částic (morfologie) mohou mít dominantní účinek na kompaktnost látky. Avšak efekt velikosti částice na zhutnění může být pozitivní nebo negativní v závislosti na studovaném částicovém materiálu (viz N. Kaneniwa, K. Imagawa, a J-C. Ichikawa, „The Effects of Particle Size and Crystal hardness on the Compaction of Crystalline Drug Powders“, Powder Technology Bulletin

Japan, 25 (6), 381 (1988), na který se tímto odkazuje). Kromě toho morfologie krystalů může hrát zásadní roli co se týká množství energie potřebné k uvedení částic do plného vzájemného kontaktu a tím vytvoření tablet s dosti silnou vnitřní vazbou. Rozmělňování prášku API je prašná a obtížná operace, která není vhodná pro výrobu ve velkých množstvích. Hladina zvýšení kompaktibility snížením velikosti částic API mechanickými prostředky není známa a může být nedostatečná k získání tablet s vysokým obsahem léčiva. A co je nejdůležitější, silně negativní efekt mechanického rozmělnění představuje potenciál ke zvýšení zastoupení amorfního podílu částic, což může vést k vážným problémům se stabilitou.

Proto je potřeba vyvinout nové způsoby zvýšení kompaktibility prášků API.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje způsob zvýšení kompaktibility aktivní složky zahrnující stanovení parametrů krystalizace aktivní složky, které ovlivňují kompaktibilitu; a řízení parametrů krystalizace k dosažení zvýšené kompaktibility. Tento vynález také poskytuje způsob výroby pevné dávkové formy mající vysoký podíl aktivní složky, zahrnující stanovení parametrů krystalizace aktivní složky; řízení uvedených parametrů krystalizace k dosažení zvýšené kompaktibility; zhutnění aktivní složky do tablet. Tento vynález dále poskytuje pevné dávkové formy/pevnou dávkovou formu vytvořenou/vytvořenou způsobem podle tohoto vynálezu.

Obrázek 12 ukazuje účinek velikosti/množství krystalizačních jader na krystalickou strukturu.

Obrázek 13 ukazuje chování API produkované za optimalizovaných krystalizačních podmínek.

Obrázek 14 ukazuje účinek rychlosti na tloušťku tablet API.

Obrázek 15 ukazuje účinek rychlosti na sílu pro zlomení tablety API.

Obrázek 16 ukazuje kompresibilitu API.

(Poznámka: API z obrázků 1 až 16 je sloučenina z příkladu 1)

Popis vynálezu

Tento vynález poskytuje způsob pro zlepšení kompaktibility aktivní složky (active ingredient „AI“) prokázáním vztahu mezi parametry krystalizace AI a kompaktibilitou AI. Prokázáním tohoto vztahu bylo zjištěno, že zlepšení kompaktibility AI může být dosaženo bez omezení spojených s výše uvedenými běžnými přístupy. V podstatě jakmile je prokázán takový vztah, kompaktibilita AI může být řízena řízením parametrů krystalizace AI. Vynález je zvláště užitečný pro zvýšení kompaktibility API u tablet s vysokou dávkou léčiva.

Dále jsou uvedeny definice a nelimitující popisy různých konceptů a technik používaných pro tvorbu, měření a různých vlastností AI, vehikul a tablet.

Pojem „AI“ (nebo „aktivní složka“) je použit tak, aby zahrnoval API (aktivní farmaceutickou složku/aktivní farmaceutické složky). „Aktivní složka“ může být také označena jako „aktivní činidlo“. AI použitá/použité při



způsobu podle tohoto vynálezu zahrnují ale nejsou omezeny na systémově aktivní terapeutická činidla, lokálně aktivní terapeutická činidla, desinfekční činidla, chemická impregnační činidla, čistící činidla, deodoranty, vůně, barviva, zvířecí repelenty, činidla odpuzující hmyz, hnojiva, pesticidy, herbicidy, fungicidy a stimulanty růstu rostlin a podobně.

Pojem „zvýšení kompaktibility aktivní složky“ označuje zvýšení kompaktibility nad hodnotu, která by byla normálně dosažitelná bez použití zde popsaného nového způsobu.

Při způsobu podle tohoto vynálezu je možno použít širokou škálu API. API zahrnují jak ve vodě rozpustná tak ve vodě nerozpustná léčiva. Příklady těchto API zahrnují ale nejsou omezeny na protirakovinná činidla, antihistaminika, analgetika, nesteroidní protizánětlivá činidla, antiemetika, antiepileptika, vasodilatátory, antitusiva a expektoranty, antiastmatika, antacidy, antispasmodika, antidiabetika, protiobeztní činidla, diuretika, antihypotensiva, antihypertensiva, bronchodilatátory, steroidy, antibiotika, anihemoroidní činidla, hypnotika, psychotropní činidla, antidepresiva, protiprůjmová činidla, mukolytika, sedativa, dekongestanty, laxativa, vitaminy, stimulanty a činidla potlačující chuť k jídlu. Výše uvedený výčet není míněn jako výlučný.

Lokálně aktivní činidla mohou být použita a zahrnují jak ve vodě rozpustná tak ve vodě nerozpustná činidla. Lokálně aktivní činidlo/činidla, která mohou být zahrnuta do směsi s řízeným uvolňováním podle tohoto vynálezu, mají vykazovat účinek v prostředí použití, například v orální dutině, přestože v některých případech může mít aktivní



činidlo také systémovou aktivitu v důsledku přechodu do krve okolní sliznicé.

Lokálně aktivní činidlo/činidla mohou zahrnovat protirakovinná činidla, antifungální činidla, antibiotika, protivirová činidla, osvěžovače dechu, antitusiva, antikariogenní činidla, analgetická činidla, lokální anestetika, orální antiseptika, protizánětlivá činidla, hormonální činidla, protiplaková činidla, činidla snižující kyselost a činidla snižující citlivost zubů. Tento výčet není míněn jako výlučný.

Pevné prostředky vyrobené způsobem podle vynálezu mohou také zahrnovat jiná lokálně aktivní činidla, jako jsou aromata a sladidla. Obecně mohou být použita jakákoli aromata nebo potravinová aditiva, jako jsou ta popsaná v publikaci Chemicals Used in Food Processing, publikace 1274 National Academy of Sciences, str. 63 - 258 (na kterou se tímto odkazuje).

Tablety vytvořené způsoby podle tohoto vynálezu mohou také obsahovat účinná množství barviv (např. oxidu titaničitého, barviv F.D. & C. a D. & C.; viz Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 5. pp. 857-884, na kterou se tímto odkazuje), stabilizátorů, pojiv, činidel upravujících vůni a konzervovadel.

Pojem „jako taková“ (ve spojení s „AI“, „API“ nebo „látka“) znamená, že AI, API nebo látka neprošla zpracováním, jako je mechanické rozmělnění nebo mletí.

Pojem „vehikulum“ („excipient“) označuje všechny složky jiné než AI. Vehikula použitá při způsobu podle tohoto vynálezu budou zahrnovat, ale nejsou omezena na ta, která jsou popsána v Handbook of Pharmaceutical Excipients, druhé vydání, Ed. A. Wade a P. Weller, 1994, American



Pharmaceutical Association, na které se tímto odkazuje. K tomu, aby byla připravena pevná dávkovací forma obsahující jednu nebo více aktivních složek je často třeba, aby látka (která má být slisována do dávkové formy) měla určité fyzikální vlastnosti, které jí propůjčují schopnost být zpracována tímto způsobem. Mezi jinými věcmi tato látka ke kompresi musí být volně tekoucí, musí být opatřena kluznými látkami (lubrikována) a, což je důležité, musí mít dostatečnou soudržnost k zajištění, aby pevná dávková forma zůstala intaktní po kompresi.

V případě tablet jsou tyto tablety vytvořeny tlakem na materiál k tabletování v tabletovacím lisu. Tabletovací lis obsahuje spodní část raznice, která zapadá do spodní lisovací čelisti a vrchní část raznice mající odpovídající tvar a rozměry, které zapadají do dutiny vrchní lisovací čelisti poté, co se tabletovací látka naplní do dutiny. Tableta se vytváří tlakem na spodní a vrchní část raznice. Schopnost látky volně téci do dutiny je důležitá k tomu, aby se zajistilo jednotné plnění formy a stálý pohyb látky ze zdroje látky, například násypkou zásobníku. Kluznost látky je zásadní při přípravě pevných dávkových forem, neboť lisovaná látka musí být snadno uvolnitelná z povrchů raznice.

Protože většina léčiv nemá tyto vlastnosti nebo má jen některé z nich, byly vyvinuty způsoby tvorby tablet k propůjčení těchto požadovaných vlastností materiálu/materiálům, které mají být vylisovány do pevných dávkových forem. Tyto materiály, které mají být vylisovány do pevných dávkových forem, obsahují jedno nebo více vehikul, která dodávají vlastnosti jako volné tečení, kluznost a kohezivní vlastnosti léčivu/léčivům, které mají být formulována jako pevná dávková forma.



Lubrikanty (mazadla) jsou typicky přidávány k tomu, aby se zabránilo tabletované látce/tabletovaným látkám přilepení k raznicím. Běžně používané lubrikanty zahrnují stearat hořečnatý a stearat vápenatý. Tyto lubrikanty jsou typicky zahrnuty do finálních tabletovaných produktů v množství menším než 2 % hmotn.

Kromě lubrikantů pevné dávkové formy často obsahují ředidla. Ředidla se často přidávají, aby se zvýšila měrná hmotnost látky k tabletování, aby se vytvořila tableta praktické velikosti pro kompresi. Je to často nezbytné tam, kde dávka léčiva je relativně malá. Výběr použitých vehikul v dávkových formách s vysokým obsahem léčiva je zásadní pro mechanické vlastnosti prostředku. Například pokud má být API použito ve vyšší než 50% koncentraci, může být potřeba použít vehikula pro zlepšení tvárnosti. Naopak pokud je API tvárná, může být žádoucí použít vehikulum, které by mohlo minimalizovat změny kompozice citlivé na rychlost.

Jiná obecně používaná třída vehikul v pevných dávkových formách jsou pojiva. Pojiva jsou činidla, které zlepšují kohezivní kvality práškového materiálu/materiálů. Obecně používaná pojiva zahrnují škrob a cukry, jako je sacharóza, glukóza, dextróza, laktóza, povidon, methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza.

Dezintegrační činidla (rozmělnovadla) jsou často začleňována k tomu, aby se zajistilo, aby připravená stlačená pevná dávková forma měla přijatelnou rychlost rozpadu v prostředí, kde se používá (jako je zažívací trakt). Typická dezintegrační činidla zahrnují deriváty škrobu, soli karboxymethylcelulózy a zesíťované polymery povidonu.



Existují obecné metody přípravy materiálů, které mají být začleněny do pevné dávkové formy před lisováním: (1) granulace za sucha; (2) přímá komprese; a (3) granulace za mokra.

Procedury granulace za sucha mohou být použity tam, kde jedna ze složek, buď léčivo nebo ředidlo, má dostatečné kohezivní vlastnosti k tabletování. Tato metoda zahrnuje smíchání složek, vytvoření válečků nebo hrudek ze složek, prosátí za sucha, lubrikaci a finální kompresi složek.

Při přímé kompresi je práškový materiál/materiály k zahrnutí do pevné dávkové formy přímo stlačen bez modifikace fyzikální povahy samotného materiálu.

Procedura granulace za vlhka zahrnuje smíchání prášků k začlenění do dávkové formy, například dvoušroubovicovým míchadlem nebo dvoukuželovým míchadlem a poté přidavek roztoku pojivového činidla ke smíchaným práškům k dosažení granulace. Poté je vlhká hmota přesáta, například 6- nebo 8-meshovým sítem a poté vysušena, např. v lískové sušárně, použitím sušení ve fluidní vrstvě, v rozprašovací sušárně, vysokofrekvenční sušárně, mikrovlnné, vakuové nebo infračervené sušárně. Suchý granulát je za sucha přesát, lubrikován a finálně lisován.

Použití přímé komprese je typicky omezeno na ty situace, kdy léčivo nebo aktivní složka má požadovanou krystalickou strukturu a fyzikální charakteristiky požadované pro tvorbu farmaceuticky přijatelné tablety. Na druhé straně je dobře známa ze stavu techniky možnost přidat jedno nebo více vehikul, které umožní použít metodu přímého lisování na léčiva nebo aktivní složky, které nemají požadované fyzikální vlastnosti. Pro pevné dávkové formy, kde samotné léčivo má být podáváno v relativně vysoké dávce (například samotné léčivo zahrnuje podstatnou

část celkové hmotnosti tablety) je nezbytné, aby léčivo/léčiva samotná měla dostatečné fyzikální vlastnosti (například lepivost) u složek, které mají být přímo slisovány.

Racionální výběr výrobního procesu musí být založen na deformačním mechanismu aktivní složky. Je třeba se například vyhnout suché granulaci u velmi křehkých materiálů a vybrat vlhkou granulaci k překonání problémů s elasticitou.

Typicky se však ke směsi přidávají vehikula, která propůjčují dobré kompresní vlastnosti a tekutost materiálu, který má být jako celek slisován. Tyto vlastnosti jsou obvykle dodány těmto vehikulům procesem předběžného zpracování, jako je granulace za vlhka, tvorba hrudek a válečků, rozprašovací sušení, tvorba kuliček nebo krystalizace. Vhodná vehikula pro přímou kompresi zahrnují mezi jinými upravené formy celulózy, cukry, dihydrogenfosforečnan vápenatý.

Upravená celulóza, mikrokrytalická celulóza, je ve farmaceutickém průmyslu široce používaným vehikulem pro přímou kompresi pro pevné dávkové formy. Mikrokrytalická celulóza je komerčně dostupná pod obchodním názvem EMCOCELTM u Edward Mendell Co., Inc. a jako AvicelTM u FMC Corp. Ve srovnání s jinými stlačitelnými vehikuly je mikrokrytalická celulóza obecně považovaná za látku, která vykazuje nejlepší vlastnosti z hlediska kompresibility a dezintegrace.

Výhodná velikost komerčně dostupných tablet je omezena spodní hranicí (přibližně 100 mg) schopností pacienta s ní nakládat a horní hranicí (přibližně 800 mg) možností polknutí. Tyto hmotnosti předpokládají složení s průměrnou hustotou (0,3 g/ml až 0,6 g/ml). Žádoucí rozmezí hmotnosti



tablet je 200 mg až 400 mg. Výhodné kompozice budou mít požadované vlastnosti jako dobrou tekutost a dobrou kompaktibilitu, ale současně požadují alespoň určité množství vehikul k překonání potíží s fyzikálními vlastnostmi API. Proto je výhodné, aby API vykazovala co možná nejlepší kvality.

Obecně při tvorbě tablety obsahující AI je určitá hmotnost práškového lože (sestavujícího z AI nebo její směsi s vehikulem/vehikuly) podrobena lisovacímu tlaku v určitém prostoru, jako v lisovacích čelistech mezi vrchní a spodní části raznice, podstupuje zmenšení objemu vedoucímu ke spojení, čímž se tvoří tableta. Změna objemu, která nastane díky použitému tlaku, může být měřena na základě rozměrů výsledné tablety. Roztáh objemové změny s rozmezím aplikovaného tlaku představuje rozsah komprese nebo zmenšení objemu, kterým materiál prochází. Obdobně spád nebo odezva objemové změny s ohledem na tlak představuje kompresibilitu prášku. Spojení nastává díky čerstvým novým povrchům vytvořeným procesem zmenšení objemu (buď plastickou deformací nebo zlomy u křehkých látek), který přichází do úzkého kontaktu na vzdálenosti, kde se stávají aktivními mezičásticové vazby. Tyto vazby mohou být buď intermolekulárními silami nebo slabými rozptýlenými silami v závislosti na vzájemné pozici kontaktních bodů a chemickému prostředí, které existuje kolem. Spojené práškové lože, nyní tableta, má svoji pevnost, která mu umožňuje odolat destrukční síle nebo jiným deformacím, pokud je vystaveno mechanickému namáhání. V „testu pevnosti v tahu“ je tableta podrobena síle ve směru kolmém k rovině největší délky/průměru. Stanovená síla je známá jako „pevnost v tahu“ tablet.

Prášky AI obecně vykazují vyšší stupeň spojení se vzrůstajícím kompresním tlakem. Je však prakticky nemožné vytvořit kompaktní výrobek, které v sobě nemá žádný vzduch, jinými slovy je 100% pevné těleso. Se vzrůstajícím spojením existuje obecně narůstající pevnost v tahu vyrobeného kompaktního výrobku. Měření nárůstu pevností se vzrůstajícím kompresním tlakem (strmost) je použito jako měření schopnosti materiálu odpovídat na kompresní tlak nebo „kompaktibilita“. Rozsah spojení může být také monitorován měřením plochy pod křivkou tohoto profilu, jak je popsán v předcházející větě.

Tento vynález poskytuje nový způsob ovlivnění těch vlastností, které zvyšují kompaktibilitu AI, která má být slisována. Existuje několik krystalizačních parametrů (parametrů krystalizace), které mohou být systematicky studovány z hlediska jejich účinku na kompaktibilitu materiálu. Příklady těchto krystalizačních parametrů zahrnují ale nejsou omezeny na sonikaci, velikost krystalizačních zárodků, množství krystalizačních zárodků, objem antirozpouštědla, teplotu krystalizace, profil chlazení, rychlost míchání a jiné parametry známé odborníkovi v oboru. Krystalizační proces zahrnuje jak nukleaci (tvorbu krystalizačních jader), tak růst. Jejich empirická závislost na přesycení je uvedena na obrázku 1, který představuje schematickou prezentaci závislosti nukleace (homogenní, bez krystalizačních zárodků; křivka A) a rychlosti růstu (křivka B) na přesycení. Jednou cestou k ovlivnění krystalizačního procesu je řízení stupně přesycení. Pokud jsou například žádoucí velké částice, je možno snížit přesycení a tak snížit rychlost nukleace a nechat materiál v roztoku ke krystalizaci ukládat se na existující krystaly, které slouží jako krystalizační jádra.

Na druhé straně, pokud jsou žádoucí částice malých rozměrů, vyšší přesycení obvykle vede ke zvýšení rychlosti nukleace a následně materiál v roztoku má tendenci iniciovat nukleaci a zakládat nové krystalové jednotky. Tvar krystalů (morfologie) nebo krystalizační chování krystalů může ale nemusí být změněno modifikací v závislosti na zvoleném materiálu. Prostřednictvím manipulace s přesycením je možno řídit kompaktibilitu konečného produktu AI.

Jinou cestou k modifikaci krystalizačního procesu je zvýšit nukleaci zavedením více krystalizačních zárodků nebo znemožnit nukleaci úplně bez použití zárodků a posunout rovnováhu mezi nukleací a růstem pro specifický stupeň přesycení. Tento přístup je zvláště vhodný pro látky s extrémně nízkými nebo rychlými rychlostmi nukleace.

Například v krystalizačním systému, kde nukleace je pomalá a pokud je přítomno pouze omezené množství krystalizačních jader, přesycení vede látku v roztoku k tendenci růst na krystalizačních jádrech místo vytváření nových krystalů. Výsledkem budou po krystalizaci větší krystaly. Přestože jsou i jiné faktory (například výběr různých rozpouštědel), které mohou ovlivnit morfologii částic a tak ovlivnit jejich chování, použití velkého zaočkování jistě poskytuje účinný nástroj řízení velikosti částic a tím kompaktibility produktu.

Obrázek 2 slouží jako nelimitující pomůcka k pochopení celkového procesu zvýšení kompaktibility AI. Jako takový ukazuje obrázek 2 zpětnou vazbu, kde částice AI nebo směsi AI a vehíkula/vehikul jsou vyhodnoceny z hlediska jejich deformačního mechanismu za použití mechanických testů, jako jsou ty zde popsány u tablet. Jiné techniky, jako jsou zde popsány experimenty s kompresibilitou a kompaktibilitou



Ve výhodném provedení způsob dále zahrnuje výběr alespoň jednoho vehikula majícího žádoucí mechanické vlastnosti. Takto vybrané vehikulum by mělo mít vysokou kompresibilitu, vysokou kompaktibilitu, velký vazebný index a nízký index křehkého lomu. Metodika stanovení těchto vlastností je zde popsána. Výhodná vehikula zahrnují mikrokrystalickou celulózu, sodnou sůl glykolátu škrobu, oxid křemičitý a stearat hořečnatý. Jiná výhodná vehikula představují ředidla: laktóza, maltodextrin, mannitol, sorbitol, sacharóza, fosforečnan vápenatý; rozmělněvadla, sodnou sůl kroskarmelózy, krospovidon, předželatinizovaný škrob; lubrikanty: kyselinu stearovou, stearát sodný, stearát vápenatý, stearyl fumarát sodný, a kluznou látku, mastek.

V jiném výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 35 %. V ještě jiném výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 50 %. V ještě jiném výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 60 %. V ještě jiném výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 70 %. V ještě jiném výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 80 %. V ještě jiném výhodném provedení je požadovaný obsah AI vyšší než asi 90 %.

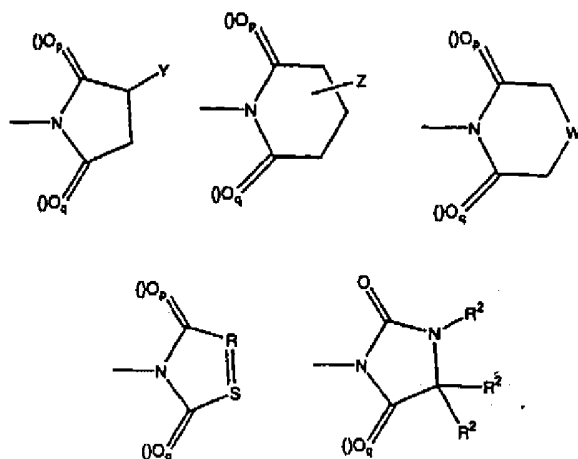
V jiném provedení AI je API.

Ve výhodném provedení má API obecný vzorec (I):



C_{1-6} alkyl- NHR^{10} , $CONHR^{10}$, $NHCO_2R^{10}$, $NHSO_2R^{10}$, $NHCOR^{10}$, amidin nebo guanidin;

R^{11} je COR^{13} , $NHCOR^{13}$ nebo jakákoli ze skupin



kde p a q jsou každá 0 nebo 1 a jsou stejné nebo různé, ale když $p = q = 1$, Y nemůže být H;

R a S jsou každá CH nebo N a jsou stejné nebo různé;

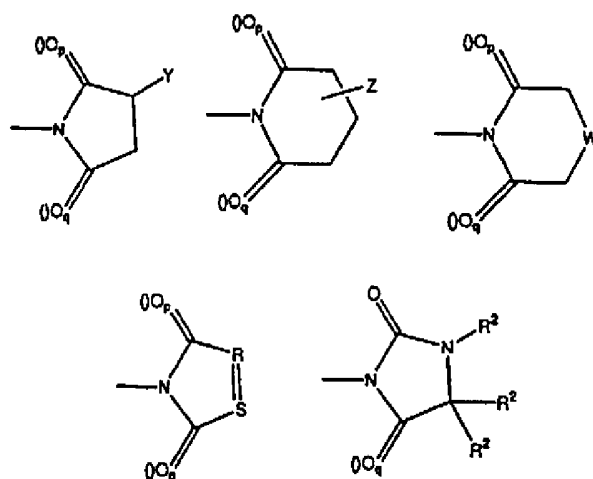
W je O, $S(O)_m$ kde $m = 0, 1$ nebo 2 nebo NR^{12} ;

Y a Z jsou každá H nebo C_{0-4} alkyl R^{14} , kde R^{14} je NHR^2 , $N(R^2)_2$ (kde každá R^2 může být stejná nebo různá), $COOR^2$, $CONHR^2$, $NHCO_2R^2$ (kde R^2 není H), $NHSO_2R^2$ (kde R^2 není H) nebo $NHCOR^2$; Z může být připojena v jakékoli pozici kruhu;

R^{12} je vodík, C_{1-4} alkyl, COR^9 , CO_2R^9 (kde R^9 není H), $CONHR^9$, nebo SO_2R^9 (kde R^9 není H);

R^{13} je $(C_{1-4}$ alkyl) R^{15} ;

R^{15} je $N(R^2)_2$ (kde každá R^2 může být stejná nebo různá), CO_2R^9 , $CONHR^9$, $CON(R^9)_2$ (kde každá R^9 může být stejná nebo různá) nebo SO_2R^9 (kde R^9 není H), ftalimid skupina nebo skupiny



jak jsou definovány výše;

a její soli, solváty a hydráty.

Ve výhodném provedení je API sloučenina vzorce I, kde X je CONR^4R^5 ; R^4 je H, alkyl nebo aryl; R^6 není amidin nebo guanidin; R^{11} není NHCOR^{13} nebo poslední z uvedených skupin; R^{15} není $\text{N}(\text{R}^2)_2$ nebo poslední z uvedených skupin; a R^{16} je H.

Ve výhodném provedení je API sloučenina vzorce I vybraná ze skupiny sestávající z:

[(2S)-sulfanyl-5-[(N,N-dimethylamino)acetyl]aminopentanoyl-L-leucyl-L-terc.leucin N-methylamidu; a

[(2S)-sulfanyl-5-[(N-methylamino)acetyl]aminopentanoyl-L-leucyl-L-terc-leucin N-methylamidu.

Ve výhodném provedení je AI sloučenina vzorce I vybraná ze skupiny sestávající z

[(2S)-acetylthio)-4(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-leucyl-L-terc.leucin N-methylamidu;

[(2S)-acetylthio)-4(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-(S-methyl)cystteinyL-L-terc.leucin N-methylamidu;

[(2S)-acetylthio)-4(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-norvalinyL-L-terc.leucin N-methylamidu;

N-[2-sulfanyl-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-leucyl-L-terc.leucin N-methylamidu;

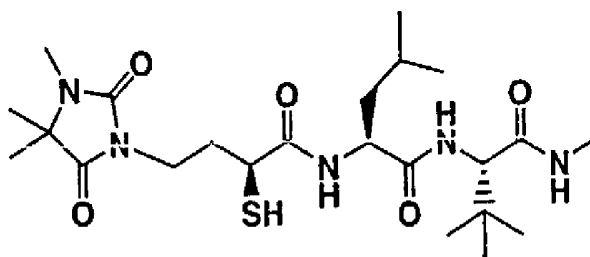
N-[2-sulfanyl-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-(S-methyl)cystein-L-terc.leucin N-methylamidu; a

N-[2-sulfanyl-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-norvalinyL-L-terc.leucin N-methylamidu.

Ve výhodném provedení je API sloučenina vzorce I ve formě jednoho enantiomeru nebo diasteromeru, nebo směsi těchto izomerů.

Ve výhodném provedení je API sloučenina vzorce I, kde kruh tvořený z NR^4R^5 je pyrrolidinoskupina, piperidinoskupina nebo morfolinoskupina.

Ve výhodném provedení je API sloučenina vzorce



Tato API a způsob přípravy této API je úplně popsán v US patentu 5,981,490, WO 97/12902 a U.S. patentové



příhlášce č. 091961932 podané 24. září 2001, na které se tímto odkazuje. Tato API je také popsána systematickým jménem v Chemical Abstracts, N-[(2S)-2-merkapt-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl- N,3-dimethyl-L-valinamid (systematické číslo v Chemical Abstracts: 259188-38-0). Bylo prokázáno, že tato sloučenina je účinný matricový metaloproteinázový inhibitor (MMPI) a tumorový nekrotický faktor α (TNF α). Příklady matricových metaloproteináz zahrnují kolagenázu a stromelysin.

Ve výhodném provedení je API farmaceutická kompozice (prostředek) obsahující sloučeninu vzorce I a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič.

Ve výhodném provedení je tableta výše popsaná farmaceutická kompozice, kde uvedená farmaceutická kompozice je vytvořena tak, aby byla podávána člověku nebo zvířeti cestou vybranou ze skupiny sestávající z orálního podávání, topického podávání, parenterálního podávání, inhalačního podávání a rektálního podávání.

Ve výhodném provedení je způsob použit pro výrobu tablety s vysokým obsahem AI, která je farmaceutický přípravek, který se používá pro ošetření lidí nebo zvířat u stavů spojených s matricovými metaloproteinázami (MMPI), nebo které jsou zprostředkovány TNF- α nebo L-selectinsheddasou, kde tableta obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I.

Ve výhodném provedení je způsob použit pro výrobu tablety s vysokým obsahem AI, která se používá jako farmaceutický přípravek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z rakoviny, zánětu a zánětlivých onemocnění, degradace tkání, poruch spojených se zánětem závažného aparátu, očních chorob, dermatologických poruch,

horečky, kardiovaskulárních poruch, hemoragie, koagulačních a akutních odezev, kachexie a anorexie, akutní infekce, infekce HIV, šokových stavů, reakcí spojených s odmítnutím aloštěpu hostitelem, autoimunitních chorob, reperfuze zranění, meningitidy a migrény.

Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z nádorového bujení, angiogenéze, nádorové invaze a rozšíření, metastáz, zhoubných ascitů a zhoubných pleurálních efúzí.

Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z revmatické artritidy, osteoporózy, astmatu, roztroušené sklerózy, neurodegenerace, Alzheimerovy atherosklerózy, mrtvice, vaskulitidy, Crohnovy choroby a vředové kolitidy.

Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z korneálního vředovatení, retinopatie a hojení chirurgických ran.

Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z lupénky, atopické dermatitidy, chronických vředů a epidermolysis bullosa.

Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z periodontitidy a zánětu dásní.



Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z rhinitidy, alergických zánětů spojivek, ekzémů a anafylaxie.

Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření stavů vybraných ze skupiny sestávající z restenózy, poruch srdce, které není schopno udržet adekvátní oběh, endometriózy, atherosklerózy a endosklerózy.

Ve výhodném provedení se způsob používá k výrobě tablet pro použití jako farmaceutický prostředek pro ošetření osteoarthritis.

V ještě dalším výhodném provedení jsou parametry krystalizace vybrány ze skupiny sestávající ze sonikace, velikosti krystalizačních zárodků, množství krystalizačních zárodků, objemu antirozpouštědla, krystalizační teploty, profilu chlazení a rychlosti míchání.

Tento vynález kromě toho poskytuje způsob výroby pevné dávkové formy mající vysoký obsah aktivní složky, který zahrnuje stanovení krystalizačních parametrů aktivní složky; řízení uvedených krystalizačních parametrů k dosažení zvýšené kompaktibility; zhutnění aktivní složky do pevné dávkové formy. Tento způsob může dále zahrnovat smíchání aktivní složky s alespoň jedním vehikulem. Ve výhodném provedení je procentický obsah AI alespoň 35 %. V dalším výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 50 %. V dalším výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 60 %.

V dalším výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 70 %.

V dalším výhodném provedení je požadovaný obsah AI v konečné pevné dávkové formě vyšší než asi 80 %. Ve výhodném provedení je pevnou dávkovou formou tableta. Způsob může dále zahrnovat spojení alespoň s jednou další aktivní složkou. Ve výhodném provedení jsou krystalizační parametry vybrány ze skupiny sestávající ze sonikace, velikosti krystalizačních zárodků, množství krystalizačních zárodků, objemu antirozpouštědla, krystalizační teploty, profilu chlazení a rychlosti míchání.

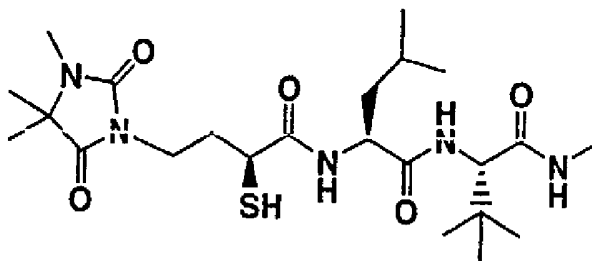
Vynález dále poskytuje produkt/produkty jakéhokoli z výše uvedených způsobů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Zlepšení kompaktibility AI

Tento příklad do detailů popisuje způsob podle tohoto vynálezu, který byl použit pro přípravu API, která má vzorec



je úspěšná při zbavení nežádoucích vedlejších produktů/nečistot, jako je α,α' -dithiobis[N-[1-[[[2,2-dimethyl-1-[(methylamino)karbonyl]propyl]amino]karbonyl]-3-methylbutyl]-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinbutanamid], který je S,S'-dimer API. Procedura krystalizace je dále popsána v tabulce 1.

Tabulka 1

Předběžná krystalizační procedura API v rozpouštědlovém systému iPrOAc/heptan

1	Reakční směs po aminolýze, která obsahuje nečistoty a 10 g přidané API, (N-[(2S)-2-merkapt-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamid), s 30 ml iPrOAc (1 g/3 ml) je rozpuštěna při 75 až 80 °C (konečný objem roztoku je 37 až 38 ml)
2	Roztok je udržován při teplotě 75 až 80 °C
3	Přídavek asi 20 ml heptanu za udržování teploty roztoku při 75 až 80 °C. Od tohoto bodu není v roztoku ke krystalizaci přítomna žádná pevná látka.
4	Zaočkování krystalizačního roztoku asi 20 mg (0,2 % hmotn.) API
5	Udržování roztoku při 75 až 80 °C po dobu 1 až 2 hodin
6	Přídavek dalších asi 20 ml heptanu za udržování teploty roztoku při 75 až 80 °C. Pomalé přidávání heptanu je doporučováno pro zabránění lokalizované tvorby krystalizačních jader.
7	Udržování směsi při 75 až 80 °C po dobu dalších 1 až 2 hodin.

8	Ochlazení roztoku lineárně stálou rychlostí ze 75 až 80 °C na teplotu okolí během 4 hodin a udržování po dobu 1 až 2 hodin.
9	Izolace produktu filtrací na Büchnerově nálevce a papírovém filtru Whatman #1
10	Vysušení pevného filtračního koláče za vakua při teplotě nepřesahující 50 °C až do doby, kdy nedochází k další změně hmotnosti

Následující postup ilustruje, jak způsob podle tohoto vynálezu byl použit ke zlepšení kompaktibility API (N-[(2S)-2-merkaptó-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamid) prostřednictvím řízení krystalizačních parametrů.

Krystalizační parametry a podmínky zaočkování (za použití API „jako takové“ při 0,1 až 0,2 %) popsané v proceduře naznačené v tabulce 1 byly aplikovány jako výchozí bod pro modifikace. Změnou poměru rozpouštědlo/antirozpouštědlo (isopropylacetat/heptan) v kroku 3 (tabulka 1) z 1,67 na 1,0 a změnou teploty várky z 80 na 50 °C byl stupeň přesycení zvýšen pětinašobně (z asi 3,5 na asi 17,5). Látky vyrobené za těchto podmínek jsou obecně aglomeráty vytvořené seskupením primárních krystalů spojených materiálem, který drží tyto krystaly pospolu.

Při nízkém přesycení byly získány velké aglomeráty (500 až 1000 μm) s velkými primárními krystaly (také velkými). Při vysokém přesycení se způsobem tvoří malé aglomeráty (200 až 300 μm) s menšími primárními krystaly. To se shoduje s jinými krystalizačními systémy, kde tvorba krystalizačních jader je limitována rychlostí, kde vysoké

přesycení vede přednostně k tvorbě aglomerátů a střední přesycení má za následek jednoduché krystaly. Obecně se tyto aglomerované materiály lisují dost špatně a dělají potíže při rychlé výrobě tablet ve velkém rozsahu. Kromě se při tomto aglomeračním procesu obvykle strhuje i určité množství matečného louhu do aglomerátu, čímž zůstávají nečistoty, o kterých se předpokládá, že se odstraní krystalizací (viz K. Funakoshi, H. Takiyama a M. Matsuoka, „Agglomeration Kinetics and Product Purity of Sodium Chloride Crystals in Batch Crystallization“, Journal of Chemical Engineering of Japan, sv. 33, č. 2, str. 267-272, 2000, na které se tímto odkazuje) a bylo tak dosaženo nižší čistoty materiálu vytvořeného z výše popsané várky.

V manipulaci s přesycením se proto dále nepokračovalo.

Z krystalizačního procesu však byla získána neocenitelná informace, že pro tuto API je nukleace krokem limitujícím rychlost pro krystalizaci. To se odhalilo dvěma fakty:

(1) tvorba aglomerátů - typicky když je nukleace úzkým místem

(2) pozorování krystalizačního procesu - poté, co bylo aplikováno zaočkování v kroku 4 (tabulka 1), trvalo více než jednu hodinu, aby se reakční směs stala bílou suspenzí, daleko pomalejší než u běžné sloučeniny, kde krystalizace obvykle probíhá se zaočkováním do 20 minut. Manipulace s přesycením může být spíše použito u krystalizace jiných sloučenin, kde je tvorba krystalizačních jader (nukleace) rychlejší.

Ke zvýšení tvorby krystalizačních jader a zabránění růstu při krystalizaci API byly krystalizační zárodky zavedeny ručně intenzivním zaočkováním. Ačkoli tento způsob zahrnuje zaočkování, zavádění krystalizačních jader (léčivo „jako takové“ v množství 0,1 až 0,2 % hmotn.)



nebylo dostatečné k efektivnímu zmírnění přesycení stejně jako k udržení nerovnováhy mezi poměrem tvorby krystalizačních jader a růstem. Tvořily se tak aglomeráty nebo jednotlivé velké krystaly se špatnou kompaktilitou. Zvýšením rozsahu zavádění krystalizačních zárodků se rozsah tvorby krystalizačních jader podstatně zlepšil.

Zavedení více krystalizačních center bylo dosaženo řadou způsobů.

1. Zvýšené zavádění krystalizačních zárodků

Na vzorku 100 kg s použitím látky „jako takové“ při 1,5% zavádění krystalizačních zárodků se kompaktilita práškové směsi obsahující 80% léčiva a 20% vehikula zdvojnásobila z běžných 1,4 až 1,7 kPa/MPa (se zavedením 0,1 % krystalizačních zárodků) na 2,8 až 3,4 kPa/MPa. V jiném příkladu (na vzorku 50 g) krystalizace zaočkováním 5 % velkými aglomeráty kompaktilita práškové směsi vzrostla na 3,65 kPa/MPa.

2. Snížení velikosti částic

Při stejném množství krystalizačních zárodků (hmotnostně) menší krystalizační zárodky evidentně představuje větší množství krystalizačních center. Bylo vyhodnoceno několik strategií snížení velikosti částic. Střední velikost částic zárodků vytvořených různými metodami rozmělnění se snižovala v následujícím pořadí: krystalizační zárodky z AirJet > krystalizační zárodky krystalizované z várky rozmělněných zárodků > krystalizační zárodky z kulového mlýna > rozmělněné krystalizační zárodky.

Po rekrystalizaci 50g vzorků za použití 1 % mletých zárodků. Kompaktility produktu se zvýšily v následujícím



opačném pořadí (tj. menší zárodky vytváří API se zlepšenou kompaktibilitou) krystalizační zárodky z AirJet (4,2 kPa/MPa) < krystalizační zárodky krystalizované z várky rozmělněných jader (5,3 kPa/MPa) < krystalizační zárodky z kulového mlýna (5,9 kPa/MPa) < rozmělněné krystalizační zárodky (10,5 kPa/MPa).

3. Kombinace zaočkování a velikosti

Příklady 50g vzorků jsou:

- i) 1,5 % krystalizačních zárodků po mletí v kulovém mlýnu - 7,0 kPa/MPa
- ii) 4 % krystalizačních zárodků připravených rozmělněním - 14,4 kPa/MPa-téměř 10násobné zlepšení oproti látkám vytvořeným stávajícím způsobem
- iii) 5 % krystalizačních zárodků připravených rozmělněním - 12,6 kPa/MPa

Kromě výše uvedených strategií zvyšujících tvorbu krystalizačních jader bylo dále řadou studií potvrzeno, působení zvukových vln vyvolává sekundární tvorbu krystalizačních jader, čímž zlepšuje ještě dále kompaktibilitu produktu. API krystalizující s 1 % rozmělněných krystalizačních zárodků připravených rozmělněním bez a s působení zvukových vln vykazuje kompaktibilitu 10 kPa/MPa a 12,3 kPa/MPa.

Za účelem vyhodnocení stlačitelnosti a kompaktibility všech várek API vytvořených modifikací procesu krystalizace byla připravena směs 80 % API, 19,5 % mikrokrystalické celulózy a 0,5 % stearatu hořečnatého smícháním v bubnovém směšovači po dobu 5 minut. Každá směs byla poté slisována v přístroji Instron (univerzální analyzátor napětí-prodloužení) za použití nástroje o průměru 0,5 palce



majících relativní hustotu nebo pevnou frakci 0,85. Výlisky byly poté podrobeny testování pevnosti v tahu na analyzátoru napětí-prodloužení Instron rychlostí asi 0,8 mm/min. Tato rychlost umožňuje konstantní čas mezi píkem napětí a 1/e doby maximálního tlaku konstantní 10 sekund. Maximální napětí požadované ke zlomení výlisku v rovině kolmé k tlačné desce přístroje Instron se používá k vypočtení pevnosti v tahu podle dále uvedeného vztahu:

$$\sigma = \frac{2F}{lb}$$

kde σ je vypočítávaná pevnost v tahu a F je síla potřebná k vyvolání rozšíření zlomu ve výlisku a l a b jsou délka a šířka výlisku. MMPI várky #1, která byla připravena pomocí 0,2 % hmotn./hmotn. krystalizačních zárodků během krystalizačního procesu vykazuje hodnotu pevnosti v tahu $0,46 \text{ N/cm}^2 \pm 5,33 \text{ N/cm}^2$ pro čtvercové výlisky připravené při pevné frakci 0,85. Při optimalizaci podmínek krystalizace (1,5 % hmotn./hmotn. malých krystalizačních zárodků) získaná várka 2 vykazovala hodnoty pevnosti v tahu $181,90 \text{ N/cm}^2 \pm 9,16 \text{ N/cm}^2$ pro čtvercové výlisky vytvořené při pevné frakci 0,85. Zde je jasné dvojnásobné zvýšení pevností v tahu pro várku API připravenou za optimalizovaných krystalizačních podmínek.

Obdobně se stanovuje pevnost v tahu u čtvercových výlisků, které se připravují s zvětšenou trhlinou za použití tříosého dekompresního lisu a vrchní matrice mající 1mm pružinový trn na svém povrchu. Tento trn usnadňuje vytvoření díry o průměru 1 mm ve středu výlisku. Hodnoty pevnosti v tahu výlisku s a bez díry se používají



k vyhodnocení indexu křehkého lomu (BFI brittle fracture index), jak je uvedeno dále:

$$BFI = \left[\frac{\sigma_T}{\sigma_{T_0}} - 1 \right] + 2$$

kde σ_T je pevnost v tahu čtvercových výlisků bez díry ve středu a σ_{T_0} je pevnost v tahu čtvercových výlisku s 1mm dírou ve středu, která působí jako koncentrátor napětí. Zjištěné hodnoty BFI API várky #1 byly $0,14 \pm 0,03$. Obdobně hodnoty BFI API várky #2 byly $0,20 \pm 0,02$. API vykazují index křehkého lomu, který je na spodní hranici rozsahu BFI, který se pohybuje od 0 do 1. Hodnota 0 ukazuje, že materiál má velmi malý sklon ke křehkému lomu za napětí v důsledku převažující plastické deformace, která pohlcuje povrchové napětí vyvolané v důsledku deformací. Na druhé straně hodnota BFI 1 ukazuje, že materiál není schopen pohltit koncentraci napětí ve středu a deformace ve středu podporují šíření trhlin ve zbytku výlisku. Z toho plyne závěr, že API vykazuje velmi slabou tendenci pro křehký lom jako svůj mechanismus deformace.

Čtvercové výlisky (bez díry) byly poté podrobeny vyhodnocení dynamické vrubové tvrdosti za použití účinku kyvadlového zařízení, jak je popsáno v Tablet Indices¹¹. Rychlost, jakou kulička kyvadla naráží na výlisek a rychlost, s jakou je odrážena se zaznamenává. Vrub vytvořený na povrchu výlisku výše popsaným způsobem se měří analyzátozem povrchu, který usnadňuje výpočet třetivového úhlu vrubu. Tato měření se poté používají k výpočtu dynamické vrubové tvrdosti materiálu za použití dále uvedené rovnice:

$$H = \frac{4 mgrh}{\pi a^4} r \left(\frac{h_i}{h_r} - \frac{3}{8} \right)$$

kde m a r jsou hmotnost a úhel kuličky, a h_i a h_r jsou výšky dopadu a odrazu a a je úhel tětiny vrubu vytvořeného na povrchu výlisku. G je gravitační zrychlení. Hodnota dynamické vrubové tvrdosti pro API várka 1 byla $35,8 \text{ MN/m}^2 \pm 6,2 \text{ MN/m}^2$. Tato hodnota je mnohem nižší než hodnota standardního stlačitelného plníva Avicel PH 102, které má tvrdost 352 MN/m^2 . To ukazuje, že MMPI je velmi vláčný materiál. Hodnota tvrdosti pro várku #2 byla $52,9 \text{ MN/m}^2 \pm 8,2 \text{ MN/m}^2$. Zvýšení tvrdosti materiálu optimalizovaným procesem krystalizace není dostatečné pro změnu závěru o tvárný uvedeného výše.

Index vazby materiálu může být vypočten z výše uvedených měření pevnosti v tahu a měření dynamické vrubové tvrdosti popsané výše za použití níže uvedené rovnice:

$$BI = \frac{\sigma}{H}$$

Zjištěný index vazby API byl $0,025 \pm 0,001$. Nejvyšší nyní dosaženou hodnotu indexu vazby má mikrokrytalická celulóza Avicel PH 101, a to $0,04$. Index vazby várky #2 byl $0,034 \pm 0,001$. To znamená, že API je v převažující míře tvárný materiál.

Z obrázku 3 je patrné, že při mletí API byl nárůst kompaktibility po mletí API. Avšak mletí AI vede ke snížení krystalinity API, jak je vidět z rentgenových difrakčních

Tento příklad ukazuje, že použitím způsobu podle tohoto vynálezu může být vyrobena API s velkou dávkou léčiva (80 % hmotn./hmotn.). Konečné složení tablet je uvedeno v tabulce 2.

Složka	množství na tabletu
API, N-[(2S)-2-merkapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamid	600 000 mg
Mikrokrystalická celulóza	97 500 mg
Sodná sůl glyoxylátu škrobu	37 500 mg
Oxid křemičitý	9 375 mg
Stearat hořečnatý	5 625 mg
Celkově	750 000 mg

Složka	množství na tabletu
API, N-[(2S)-2-merkapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamid	600 000 mg
Mikrokrystalická celulóza	97 500 mg
Sodná sůl glyoxylátu škrobu	37 500 mg
Oxid křemičitý	9 375 mg
Stearat hořečnatý	5 625 mg
Celkově	750 000 mg

1. Způsob zvýšení kompaktibility aktivní složky, vyznačující se tím, že zahrnuje stanovení krystalizačních parametrů aktivní složky, které ovlivňují kompaktibilitu, a řízení uvedených krystalizačních parametrů k dosažení zvýšené kompaktibility.

2. Způsob zvýšení kompaktibility aktivní složky, vyznačující se tím, že zahrnuje kroky

- stanovení požadované kompaktibility aktivní složky;
- vyhodnocení kompaktibility aktivní složky;
- stanovení krystalizačních parametrů aktivní složky, které ovlivňují kompaktibilitu;
- řízení uvedených krystalizačních parametrů k produkci aktivní složky mající uvedenou požadovanou kompaktibilitu.

3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že krystalizační parametry jsou vybrány ze skupiny sestávající ze sonikace, velikosti krystalizačních zárodků, množství krystalizačních zárodků, objemu antirozpouštědla, krystalizační teploty, profilu chlazení a rychlosti míchání.

4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že aktivní složka je více než jedna.

5. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že dále zahrnuje výběr alespoň jednoho vehikula.

6. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky je vyšší než asi 35 %.

7. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky je vyšší než asi 50 %.

8. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky je vyšší než asi 60 %.

9. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky je vyšší než asi 70 %.

10. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky je vyšší než asi 80 %.

11. Způsob výroby pevné dávkové formy mající vysoký obsah složky léčiva, vyznačující se tím, že zahrnuje stanovení krystalizačních parametrů aktivní složky, které ovlivňují kompaktibilitu; řízení uvedených krystalizačních parametrů k dosažení zvýšené kompaktibility; zhutnění aktivní složky do pevné dávkové formy.

12. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že dále zahrnuje spojení aktivní složky s alespoň jedním vehikulem.

13. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky v konečné pevné dávkové formě je vyšší než asi 35 %.



14. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky v konečné pevné dávkové formě je vyšší než asi 50 %.

15. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky v konečné pevné dávkové formě je vyšší než asi 60 %.

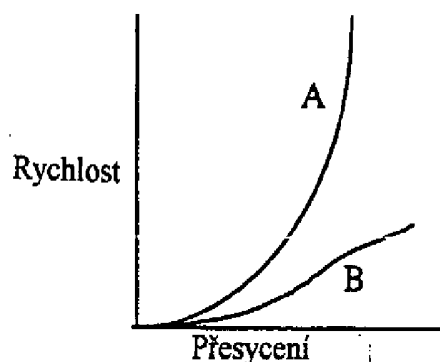
16. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky v konečné pevné dávkové formě je vyšší než asi 70 %.

17. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že obsah aktivní složky v konečné pevné dávkové formě je vyšší než asi 80 %.

18. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že dále zahrnuje kombinaci s alespoň jednou jinou aktivní složkou.

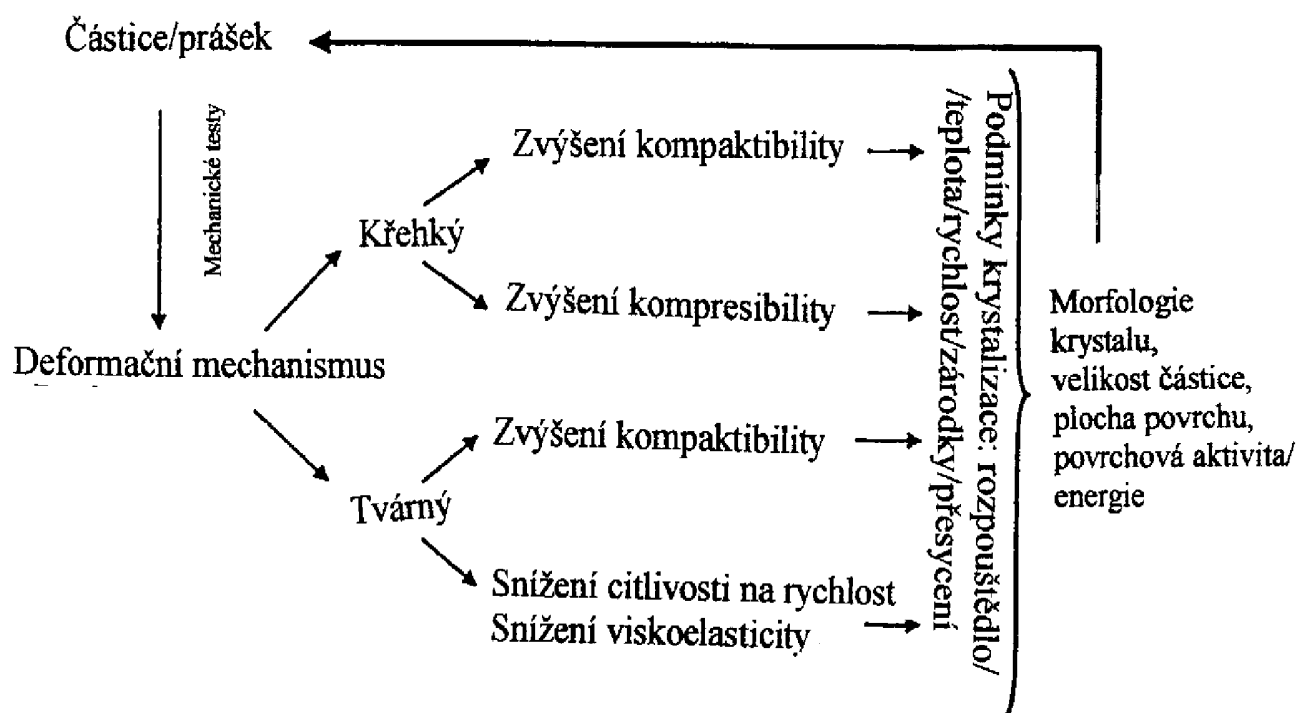
19. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že krystalizační parametry jsou vybrány ze skupiny sestávající ze sonikace, velikosti krystalizačních zárodků, množství krystalizačních zárodků, objemu antirozpouštědla, krystalizační teploty, profilu chlazení a rychlosti míchání.

20. Produkt způsobu podle kteréhokoli z nároků 1 až 19.



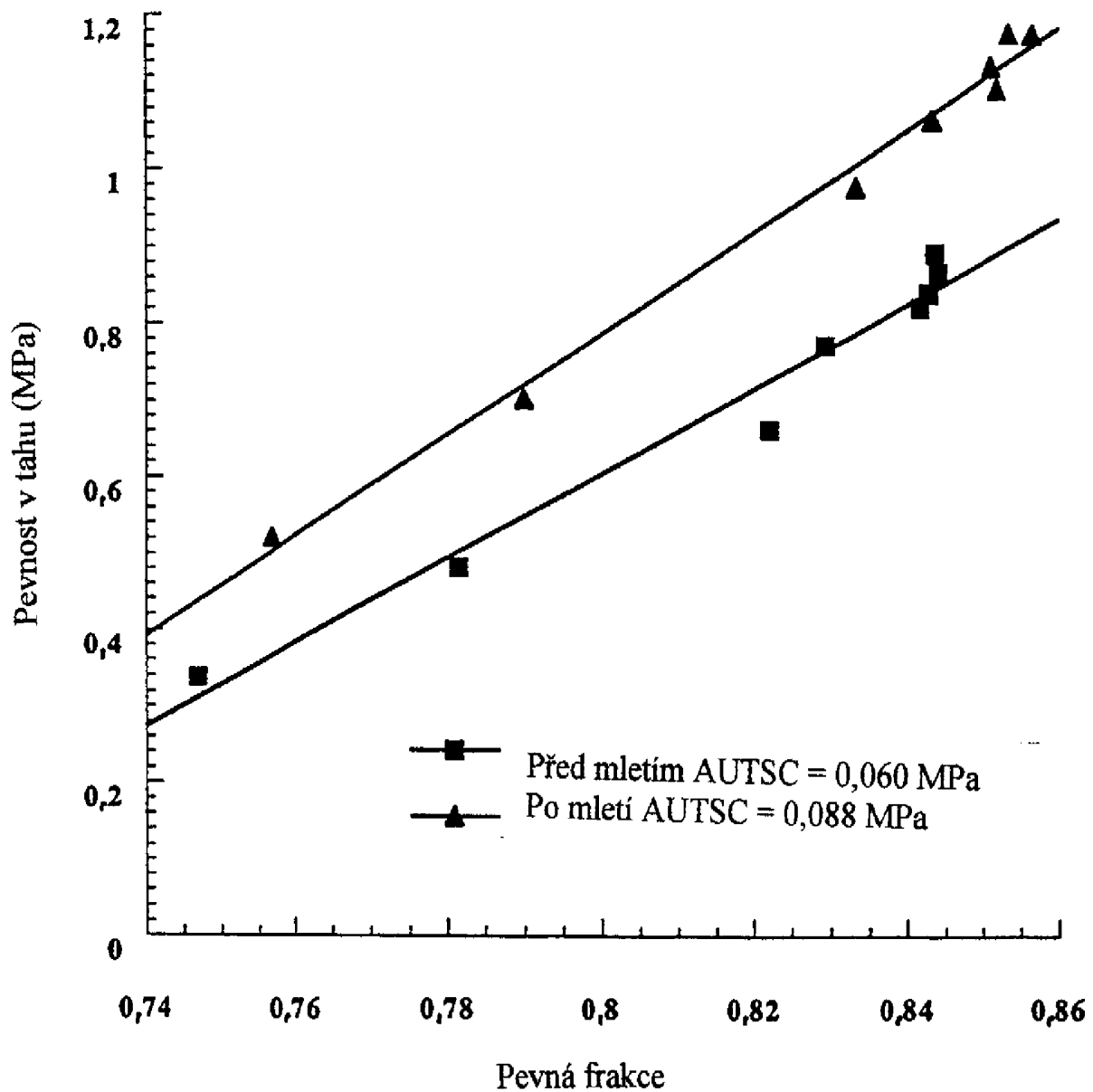
Obr. 1

Zpětná vazba-kompaktibilita-krystalizace

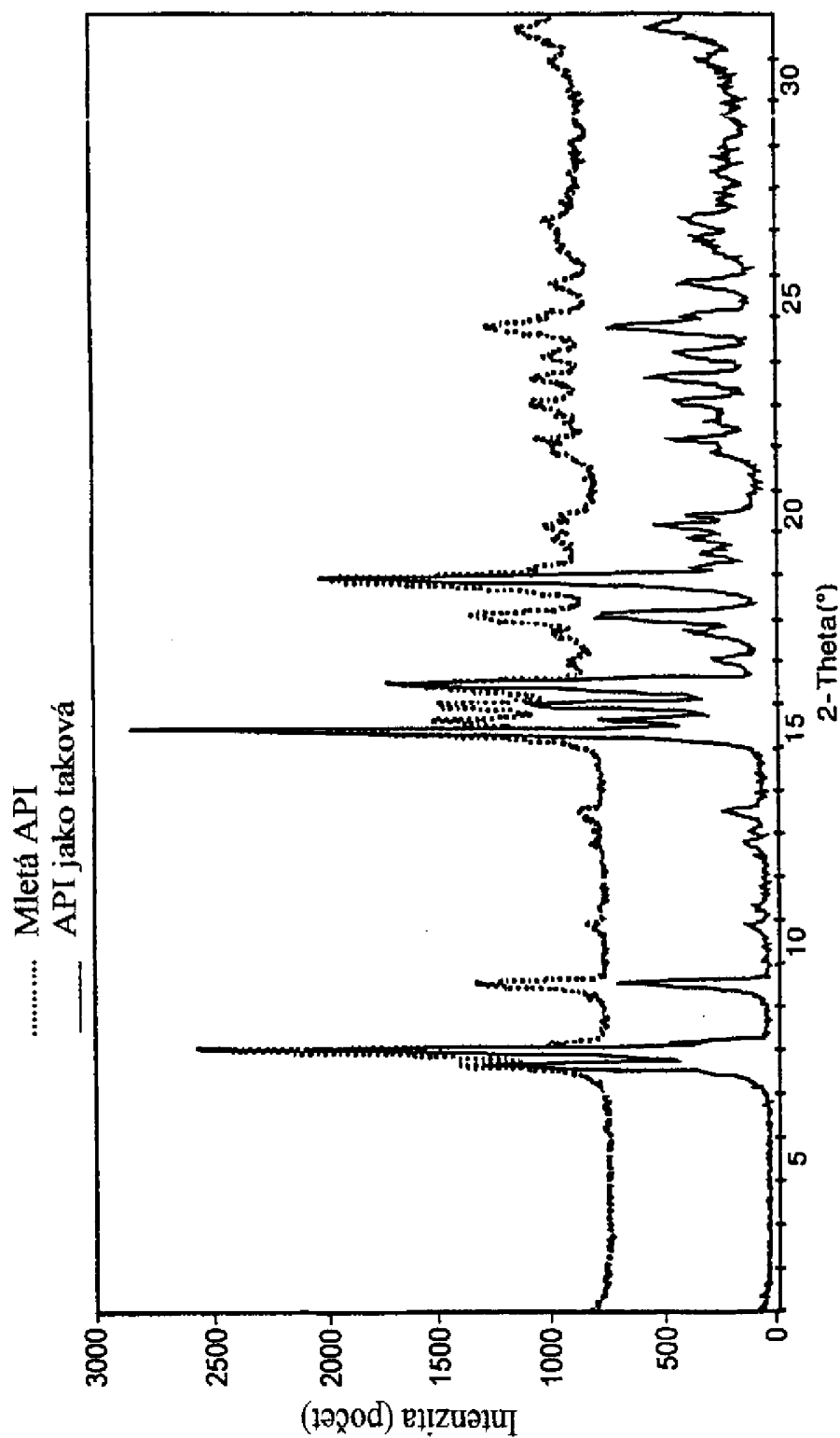


Obr. 2

Rozsah zhutnění API, várka # N005B
udržován na 270 # před a po mletí



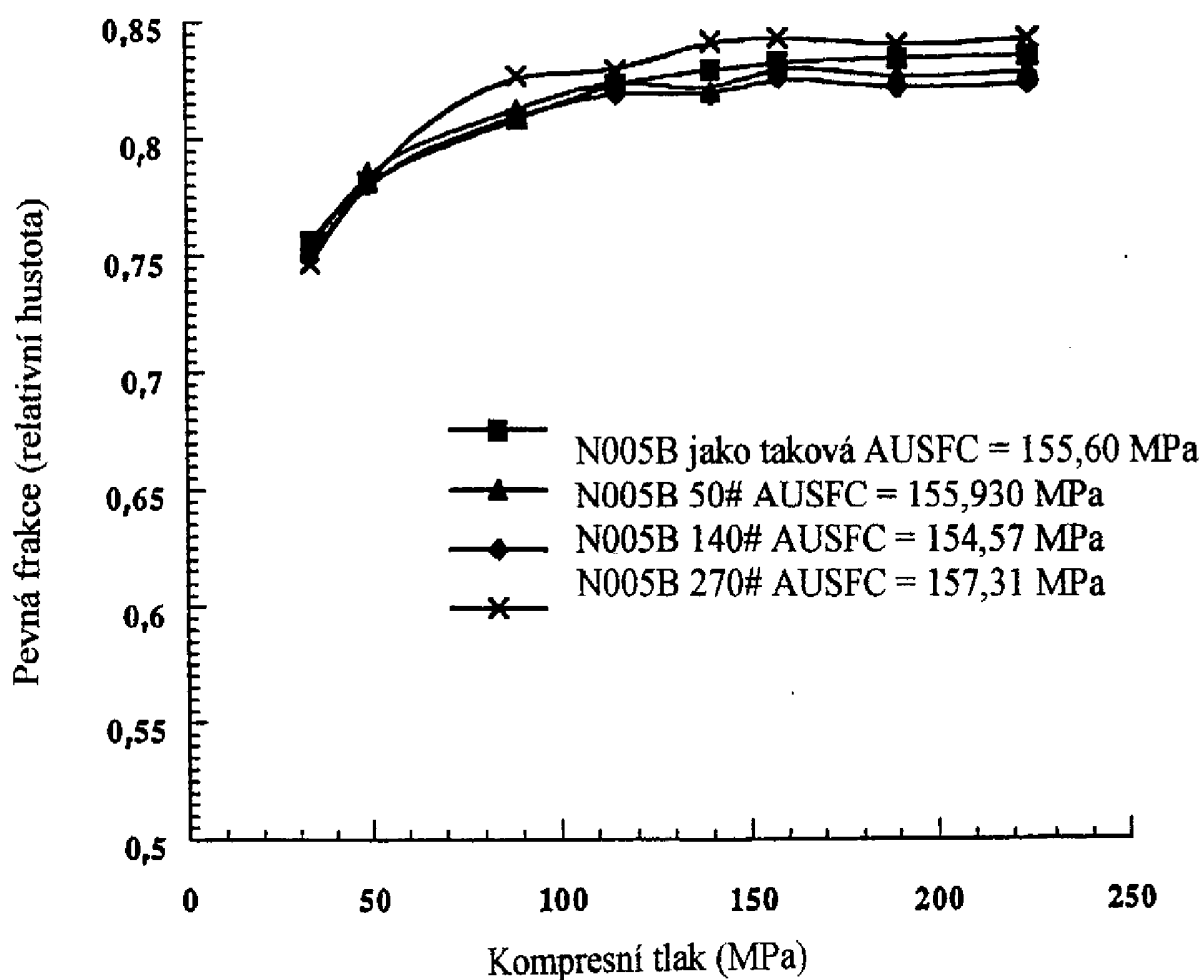
Obr. 3



Základní linie intenzity pro mletý materiál je posunuta o 750 jednotek k odlišení od materiálu jako takového

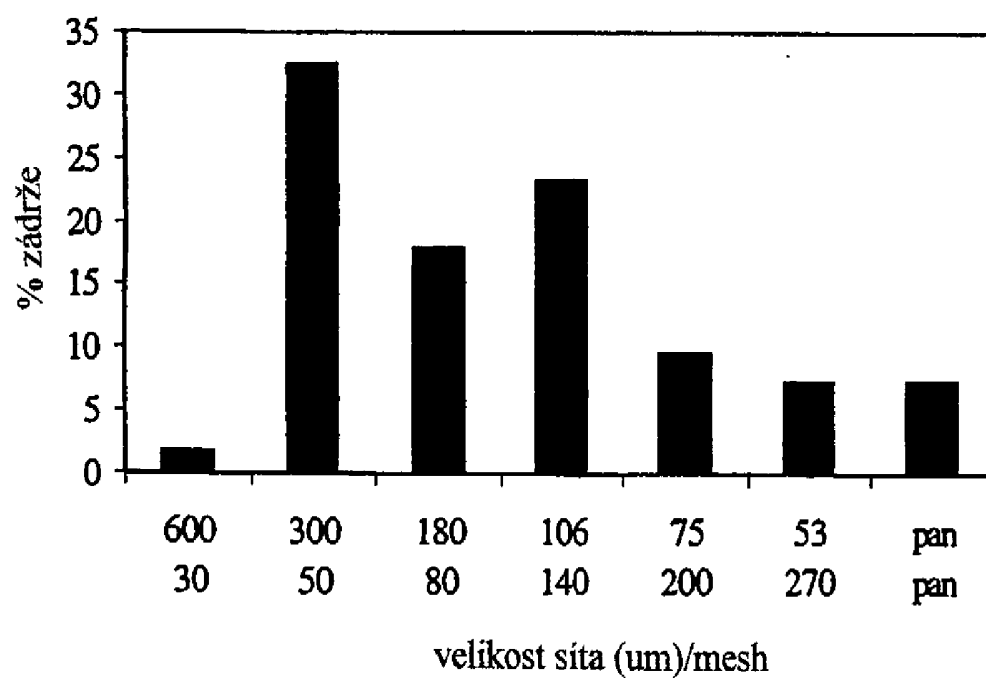
Obr. 4

Rozsah snížení objemu frakcí API o různých velikostech částic, várka # N005B



Obr. 5

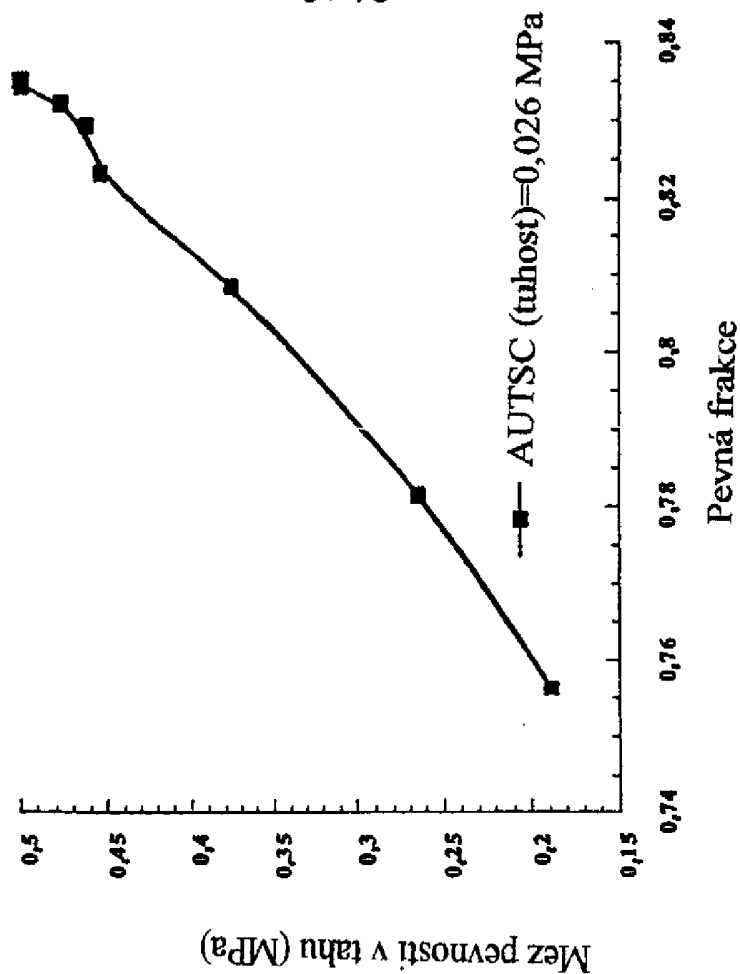
Distribuce velikosti částic API, várka N005B (sítová analýza)



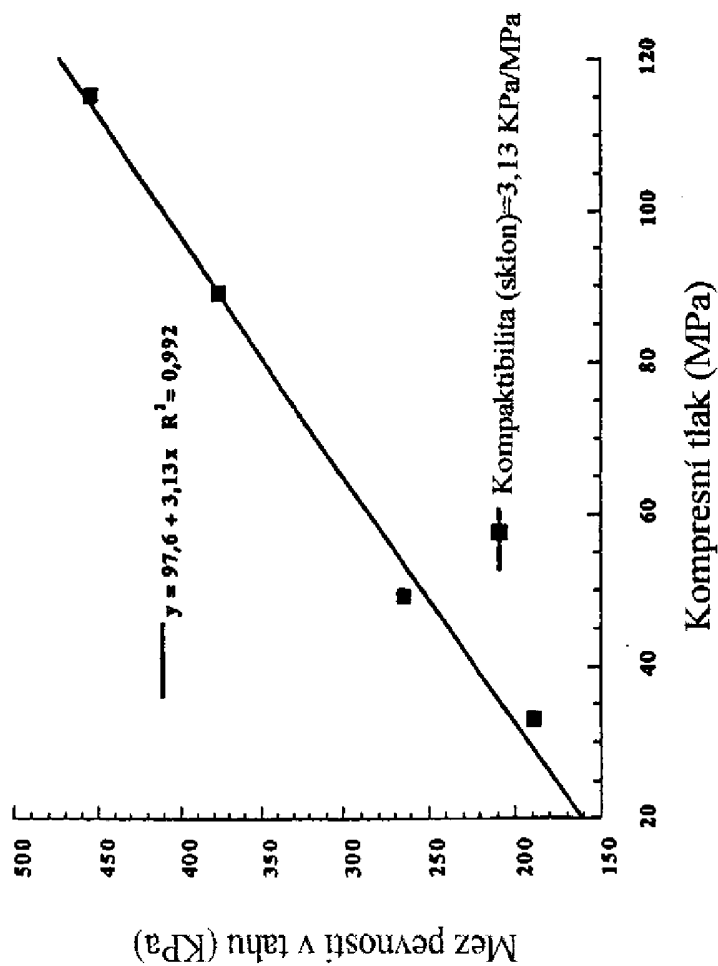
Obr. 6

6/15

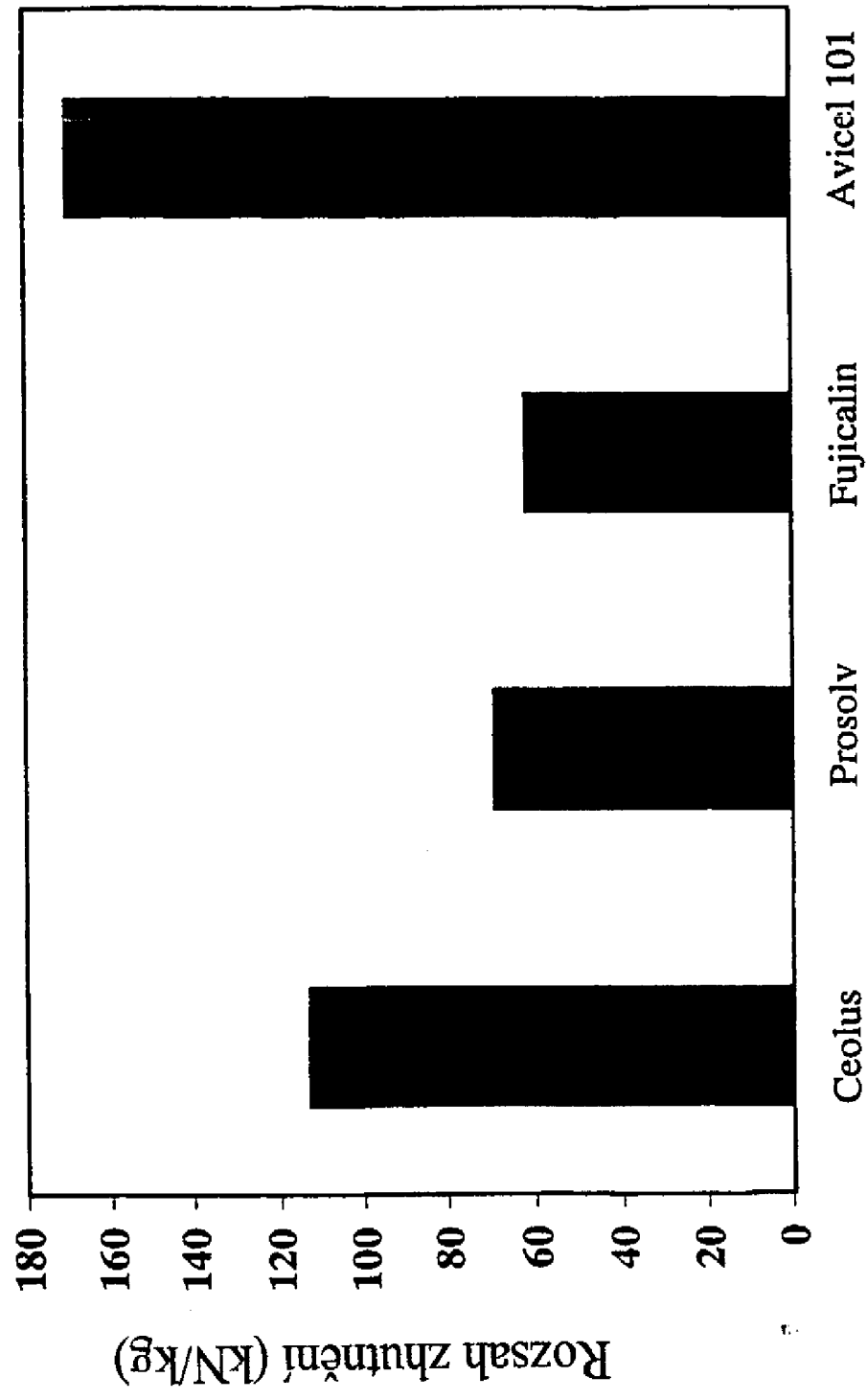
Rozsah zhutnění API, várka# N005B



Kompaktibilita API, várka# N005B

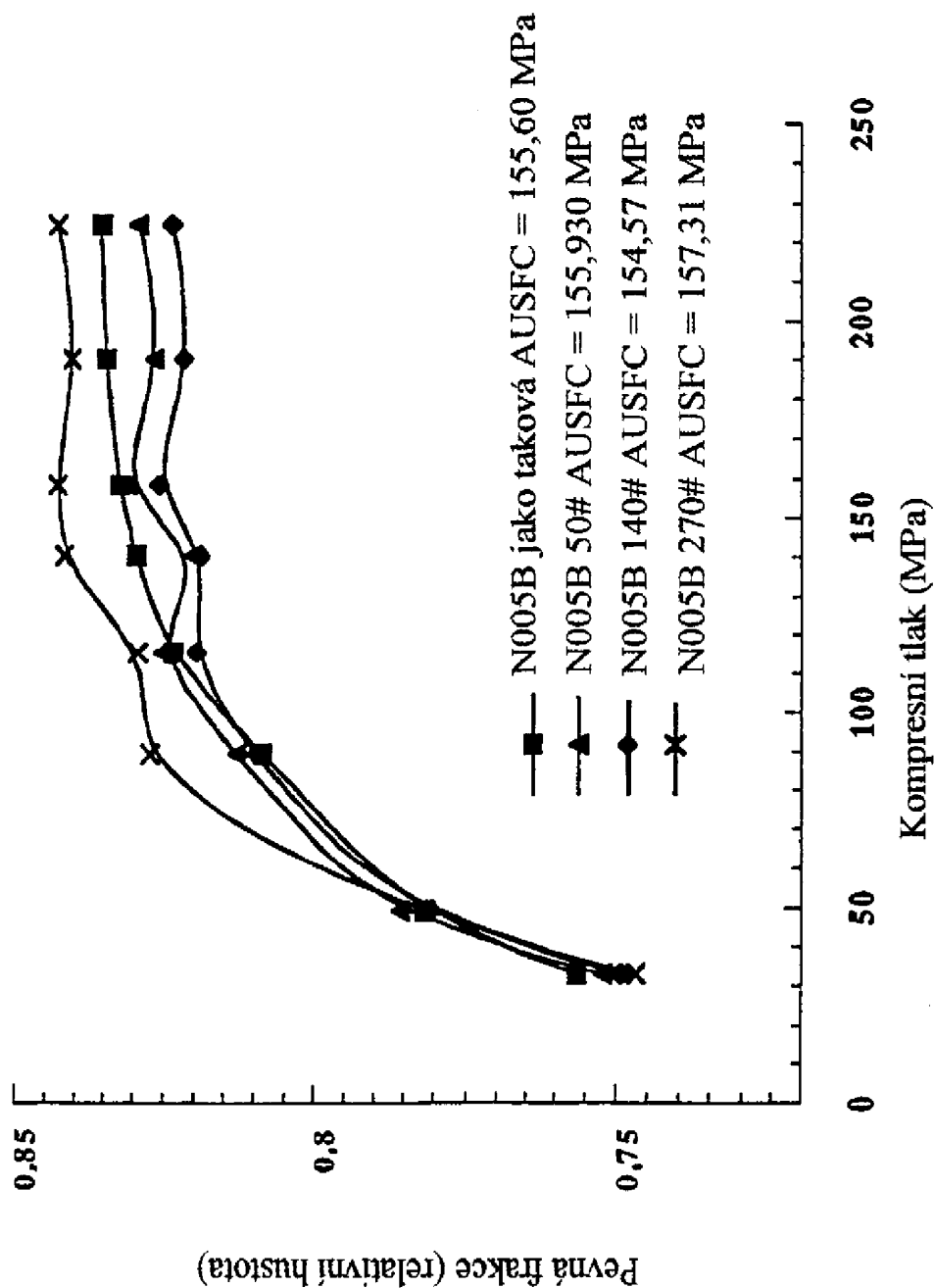


Obr. 7



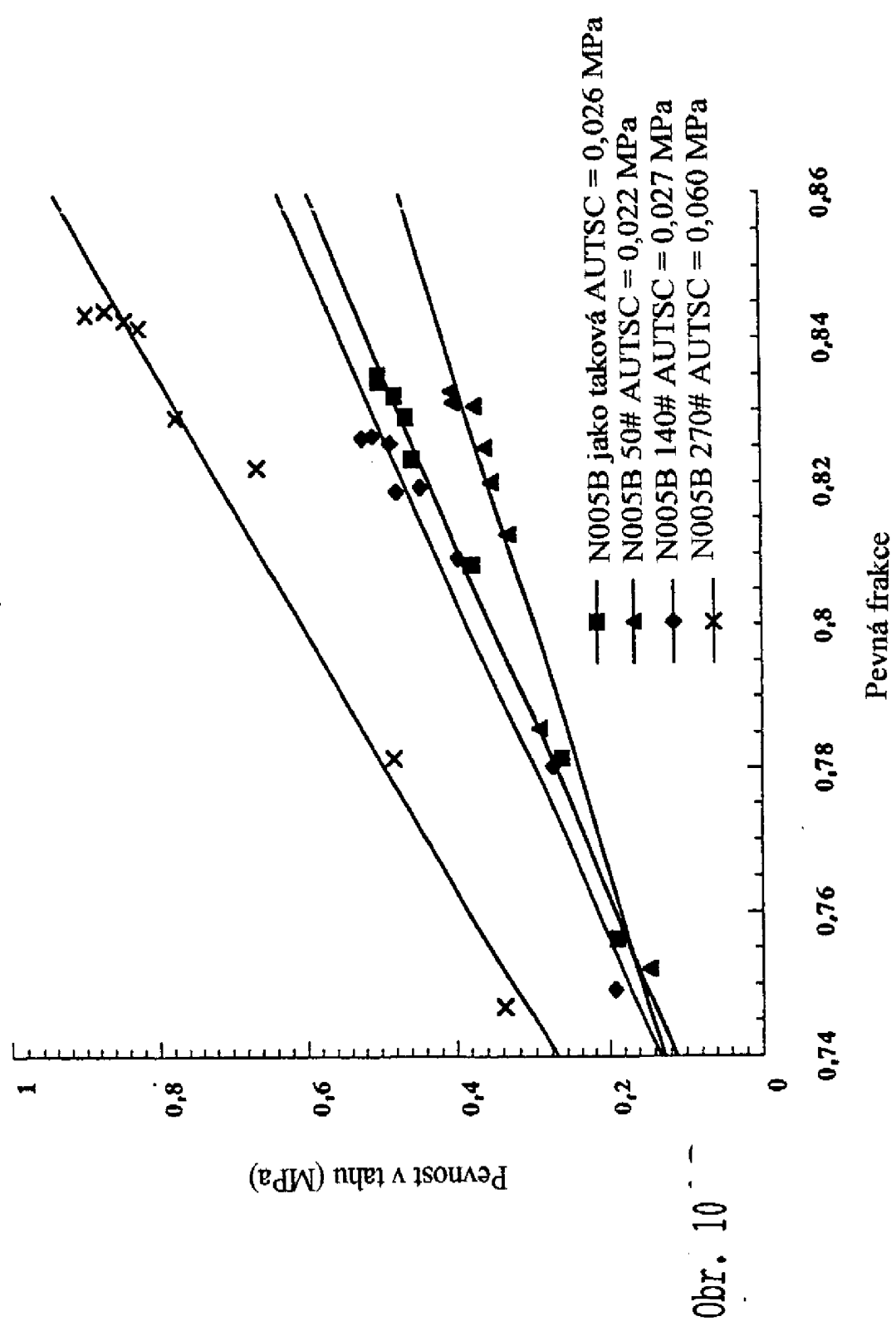
Obř. 8

Rozsah snížení objemu frakcí API o různé velikosti částic, várka# N005B



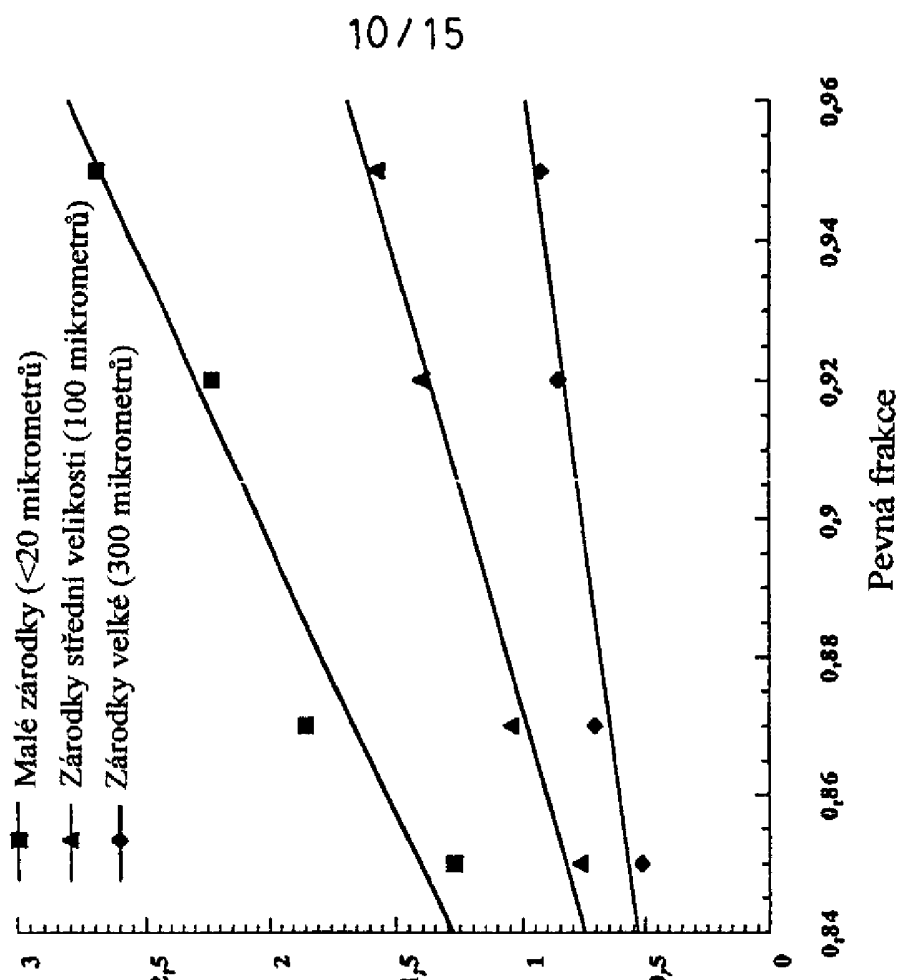
Obr. 9

Rozsah zhutnění frakcí API o různých velikostech částic, várka # N005B

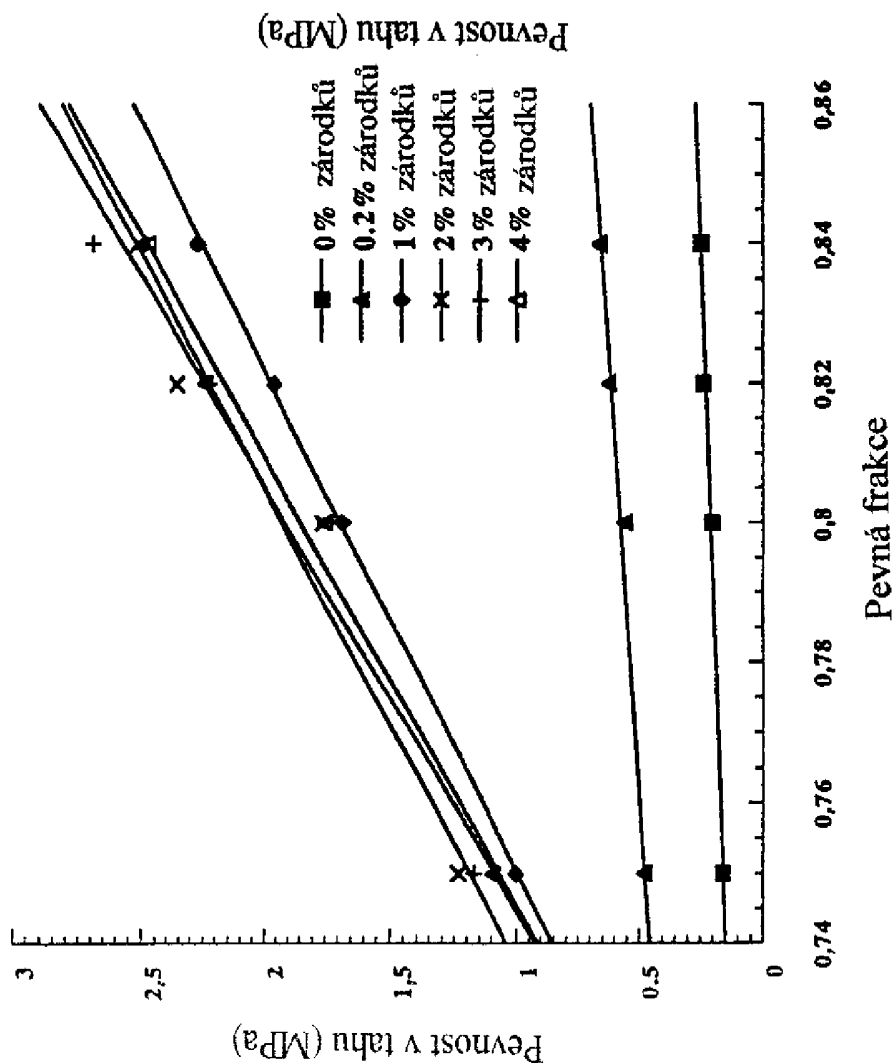


obr. 10

Účinek velikosti krystalizačních zárodků během krystalizace

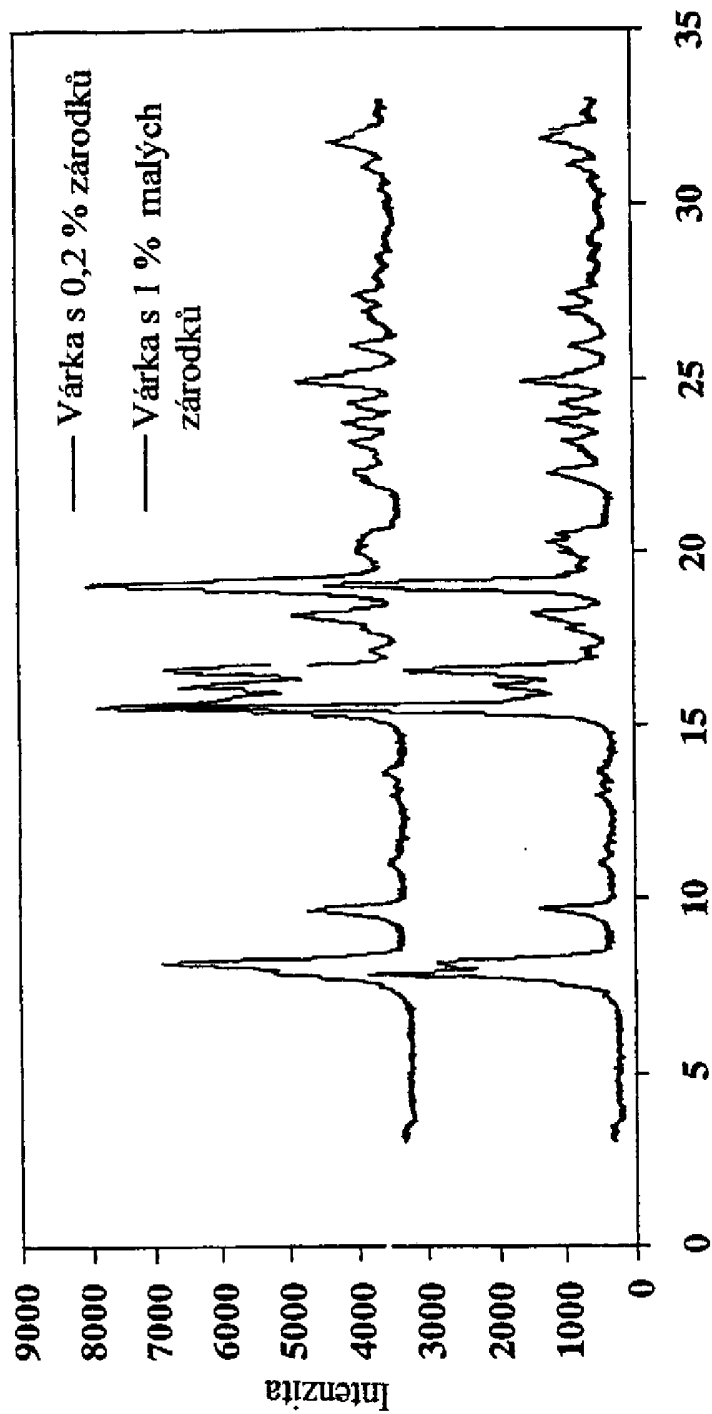


Účinek množství krystalizačních zárodků během krystalizace



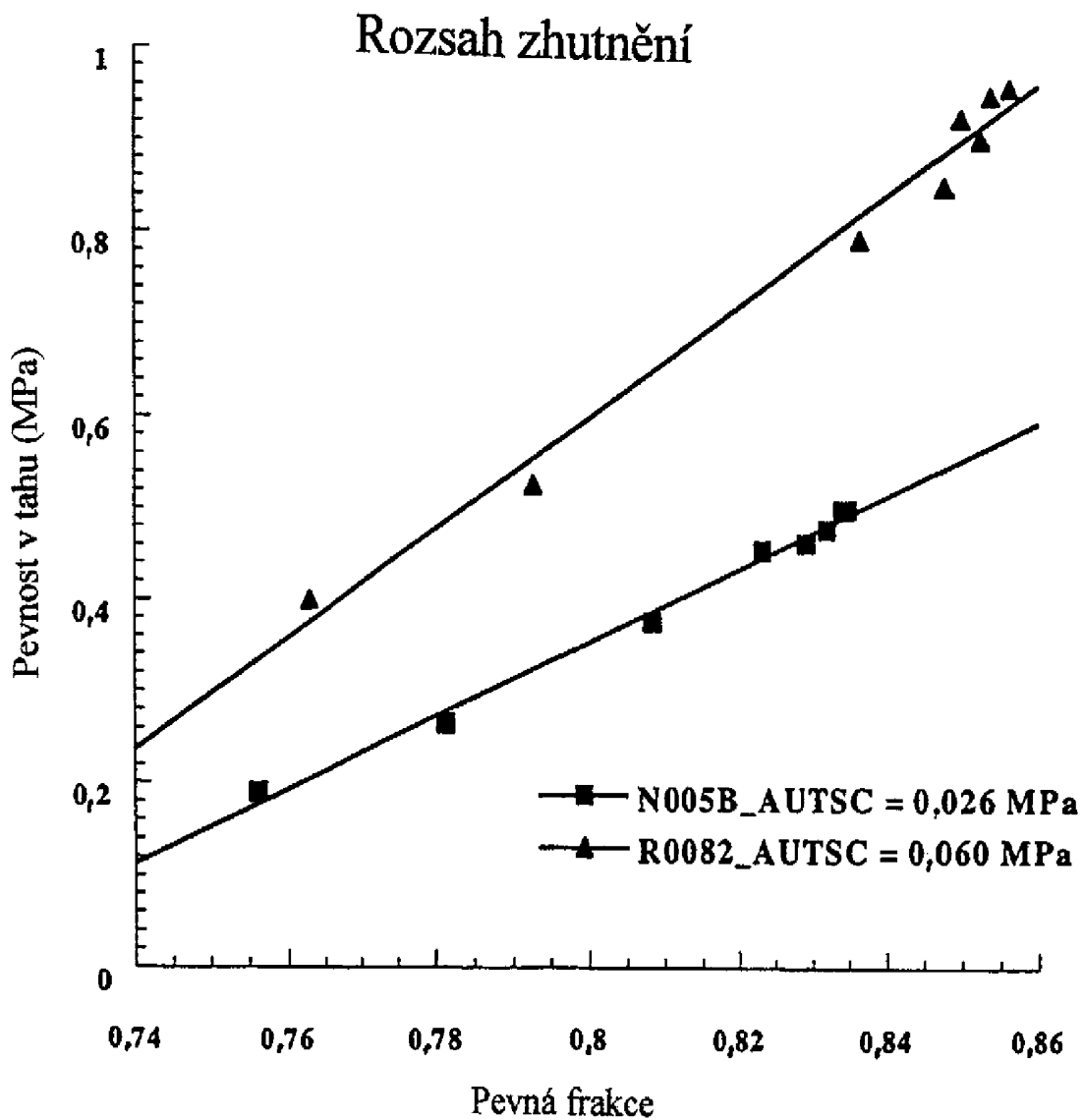
Obr. 11

Várka s 0,2 % krystalizačních zárodků má posunutou základní linii (o přibližně 3000 jednotek intenzity výše) k odlišení křivky



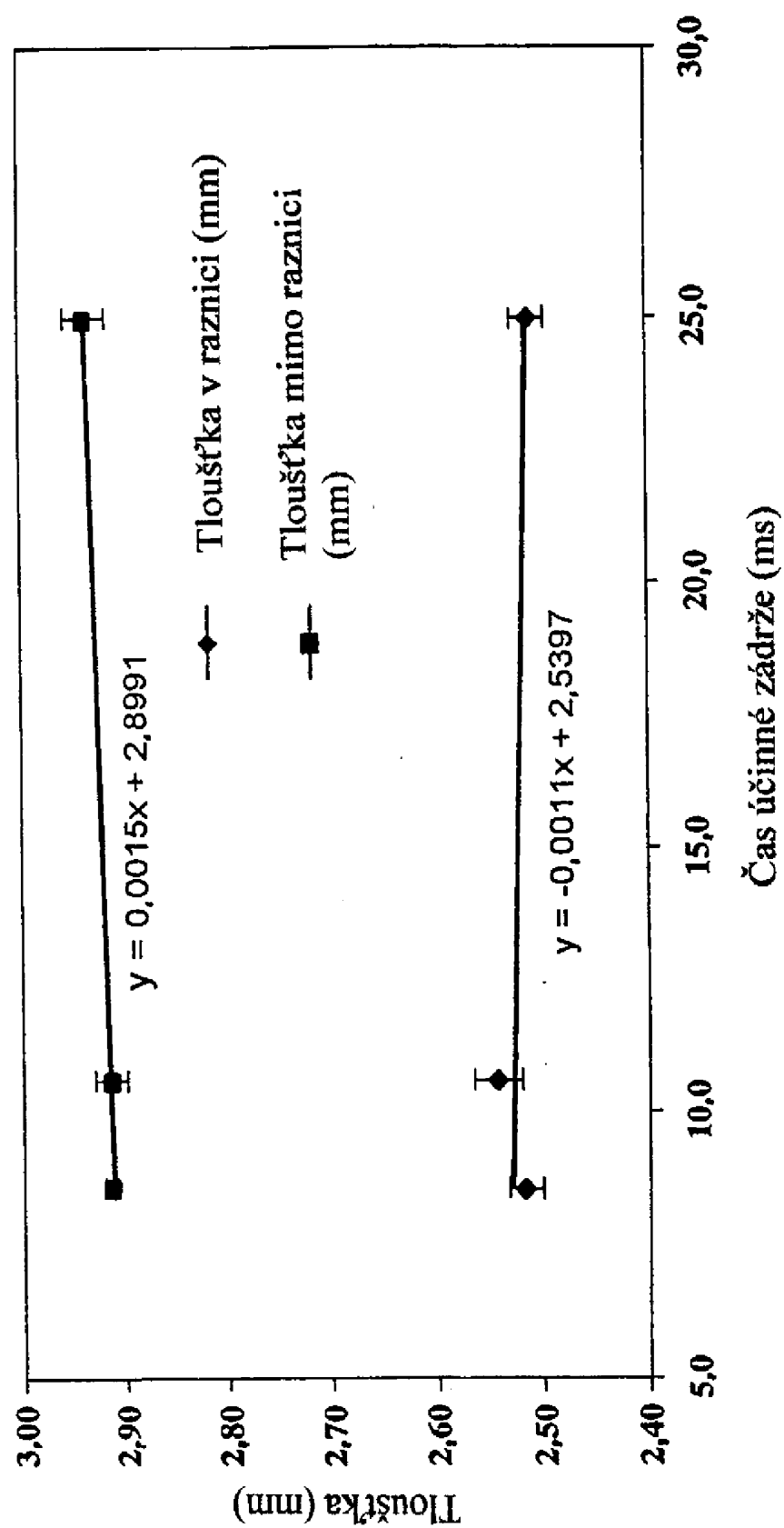
Stupně 2 theta

Obr. 12



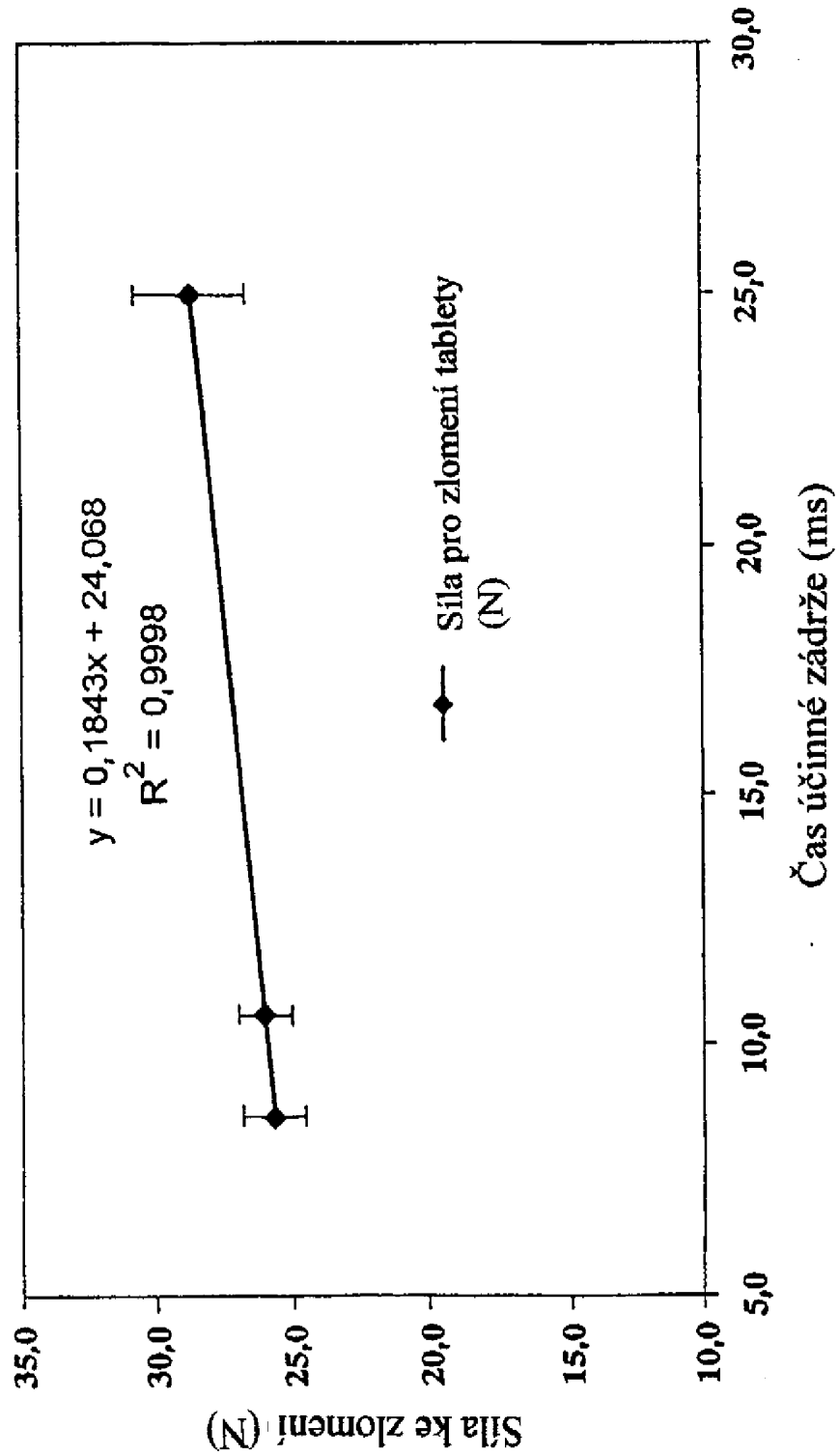
Obr. 13

Účinek rychlosti na tloušťku tablet API



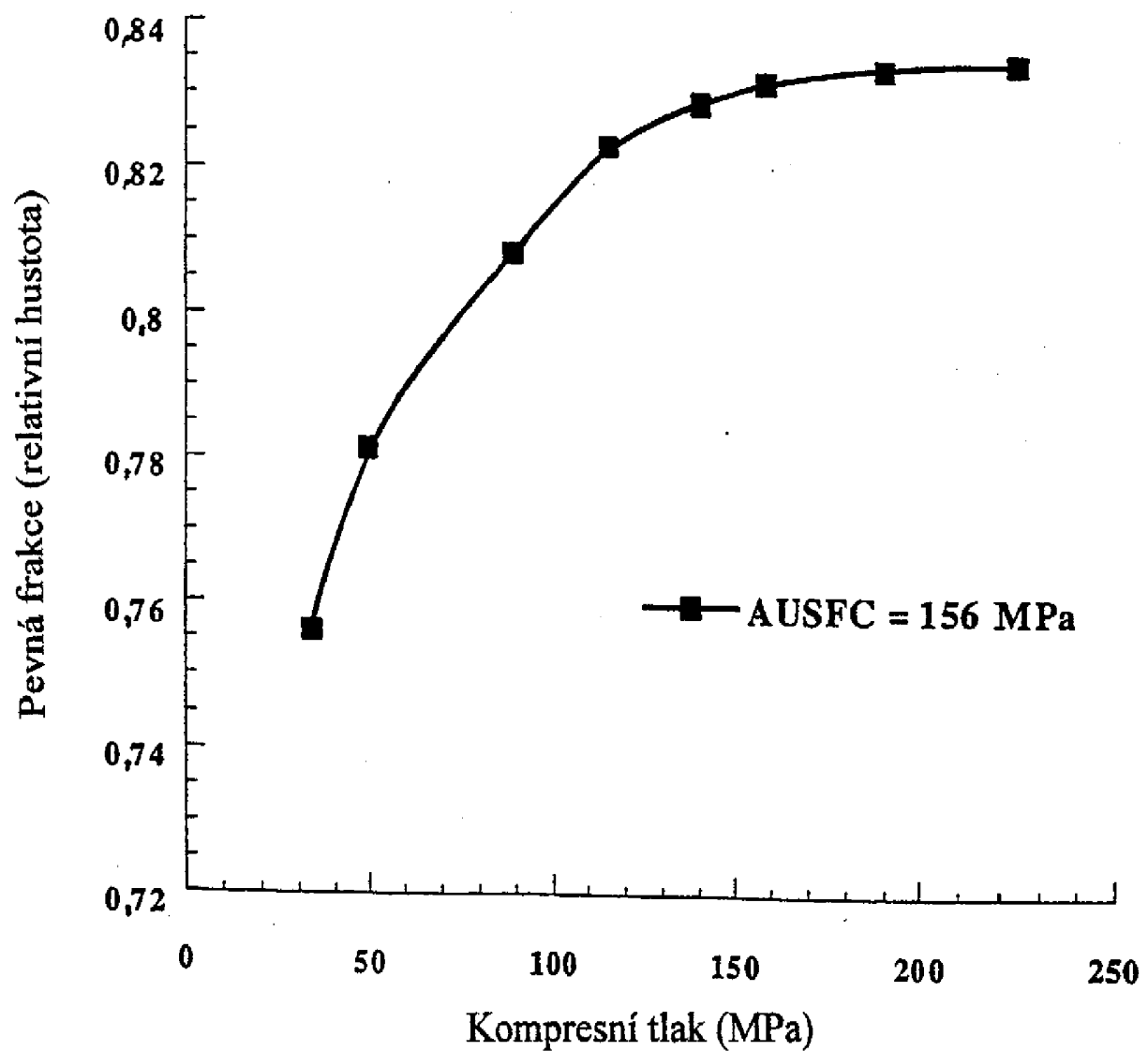
Obz. 14

Účinek rychlosti na sílu ke zlomení tablety API



Obz. 15

Rozsah snížení objemu API, várka# N005B



Obr. 16