

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.08.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **04.04.2007**
(Věstník č. 14/2007)

(21) Číslo dokumentu:

2005-546

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

<i>A61K 9/14</i>	(2006.01)
<i>A61K 9/20</i>	(2006.01)
<i>A61K 9/28</i>	(2006.01)
<i>A61K 9/48</i>	(2006.01)
<i>A61K 45/06</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/19</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/10</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/5415</i>	(2006.01)
<i>A61P 29/00</i>	(2006.01)

(71) Přihlašovatel:

I.Q.A., a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Svoboda Michal RNDr. CSc., Praha, CZ

Svobodová Xenia RNDr. CSc. MBA, Praha, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Marta Gabrielová, Politických vězňů 7, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby jemně krystalické směsi
obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo,
jemně krystalická směs připravitelná tímto
způsobem a pevný farmaceutický prostředek
tuto směs obsahující**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby jemně krystalické směsi obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo a pomocnou látku, při němž se hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv za zvýšené teploty rozpustí v rozpouštědle, poté se roztok za rychlého zchlazení distribuuje do chladicí kapaliny obsahující pomocnou látku a umístěné v ledové lázni, načež se produkt přefiltruje a vysuší. Dále zahrnuje jemně krystalickou směs nesteroidního protizánětlivého léčiva a pomocné látky připravené uvedeným způsobem. Rovněž zahrnuje pevný farmaceutický prostředek, vykazující významně zlepšené vlastnosti při disoluci, který obsahuje 60 až 78% hmotnostních jemně krystalické směsi nesteroidního protizánětlivého léčiva s pomocnou látkou podle tohoto vynálezu, 17 až 40% hmotnostních mikrokystalické celulózy, koloidní oxid křemičitý v množství až do 0,3% hmotnostního a rozvolňovač v množství do 4% hmotnostních., popřípadě povrchově aktivní látku v množství do 0,1 hmotn. %. Tento pevný farmaceutický prostředek může být plněn do tobolek nebo použit pro přípravu tablet.

Způsob výroby jemně krystalické směsi obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo, jemně krystalická směs připravitelná tímto způsobem a pevný farmaceutický prostředek tuto směs obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby jemně krystalické směsi obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo a pomocnou látku, mající zlepšené tokové vlastnosti pro plnění do tobolek nebo tabletaci. Vynález dále zahrnuje jemně krystalickou směs připravitelnou způsobem podle vynálezu a pevný farmaceutický prostředek tuto jemně krystalickou směs obsahující.

Dosavadní stav techniky

Nesteroidní protizánětlivá léčiva, označovaná zkratkou NSAID či pojmem nesteroidní antirevmatika nebo (NSA) pro jejich hlavní indikaci v léčbě revmatických onemocnění, mají značný klinický význam. Jsou široce používány pro své antipyretické, antiflogistické a analgetické účinky. Základním mechanismem působení těchto látek je tlumení syntézy prostaglandinů inhibicí enzymu jejich syntézy, cyklooxygenázy 1 a 2 (COX1 a COX2; Vane: Nat. New Biol.:231(25),232-5,1971). Chemicky je to heterogenní skupina sloučenin se společnými farmakologickými vlastnostmi.

Přestože NSA jednoznačně inhibují syntézu prostaglandinů, mají i další farmakologické vlastnosti, které mohou přispívat k jejich terapeutické účinnosti. Některá (diclofenac, indometacin) inhibují enzym lipooxygenázu a snižují tak produkci leukotrienů leukocyty a synoviálními buňkami. Další (piroxicam) inhibují produkci peroxidu vodíku v aktivovaných neutrofilech. Některá z NSA mohou interferovat se syntézou proteoglykanů v chondrocytech (ASA, indometacin), s transmembránovým přenosem iontů, s mezibuněčnými vazbami. I když se tyto "non-prostaglandinové" účinky NSA u lidí projevují zřídka, mohou vysvětlit často zaznamenanou variabilitu terapeutické odpovědi.

Analgetická aktivita nesteroidních protizánětlivých léčiv (u bolesti mírné a střední intenzity) je nezávislá na protizánětlivých vlastnostech.

Antipyretický efekt, patrný u všech nesteroidních protizánětlivých léčiv, je zprostředkován jejich působením na termoregulační centrum v hypothalamu.

Mezi často používaná léčiva z této skupiny patří například nimesulid, chemickým názvem N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)-methansulfonamid, piroxicam, chemickým názvem 4-hydroxy-2-methyl-3-[(2-pyridyl)aminokarbonyl]-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid a ibuprofen, jehož chemický název je kyselina 2-(4-isobutylfenyl)-propionová.

Nimesulid se uplatňuje zejména při dlouhodobé léčbě osteoartritidy (Huskisson; Clin. Exp. Rheumatol. 19 (suppl. 22), S21-25, 2001) a v mozku vykazuje i neuroprotektivní účinky (Candelario-Jalil et al.; Eur. J. Pharmacol. 453, 189-195, 2002). Sledovány jsou jeho nežádoucí účinky v játrech (Dumortier et al.: Gastroenterol. Clin. Biol. 26, 415-416, 2002).

Piroxicam se uplatňuje jako antirevmatikum a antiflogistikum a kromě toho je používán také jako analgetikum zejména při chirurgických zákrocích v pediatrii (Dix et al.: Anaesthesia 59(10), 984-7, 2004).

Ibuprofen, stejně jako další NSA na bázi kyseliny 2-arylpropionové, obsahuje jedno chirální centrum na asymetricky substituovaném uhlíkovém atomu, a proto se vyskytuje ve dvou enantiomerních formách jako S(+)-2-(4-isobutylfenyl)-propionová kyselina nebo R(-)-2-(4-isobutylfenyl)-propionová kyselina. Ačkoliv ibuprofen se používá v terapii již po léta ve formě racemátu, již po určitou dobu je známo, že jeho aktivním enantiomerem je izomer s konfigurací S, dále označovaný jako S(+)-ibuprofen (Adams et al, Curr. Med. Res. Opin., 3, 552 (1975) a J. Pharm. Pharmacol. 28, 256-257 (1976).

S(+)-ibuprofen na rozdíl od R(-)-ibuprofenu inhibuje v klinicky relevantních koncentracích cyklooxygenázu. Oba enantiomery jsou tedy vzhledem k farmakologickým vlastnostem odlišnými látkami a liší se i způsobem metabolismu. R(-)-ibuprofen se účastní pochodů metabolismu lipidů a je spolu s endogenními mastnými kyselinami začleňován do triglyceridů. S(+)-ibuprofen se těchto méně obvyklých metabolických reakcí neúčastní a je proto považován za metabolicky "čistší" formu než racemát. Racemická směs podávaná člověku vykazuje přeměnu 50 až 60 % R(-) enantiomeru na formu S(+), ovšem tato inverze se liší u jednotlivých subjektů i v závislosti na ovlivňovaném stavu. Nedávné studie prokázaly, že k dosažení klinického přínosu racemického ibuprofenu lze podávat pouze

poloviční dávku samotného S(+)-ibuprofenu (A. M. Evans; Clin. Rheumatol. 20, suppl. 1, S9-14, 2001).

Komerčně dostupné přípravky, obsahující jako účinnou složku racemický ibuprofen, jsou již známé a různými formulacemi s racemickým ibuprofenem se také zabývá mnoho patentů (např. US 5512302, WO 9410994, US 4911921, US 4806359, US 4835187). Vzhledem k tomu, že aktivní substancí je racemický ibuprofen, musí farmaceutický přípravek pro dosažení srovnatelného léčebného účinku obsahovat více účinné složky, čímž je organismus zbytečně zatěžován nepotřebnými balastními látkami a léková forma musí být objemnější.

Postupy, používané pro výrobu lékových forem s obsahem racemického ibuprofenu, nejsou přímo přenositelné na S(+)-ibuprofen, zejména proto, že S(+)-ibuprofen má v porovnání s racemátem (75 až 78°C) nejen výrazně nižší bod tání, a to 50 až 54°C, ale i jiné fyzikální vlastnosti, jako např. jiné chování při rozpouštění v běžných rozpouštědlech. Z tohoto důvodu je krystalizace S(+)-ibuprofenu ve formě malých krystalů obtížná. Velké krystaly S(+)-ibuprofenu nelze rozemlít na menší částice vzhledem k nízkému bodu tání, neboť při mletí dochází k zahřívání a prosté krystalizace nevedou ke kýženému výsledku.

Patent DE 3922441 řeší tento problém použitím vápenaté soli S(+)-ibuprofenu. Analogicky popisují patentové přihlášky WO 9220334 a WO 9410994 farmaceutické prostředky obsahující S(+)-ibuprofen ve formě soli, a to zvláště soli sodné. Je zřejmé, že použití S(+)-ibuprofenu ve formě soli dovoluje zvýšení teploty tání a zabrání problémům, které jsou specificky spojeny s nízkou teplotou tání aktivní složky. Případně se do farmaceutického složení k S(+)-ibuprofenu ve formě soli mohou přidávat další složky, jako diuretika (WO 9205786) či antihistaminika (WO 9205783).

USP 5,869,101 popisuje způsob výroby částic S(+)-ibuprofenu se zlepšenou tekutostí prováděný tak, že se hrubě krystalický S(+)-ibuprofen po roztavení disperguje do chladicí tekutiny, ve které se nerozpustí, ale zchladí za vzniku jemně krystalické primární struktury, načež se produkt přefiltruje a vysuší ve formě vzniklých aglomerátů jako nově vzniklý sekundární produkt. Takto získané částice jsou velmi vhodné k přímému lisování do tablet a s přidavkem pomocných prostředků i k výrobě tablet se zpožděným uvolňováním účinné látky. Nevýhodou tohoto postupu je to, že klade poměrně velké nároky na kvalitní dispergační

přístroj umožňující velmi vysoké otáčky při míchání chladicí kapaliny, jen tak totiž vzniknou dostatečně malá zrna aglomerátu.

Jak je z výše uvedeného zřejmé, bylo potřebné vypracovat způsob výroby nesteroidních protizánětlivých léčiv, zejména S(+)-ibuprofenu, ve formě vhodné k plnění do tobolek nebo ke slisování do tablet, a to bez použití nežádoucího velkého množství farmaceuticky přijatelných pomocných látek a při zachování jen malých nároků na přístrojové vybavení.

Bylo zjištěno, že způsobem podle předkládaného vynálezu lze získat látky ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv ve formě, která je zvláště výhodná pro použití ve farmaceutických prostředcích.

Rovněž bylo zjištěno, že pevný farmaceutický prostředek připravený za použití produktu vyrobeného způsobem podle předkládaného vynálezu, vykazuje překvapivě zlepšené uvolňování účinné složky, a to například i ve srovnání s komerčně dostupným farmaceutickým prostředkem například s obsahem S(+)-ibuprofenu.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby jemně krystalické směsi obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo a pomocnou látku, jehož podstata spočívá v tom, že se hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv za zvýšené teploty rozpustí v rozpouštědle, poté se roztok za rychlého zchlazení distribuuje do chladicí kapaliny obsahující pomocnou látku a umístěné v ledové lázni, načež se produkt přefiltruje a vysuší.

Hrubě krystalickou látkou ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv je při provádění způsobu podle vynálezu s výhodou S(+)-ibuprofen.

Jako chladicí kapalina se s výhodou používá voda.

Významem způsobu podle předloženého vynálezu je, že pomocná látka je vybrána ze skupiny zahrnující mikrokrytalickou celulózu, oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon, přičemž s výhodou je pomocnou látkou mikrokrytalická celulóza.

Přítomnost pomocné látky v chladicí kapalině napomáhá vzniku krystalů s vhodnou velikostí a tokovými vlastnostmi pro formulaci ve formě tablet nebo pro plnění do tobolek. Jako vhodné pomocné látky pro krystalizaci byly použity například polyvinylpyrrolidon (kollidon 30), mikrokrytalická celulóza Avicel ® (registrovaná obchodní známka FMC Corporation), koloidní oxid křemičitý Aerosil ® 200 (registrovaná obchodní známka Degussa A.G.)

Dále je význakem způsobu podle vynálezu, že rozpouštědlo je vybráno ze skupiny, zahrnující ketonové sloučeniny, nižší alkoholy a karboxylové kyseliny. S výhodou je rozpouštědlo zvoleno ze skupiny, zahrnující aceton, ethylmethyleketon, 2-propanol a kyselinu octovou.

Rozpouštědlo pro rozpouštění hrubě krystalické látky ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv musí být nereaktivní vůči této látce, mísitelné s vodou a netoxické. Všechna uvedená rozpouštědla patří do třídy nebezpečnosti 3. Do této třídy patří rozpouštědla, která nejsou lidskému zdraví nebezpečná a jsou tedy akceptovatelná v léčivech s denním limitem 50 mg či méně nebo do 0,5 % hmotn. (viz Residual Solvents in Marketed Products, Recommendation for implementation in the member states, Europe's Committee for Proprietary Medicinal Products, July 1999).

Význakem způsobu podle předmětného vynálezu je dále, že hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv se rozpustí v rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 35 °C do teploty varu rozpouštědla, s výhodou pak při teplotě v rozmezí od 48 do 55 °C.

Předmětem předloženého vynálezu je rovněž jemně krystalická směs obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo a pomocnou látku, připravitelná způsobem podle předloženého vynálezu.

Význakem předloženého vynálezu je, že jemně krystalická směs podle vynálezu obsahuje 20 až 99,5 % hmotn. nesteroidního protizánětlivého léčiva a 0,5 až 80 % hmotn. pomocné látky.

Ve výhodném provedení obsahuje jemně krystalická směs podle vynálezu 76,9 až 99,5 % hmotn. nesteroidního protizánětlivého léčiva a 0,5 až 23,1 % hmotn. pomocné látky.

Nesteroidním protizánětlivým léčivem podle vynálezu je s výhodou S(+)-ibuprofen.

Význakem vynálezu je dále, že jemně krystalická směs podle vynálezu obsahuje pomocnou látku vybranou ze skupiny zahrnující mikrokrystalickou celulózu, oxid křemičitý nebo polyvinylpyrrolidon. Ve výhodném provedení je pomocnou látkou mikrokrystalická celulóza.

Čistota získané jemně krystalické směsi, závisí do značné míry na obsahu S(+) isomeru ve výchozí hrubě zrnité, obchodně dostupné směsi. Taková směs má například v případě použití ibuprofenu udávaný minimální obsah S(+) ibuprofenu 98 % hmotn., přičemž nečistotou je R(-)-ibuprofen. Malý obsah R(-)-ibuprofenu v jemně krystalické směsi podle vynálezu nijak záporně neovlivňuje její vlastnosti, výrobu nebo užití.

Předložený vynález dále zahrnuje pevný farmaceutický prostředek, který obsahuje 60 až 78 % hmotn. jemně krystalické směsi podle vynálezu, 17 až 40 % hmotn. mikrokrystalické celulózy, koloidní oxid křemičitý v množství do 0,3 % hmotn., rozvolňovadlo v množství do 4 % hmotn., a popřípadě povrchově aktivní látku v množství do 0,1 % hmotn..

Význakem pevného farmaceutického prostředku podle vynálezu je, že jako rozvolňovadlo obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny zahrnující sodnou sůl karboxymethylškrobu a sodnou sůl kroskarmelozy.

Povrchově aktivní látkou podle vynálezu je s výhodou laurylsíran sodný.

Pevný farmaceutický produkt podle vynálezu obsahuje ve výhodném provedení jemně krystalickou směs podle vynálezu, kde nesteroidním protizánětlivým léčivem obsaženým v jemně krystalické směsi podle vynálezu, která je složkou pevného farmaceutického prostředku, je S(+)-ibuprofen a pomocnou látkou je látka vybraná ze skupiny zahrnující mikrokrystalickou celulózu, oxid křemičitý nebo polyvinylpyrrolidon, s výhodou mikrokrystalická celulóza.

Pevný farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu je možné připravit přímým mísením složek a vyznačuje se dobrými tokovými vlastnostmi, stlačitelností i lisovatelností. Jemně krystalická směs totiž sestává z nepravidelně tvarovaných krystalů nepříliš výrazně podlouhlého tvaru, poměr délky k šířce krystalu se pohybuje kolem 2:1, což získaný produkt činí zvláště vhodným pro přípravu tablet přímým tabletováním a pro plnění do želatinových tobolek. Z obou uvedených lékových forem vykazuje tento prostředek významně zlepšené

uvolňování účinné látky ve srovnání s prostředkem obsahujícím hrubě krystalické nesteroidní protizánětlivé léčivo.

Pevný farmaceutický prostředek podle vynálezu může být plněn do želatinových tobolek nebo může být použit pro přípravu tablet. Tablety se mohou připravovat přímým stlačováním pevného farmaceutického prostředku podle vynálezu, popřípadě mohou být potahovány nebo pokrývány filmem běžnými způsoby.

Popis obrázků na výkresech

Na obr. 1 je znázorněné uvolňování účinné látky z tobolky vyrobené podle receptury A, tj. obsahující jemně krystalickou směs obsahující S(+)-ibuprofen a pomocnou látku mikrokrytalickou celulózu o velikosti částic 100 μm (Avicel[®]) a uvolňování účinné látky z tobolky, obsahujících hrubě krystalický S(+)-ibuprofen ve stejném poměru k Avicelu[®]. Na kolmici (ose y) je vyneseno množství uvolněné účinné látky v % a na vodorovné základně (ose x) je znázorněn čas v minutách.

Na obr. 2 je znázorněné uvolňování účinné látky z tobolek vyrobených podle receptury A, přičemž se měnil poměr S(+)-ibuprofenu a mikrokrytalické celulózy (Avicel[®]), použité pro přípravu jemně krystalické směsi. Použité hmotnostní poměry S(+) ibuprofenu a Avicelu[®] byly (v gramech): 10:6; 10:3; 10:1,5. Na kolmici (ose y) je množství uvolněné účinné látky v % a na vodorovné základně (ose x) je znázorněn čas v minutách.

Obr. 3. znázorňuje uvolňování účinné látky z tablety vyrobené podle receptury C1 a z komerčně dostupné tablety s obsahem S(+) ibuprofenu a rozvolňovadla (Seractil[®]); přičemž na kolmici (ose y) je množství uvolněné účinné látky v % a na vodorovné základně (ose x) je znázorněn čas v minutách.

Obr. 4 ukazuje uvolňování účinné látky z tobolek vyrobených podle receptury C2. Použitý S(+)-ibuprofen byl získán za použití acetonu (4A), 2-propanolu (4B), methylethylketonu (4C) a kyseliny octové (4D) jako rozpouštědla. Obr. 4E znázorňuje uvolňování účinné látky z tobolek, obsahujících jako účinnou látku racemický ibuprofen, získaný postupem podle vynálezu z hrubě krystalického racemického ibuprofenu.

Na obr. 5 je znázorněné uvolňování účinné látky z tablety, vyrobené podle receptury C2, přičemž jako aktivní látka byl použit nimesulid. Na kolmici (ose y) je množství uvolněné účinné látky v % a na vodorovné základně (ose x) je znázorněn čas v minutách.

Obr. 6 znázorňuje uvolňování účinné látky z tablety, vyrobené podle receptury C2, přičemž jako aktivní látka byl použit piroxicam. Na kolmici (ose y) je množství uvolněné účinné látky v % a na vodorovné základně (ose x) je znázorněn čas v minutách.

Obr. 7 ukazuje fotografie krystalů jemně krystalické směsi obsahující S(+) ibuprofen, získané způsobem podle tohoto vynálezu za použití acetonu (7A), 2-propanolu (7B), ethylmethyleketonu (7C) a kyseliny octové (7D) jako rozpouštědla, racemické směsi ibuprofenu získané způsobem podle vynálezu (7E) a hrubých krystalů S(+) ibuprofenu (7F).

Na obr. 8 jsou fotografie krystalů jemně krystalické směsi obsahující piroxicam, získaného způsobem podle tohoto vynálezu za použití acetonu jako rozpouštědla a krystalů původního, hrubě krystalického piroxicamu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Množství 94,3 g acetonu se zahřeje na 50 °C za použití vodní lázně. Po dosažení této teploty se přidá 120 g hrubě krystalického S(+)-ibuprofenu a směs se krátce míchá stále při teplotě přibližně 50 °C. Do vhodné nádoby se vlije 480 g studené vody o teplotě místnosti (kolem 20 °C), přidá se 36 g mikrokystalické celulózy a směs se promíchá magnetickým míchadlem. Nádoba s vodou a mikrokystalickou celulózou se vloží do ledové lázně.

Rozpuštěný S(+)-ibuprofen v acetonu se za pokračujícího míchání rychlostí vyšší než 800 otáček za minutu nalitím přidá do vody s mikrokystalickou celulózou. Po vyloučení pevného produktu se tento následně oddělí vhodným filtrem a promyje studenou vodou. Konečný produkt se vysuší v lyofilizátoru.

Příklad 2

Množství 7,9 g acetonu se zahřeje na 50 °C za použití vodní lázně. Po dosažení této teploty se přidá 10 g hrubě krystalického S(+)-ibuprofenu a směs se krátce míchá stále při teplotě přibližně 50 °C. Do vhodné nádoby se vlije 40 g studené vody o teplotě 20 °C, přidá se 0,055 g polyvinylpyrrolidonu (kollidonu 30) a směs se promíchá prostřednictvím magnetického míchadla. Nádoba s vodou a polyvinylpyrrolidonem se vloží do ledové lázně.

Rozpuštěný S(+)-ibuprofen v acetonu se za pokračujícího míchání rychlostí vyšší než 800 otáček za minutu nalitím přidá do vody s polyvinylpyrrolidonem. Po vyloučení pevného produktu se tento následně oddělí vhodným filtrem a promyje studenou vodou. Konečný produkt se vysuší v lyofilizátoru.

Příklad 3

Množství 7,9 g acetonu se zahřeje na 50 °C za použití vodní lázně. Po dosažení této teploty se přidá 10 g hrubě krystalického S(+)-ibuprofenu a směs se krátce míchá stále při teplotě přibližně 50 °C. Do vhodné nádoby se vlije 40 g studené vody o teplotě 20 °C, přidá se 0,14 g laurylsíranu sodného a směs se promíchá magnetickým míchadlem. Nádoba s vodou a laurylsíranem sodným se vloží do ledové lázně.

Rozpuštěný S(+)-ibuprofen v acetonu se za pokračujícího míchání rychlostí vyšší než 800 otáček za minutu nalitím přidá do vody s laurylsíranem sodným. Po vyloučení pevného produktu se tento následně oddělí vhodným filtrem a promyje studenou vodou. Konečný produkt se vysuší v lyofilizátoru.

Příklad 4

Množství 7,9 g acetonu se zahřeje na 50 °C za použití vodní lázně. Po dosažení této teploty se přidá 10 g hrubě krystalického S(+)-ibuprofenu a směs se krátce míchá stále při teplotě přibližně 50 °C. Do vhodné nádoby se vlije 40 g studené vody o teplotě 20 °C, přidá se 1 g oxidu křemičitého (aerosil) a směs se promíchá magnetickým míchadlem. Nádoba s vodou a aerosilem se vloží do ledové lázně.

Rozpuštěný S(+)-ibuprofen v acetonu se za pokračujícího míchání rychlostí vyšší než 800 otáček za minutu nalitím přidá do vody s aerosilem. Po vyloučení pevného produktu se tento

následně oddělí vhodným filtrem a promyje studenou vodou. Konečný produkt se vysuší v lyofilizátoru.

Příklady receptur k přípravě pevného farmaceutického prostředku pro plnění do tobolky z tvrdé želatiny, který obsahuje jako účinnou látku jemně krystalickou směs obsahující S(+)-ibuprofen vyrobenou podle výše uvedených příkladů.

Smíchány byly následující látky:

Receptura A:

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
Jemně krystalická směs obsahující	
S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 1	78,0
Mikrokrystalická celulóza	20,2
Koloidní oxid křemičitý	0,3
Stearan hořečnatý	1,45
Laurylsíran sodný	0,05

Receptura B:

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
Jemně krystalická směs obsahující	
S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 1	78,0
Mikrokrystalická celulóza	17,7
Koloidní oxid křemičitý	0,3
Sodná sůl karboxymethylškrobu	4,0

Receptura C1:

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
Jemně krystalická směs obsahující	
S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 1	78,0
Mikrokrystalická celulóza	17,7
Koloidní oxid křemičitý	0,3
Sodná sůl kroskarmelozy	4,0

Receptura C2:

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
Jemně krystalická směs obsahující	
S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 1	69,44
Mikrokrystalická celulóza	26,70
Koloidní oxid křemičitý	0,30
Sodná sůl kroskarmelozy	3,56

Receptura D:

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
Jemně krystalická směs obsahující	
S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 2	60,1
Mikrokrystalická celulóza	38,1
Koloidní oxid křemičitý	0,3
Stearan hořečnatý	1,45
Laurylsíran sodný	0,05

Receptura E:

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
Jemně krystalická směs obsahující	
S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 3	60,3
Mikrokrystalická celulóza	37,9
Koloidní oxid křemičitý	0,3
Stearan hořečnatý	1,45
Lauryl síran sodný	0,05

Receptura F:

<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
Jemně krystalická směs obsahující	
S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 4	65,8
Mikrokrystalická celulóza	32,4
Koloidní oxid křemičitý	0,3
Stearan hořečnatý	1,45
Lauryl síran sodný	0,05

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu se připravují přímým smísením složek v práškové formě a vykazují vynikající tokové vlastnosti.

Léková forma: tobolky

Pro každou tobolku bylo použito plnění 500 mg farmaceutického prostředku o výše zmíněném složení, což ve všech případech A až C1 a D až F odpovídalo obsahu 300 mg S(+)-ibuprofenu. Složení plnicí směsi v případě C2 bylo určeno pro tablety s předpokládanou hmotností 570 mg a proto byl obsah S(+)-ibuprofenu v tobolce naplněné 500 mg této směsi nižší, jen 266,8 mg. Tobolky byly plněny za použití běžného laboratorního zařízení.

Uvolnění účinné látky z takto vyrobených tobolek, a pro srovnání i z tablet, bylo testováno metodou dle Evropského lékopisu pro zkoušení pevných lékových forem (kapitola 2.9.3.). Jako médium sloužil fosfátový pufr o pH 7,2. Výsledky jsou znázorněny na obr. 1 až 4.

Průběh uvolňování účinné látky S(+)-ibuprofenu z tvrdé želatinové tobolky s obsahem farmaceutického prostředku o složení podle receptury A, tj. obsahující jemně krystalickou směs obsahující S(+)-ibuprofen a pomocnou látku Avicel[®], ukazuje významně lepší uvolňování účinné složky ve srovnání s výsledky, získanými za použití běžného hrubě krystalického S(+)-ibuprofenu (obr.1), majícího podélnou velikost tyčinkovitých krystalů přibližně 200 mikrometrů (viz foto na obr. 7). Složení plnicí směsi při použití hrubě krystalického S(+)-ibuprofenu rovněž odpovídalo receptuře A, přičemž bylo použito 60 % hmotn. účinné látky a 38,2 % hmotn. mikrokrytalické celulózy (pro zachování poměru obou látek, kdy při izolaci krystalické formy S(+)-ibuprofenu nebyla mikrokrytalická celulóza použita).

Jako pomocné látky pro vytvoření jemně krystalické směsi byly kromě mikrokrytalické celulózy (viz př. 1) testovány také polyvinylpyrrolidon, laurylsíran sodný a oxid křemičitý (viz příklady č. 2, 3 a 4). Nejlepšího uvolňování účinné látky z tobolek, vyrobených podle stejné receptury, bylo dosaženo v případě použití mikrokrytalické celulózy jako pomocné látky (údaje neuvedeny), a proto byla v dalších testech používána již pouze tato pomocná látka.

Uvolňování účinné látky v závislosti na hmotnostním poměru účinné látky a mikrokrytalické celulózy je znázorněno na obr. 2. Použité hmotnostní poměry S(+)-ibuprofenu a Avicelu[®] byly (v gramech): 10:6; 10:3; 10:1,5. Z obrázku je patrné, že disoluční profil není výrazněji ovlivněn ani různým poměrem účinné látky vůči pomocné látce.

Léková forma: tablety

Pro výrobu tablet byla použita jemně krystalická směs s mikrokrytalickou celulózou, připravená podle příkladu 1. Tableta čokovitého tvaru měla průměr 13 mm a výšku 7 mm, její hmotnost byla 500 mg a byla vyrobena přímým stlačením. Disoluční profil je zachycen na obr. 3. Tableta o složení podle receptury C1, obsahující rozvolňovadlo, se velmi rychle rozpadala. Uvolnění aktivní složky bylo ve srovnání s tabletou Seractil[®], jediným prostředkem dosud dostupným na trhu, obsahujícím rovněž S(+)-ibuprofen a rozvolňovadlo, významně rychlejší a rovněž celkově vyšší.

V testech bylo ověřeno, že přítomnost kluzné látky, stearanu hořečnatého, není za použití receptury C obecně, tedy za přítomnosti rozvolňovadla, nezbytná a proto v dalších stanoveních nebyla kluzná látka do farmaceutického prostředku dále přidávána.

Alternativní rozpouštědla pro krystalizaci

V Tabulce 1 je srovnán obsah S(+) ibuprofenu v jemně krystalické směsi vyrobené podle příkladu 1. Ověřeno bylo nahrazení acetonu, používaného v postupu dle příkladu 1, v tabulce uvedenými rozpouštědly.

Tabulka 1

rozpouštědlo	Pomocná látka	S(+)-IBU: obsah teoret. v % hmotn. směsi	S(+)-IBU: obsah naměřený, v % hmotn. směsi
aceton	Avicel [®]	76,91	77,84
2-propanol	Avicel [®]	76,70	77,05
ethylmethyleketon	Avicel [®]	77,02	76,35
kys. octová	Avicel [®]	76,86	77,62

Obsah racemické směsi ibuprofenu činil v jemně krystalické směsi za stejných podmínek, za použití mikrokrytalické celulózy jako pomocné látky a acetonu jako rozpouštědla, 77,90 %

hmotnostních (teoret. obsah 76,86 % hmotnostních). Z těchto výsledků je zřejmé, že při krystalizaci za přítomnosti pomocné látky z kteréhokoliv ze sledovaných rozpouštědel nedochází ke ztrátám oproti předpokládanému, teoretickému obsahu aktivní látky.

Uvolňování účinné látky S(+)-ibuprofenu z tvrdé želatinové tobolky s obsahem farmaceutického prostředku o složení podle receptury C2 je znázorněno na obr. 4. Je srovnáno s uvolňováním analogicky připraveného racemického ibuprofenu, rekrytalizovaného z acetonu, z obdobné tobolky. Použitá jemně krystalická směs obsahující S(+)-ibuprofen byla připravena s pomocnou látkou Avicelm® z rozpouštědel acetonu, 2-propanolu, ethylmethyketonu a kyseliny octové. Tobolky měly hmotnost 500 mg a obsahovaly 266,8 mg účinné látky. Po 30 minutách byla aktivní látka ve formě jemně krystalické směsi ve všech případech uvolňována významně rychleji než racemát ibuprofenu ve stejné formě. Rychlost nástupu uvolňování S(+) ibuprofenu vykazovala následující posloupnost v závislosti na rozpouštědle, použitém k přípravě jemně krystalické směsi: aceton > ethylmethyketon > 2-propanol >> kyselina octová.

V Tabulce 2 jsou srovnány nejčastěji zastoupené velikosti krystalů jemně krystalické směsi obsahující S(+)-ibuprofen, získané za použití různých krystalizačních rozpouštědel, jemně krystalické směsi obsahující racemický ibuprofen a hrubě krystalického S(+) ibuprofenu. Pomocnou látkou v jemně krystalických směsích byl Avicel®.

Tabulka 2

typ látky	rozpouštědlo	délka krystalů (μm)	šířka krystalů (μm)
jemně krystalická směs S(+)- ibuprofenu	aceton	75 35-60	20 25-35
	2-propanol	75 25	15 15
	ethylmethyketon	45-65	15-45
	kys. octová	25	5-15
jemně krystalická racemická směs	aceton	145 20	25 10
hrubě krystalický S(+)- ibuprofen	-	250	65

Z Tabulky 2 je zřejmé, že u jemně krystalické směsi S(+)-ibuprofenu došlo ke značnému zmenšení krystalů a změně jejich tvaru z jehlicovitě protáhlých na zaoblené, což přispívá k lepším tokovým vlastnostem i lisovatelnosti směsi.

Další látky typu NSAID

K obdobné změně velikosti i tvaru krystalů došlo i po aplikaci způsobu podle tohoto vynálezu na další látky ze skupiny NSAID, nimesulidu a piroxicamu (obr. 8 znázorňuje srovnání v případě piroxicamu, nimesulid poskytl podobné výsledky).

V Tabulce 3 je srovnán obsah nimesulidu, respektive piroxicamu, v jemně krystalické směsi vyrobené podle příkladu 1, přičemž piroxicamu byl s pomocnou látkou krystalizován za použití ethylmethyketonu místo acetonu. Při aplikaci způsobu podle tohoto vynálezu na zmíněné látky ze skupiny NSAID nedochází k nadměrným ztrátám při krystalizaci s pomocnou látkou.

Tabulka 3

Aktivní látka	rozpouštědlo	pomocná látka	obsah teoretický, v % hmotn. směsi	obsah naměřený, v % hmotn. směsi
nimesulid	aceton	Avicel [®]	76,89	76,00
piroxicam	ethylmethyketon	Avicel [®]	72,50	67,54

Uvolňování aktivní látky nimesulidu, respektive piroxicamu, byla stanoveno v tabletách, k jejichž výrobě byla použita jemně krystalická směs těchto látek s mikrokrytalickou celulózu podle předkládaného vynálezu. Použitým rozpouštědlem byl v případě nimesulidu aceton, v případě piroxicamu ethylmethyketon. Tablety obsahovaly nejvyšší terapeuticky přípustné množství účinné látky a byly vyrobeny přímým stlačením. Tableta nimesulidu měla celkovou hmotnost 188 mg (obsah 100 mg nimesulidu), průměr 7 mm a výšku 4 mm. Tableta piroxicamu měla celkovou hmotnost 33 mg (obsah 19 mg piroxicamu), průměr 5 mm a výšku 1,5 mm. Disoluční profil tablet o složení podle receptury C2, obsahující rozvolňovadlo, je zachycen na obr. 5 a 6. Obě látky prokázaly velmi rychlé uvolňování z tabletové formy.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby jemně krystalické směsi obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo, vyznačený tím, že se hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv za zvýšené teploty rozpustí v rozpouštědle, poté se roztok za rychlého zchlazení distribuuje do chladicí kapaliny obsahující pomocnou látku a umístěné v ledové lázni, načež se produkt přefiltruje a vysuší.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačený tím, že jako hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv se použije S(+)-ibuprofen.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačený tím, že jako chladicí kapalina se použije voda.
4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačený tím, že pomocná látka se zvolí ze skupiny, zahrnující mikrokrytalickou celulózu, oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon.
5. Způsob podle nároku 4, vyznačený tím, že jako pomocná látka se použije mikrokrytalická celulóza.
6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, vyznačený tím, že rozpouštědlo se zvolí ze skupiny, zahrnující ketonové sloučeniny, nižší alkoholy, karboxylové kyseliny.
7. Způsob podle nároku 6, vyznačený tím, že zahrnuje aceton, ethylmethyleketon, 2-propanol a kyselinu octovou.
8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, vyznačený tím, že hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv se rozpustí v rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 35 °C do teploty varu rozpouštědla.
9. Způsob podle nároku 8, vyznačený tím, že hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv se rozpustí v rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 48 do 55 °C.

10. Jemně krystalická směs obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo a pomocnou látku, připravitelná způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9.
11. Jemně krystalická směs podle nároku 10, vyznačená tím, že obsahuje 20 až 99,5 % hmotn. nesteroidního protizánětlivého léčiva a 0,5 až 80 % hmotn. pomocné látky.
12. Jemně krystalická směs podle nároků 10 až 11, vyznačená tím, že obsahuje 76,9 až 99,5 % hmotn. nesteroidního protizánětlivého léčiva a 0,5 až 23,1 % hmotn. pomocné látky.
13. Jemně krystalická směs podle nároků 10 až 12, vyznačená tím, že nesteroidním protizánětlivým léčivem je S(+)-ibuprofen.
14. Jemně krystalická směs podle nároků 10 až 13, vyznačená tím, že pomocná látka je vybrána ze skupiny zahrnující mikrokrytalickou celulózu, oxid křemičitý nebo polyvinylpyrrolidon.
15. Jemně krystalická směs podle nároku 14, vyznačená tím, že pomocnou látkou je mikrokrytalická celulóza.
16. Pevný farmaceutický prostředek, vyznačený tím, že obsahuje 60 až 78 % hmotn. jemně krystalické směsi podle kteréhokoliv z nároků 10 až 15, 17 až 40 % hmotn. mikrokrytalické celulózy, koloidní oxid křemičitý v množství do 0,3 % hmotn., rozvolňovadlo v množství do 4 % hmotn., a popřípadě povrchově aktivní látku v množství do 0,1 % hmotn.
17. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 16, vyznačený tím, že nesteroidním protizánětlivým léčivem obsaženým v jemně krystalické směsi, která je složkou pevného farmaceutického prostředku, je S(+)-ibuprofen.
18. Pevný farmaceutický prostředek podle nároků 16 nebo 17, vyznačený tím, že pomocná látka obsažená v jemně krystalické směsi, která je složkou pevného farmaceutického prostředku, je vybrána ze skupiny zahrnující mikrokrytalickou celulózu, koloidní oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon.

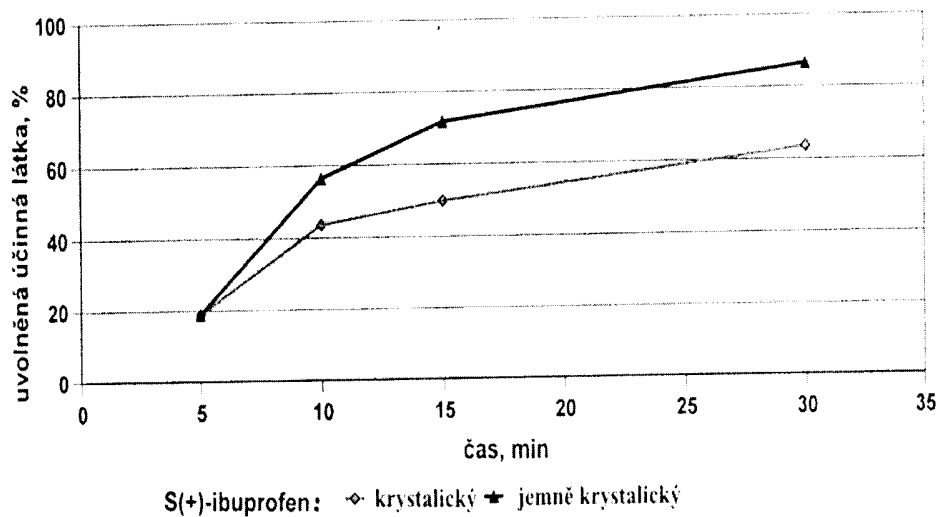
19. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 18, vyznačený tím, že pomocnou látkou je mikrokrytalická celulóza.
20. Pevný farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 16 až 19, vyznačený tím, že rozvolňovadlo je vybráno ze skupiny zahrnující sodnou sůl karboxymethylškrobu a sodnou sůl kroskarmelozy.
21. Pevný farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 16 až 20, vyznačený tím, že je ve formě tablet.
22. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 21, vyznačený tím, že je ve formě potahovaných tablet nebo tablet pokrytých filmem.
23. Pevný farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 16 až 20, vyznačený tím, že je plněn do želatinových tobolek.
24. Pevný farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 16 až 20, vyznačený tím, že obsahuje povrchově aktivní látku v množství do 0,1 % hmotn.
25. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 24, vyznačený tím, že povrchově aktivní látkou je laurylsíran sodný.
26. Pevný farmaceutický prostředek podle nároků 24 nebo 25, vyznačený tím, že je ve formě tablet.
27. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 26, vyznačený tím, že je ve formě potahovaných tablet nebo tablet pokrytých filmem.
28. Pevný farmaceutický prostředek podle nároků 24 nebo 25, vyznačený tím, že je plněn do želatinových tobolek

30.08.05

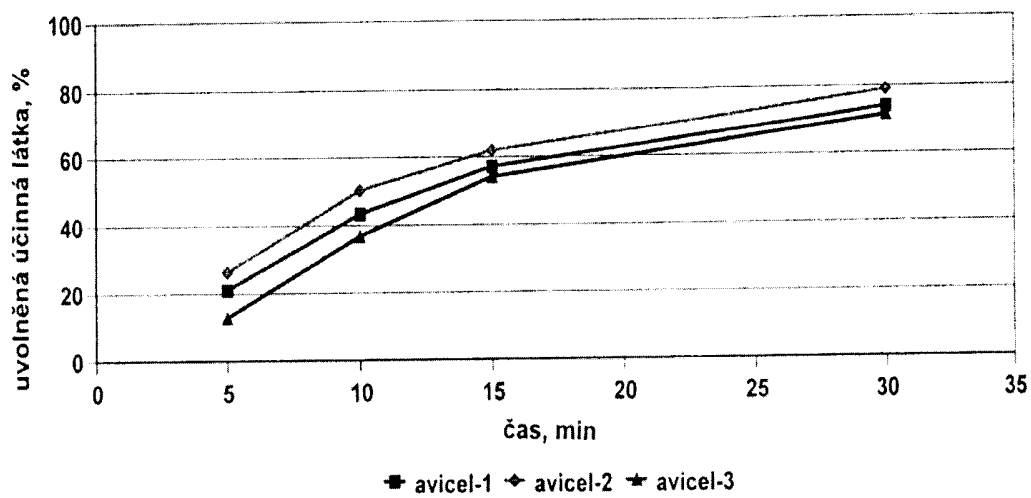
1/10

2005-546

Obr. 1



Obr. 2

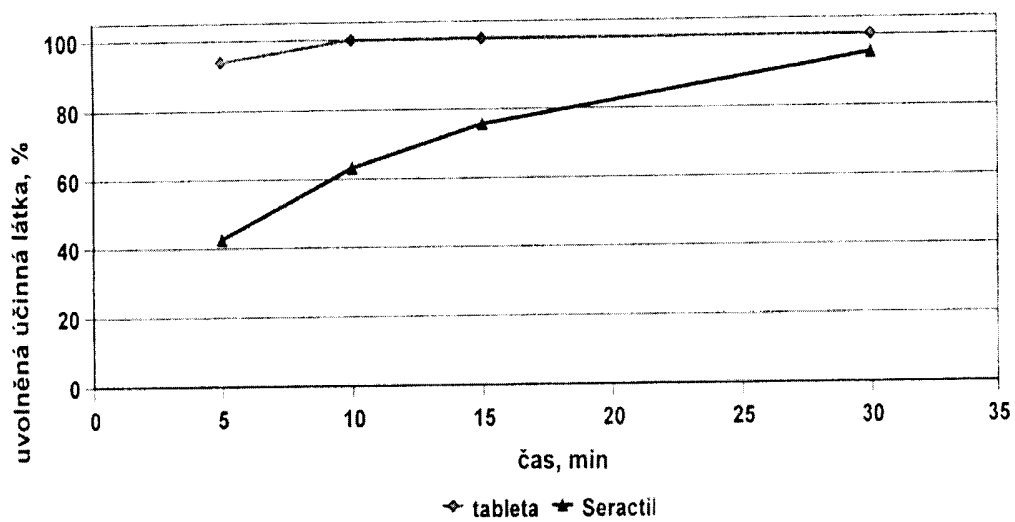


30.08.05

4/10

2005-546

Obr. 3

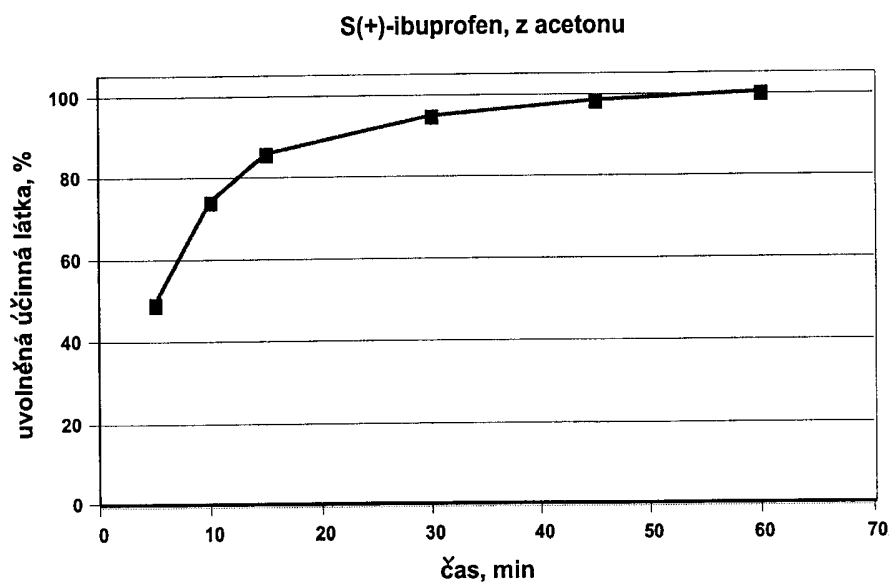


30.08.05

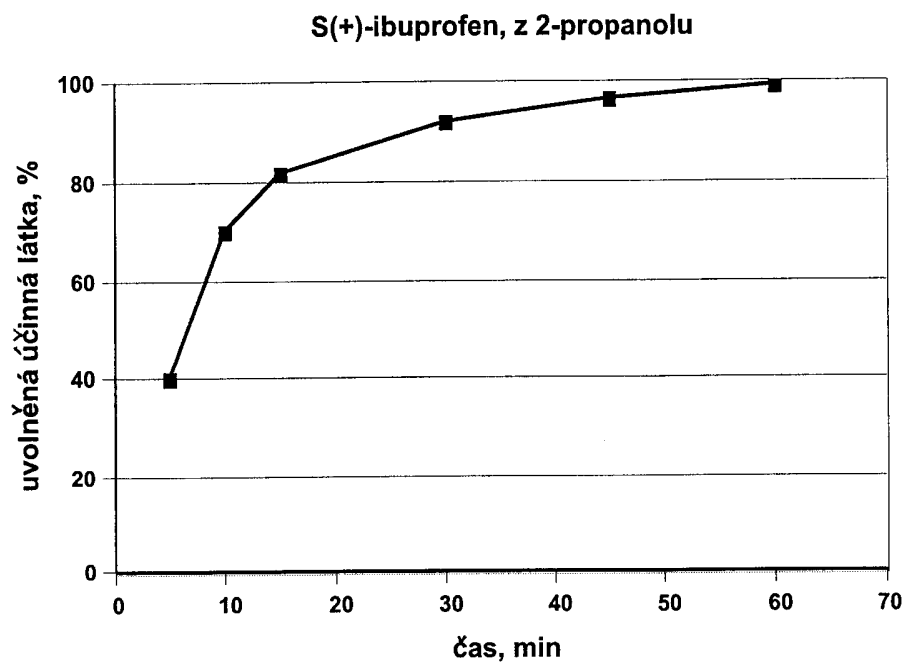
3/10

2005-546

Obr. 4A



Obr. 4B

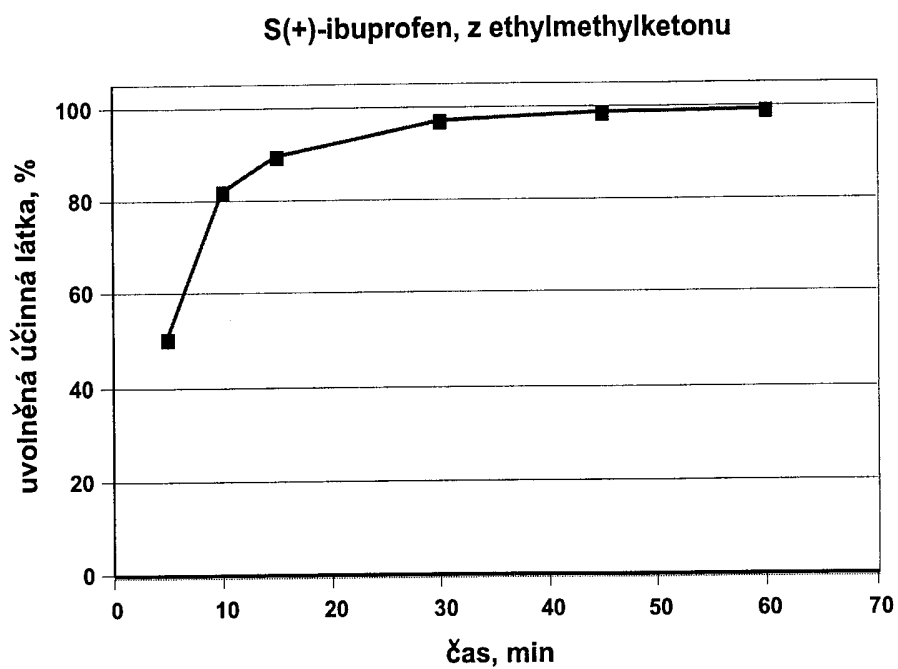


4/10

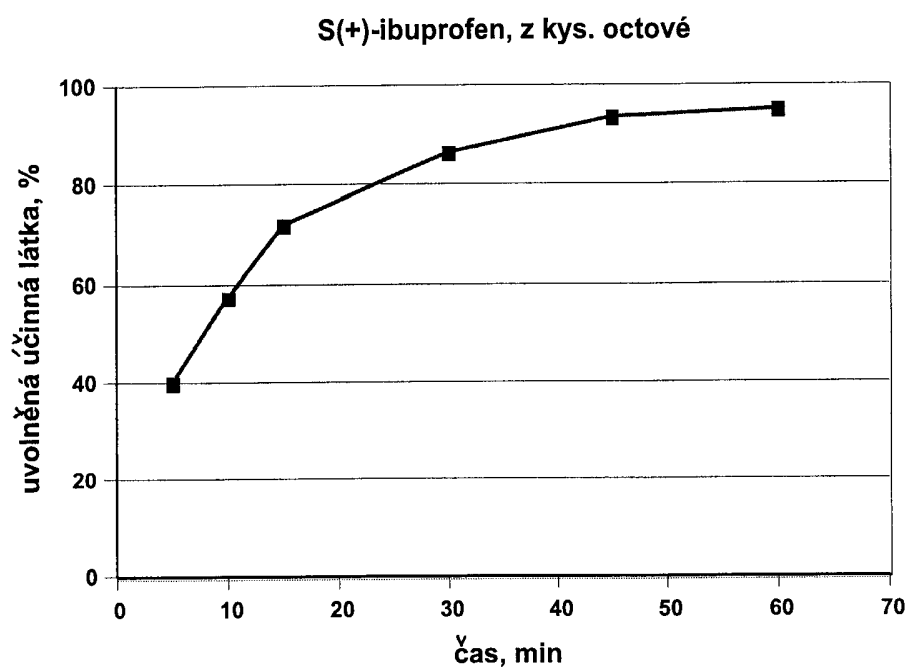
30.08.05

2005-546

Obr. 4C



Obr. 4D

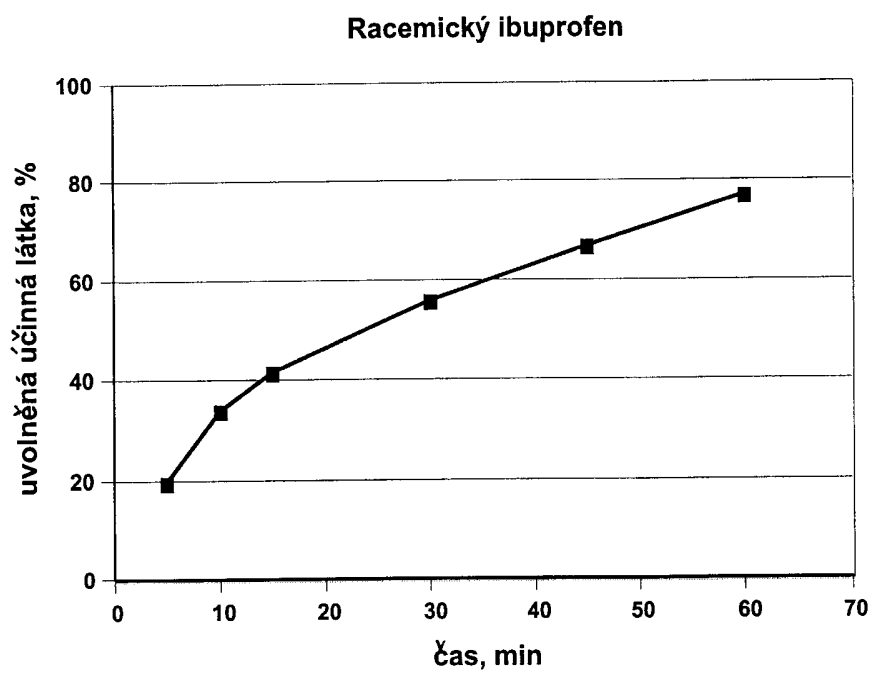


5/10

30.08.05

2005-546

Obr. 4E

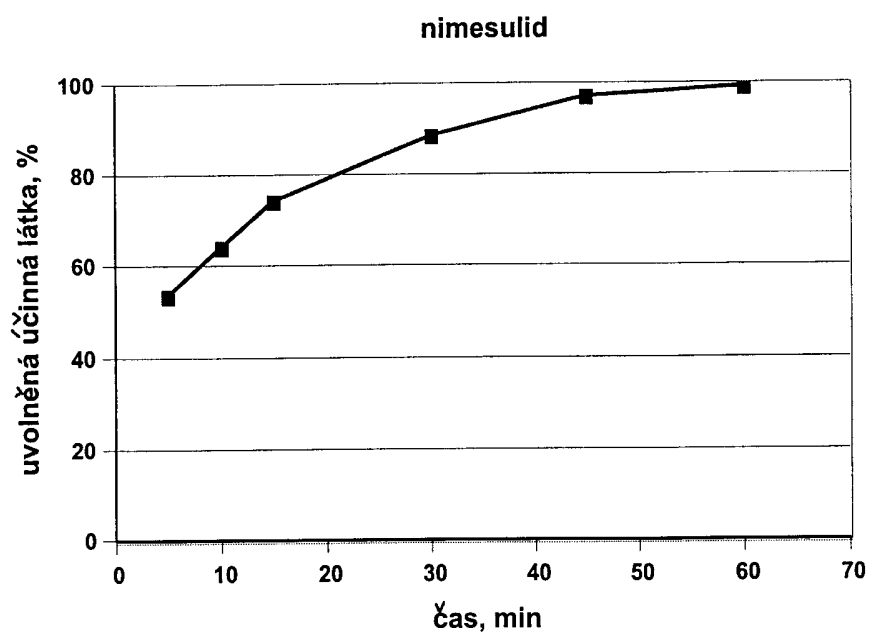


6/10

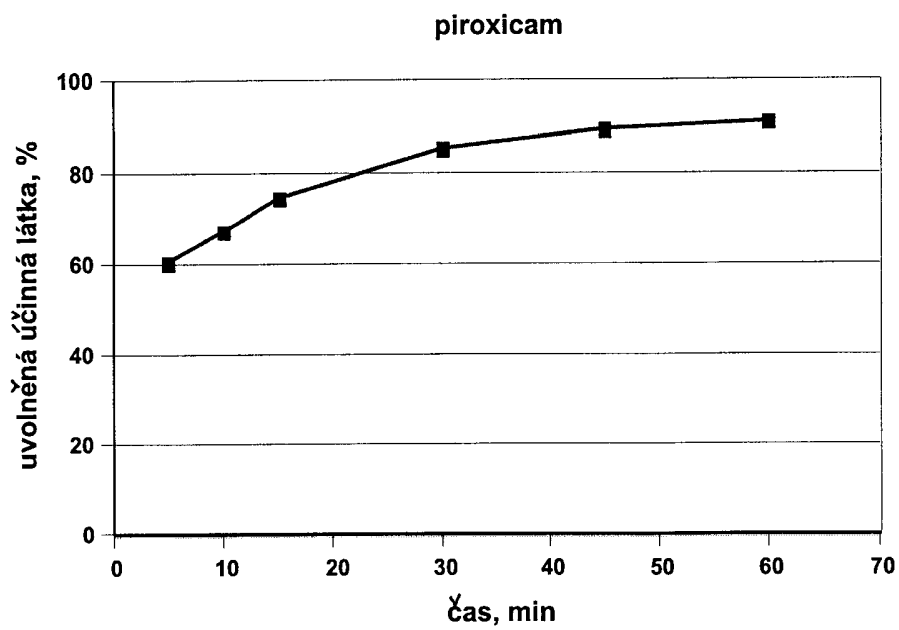
30.08.05

2005-546

Obr. 5



Obr. 6



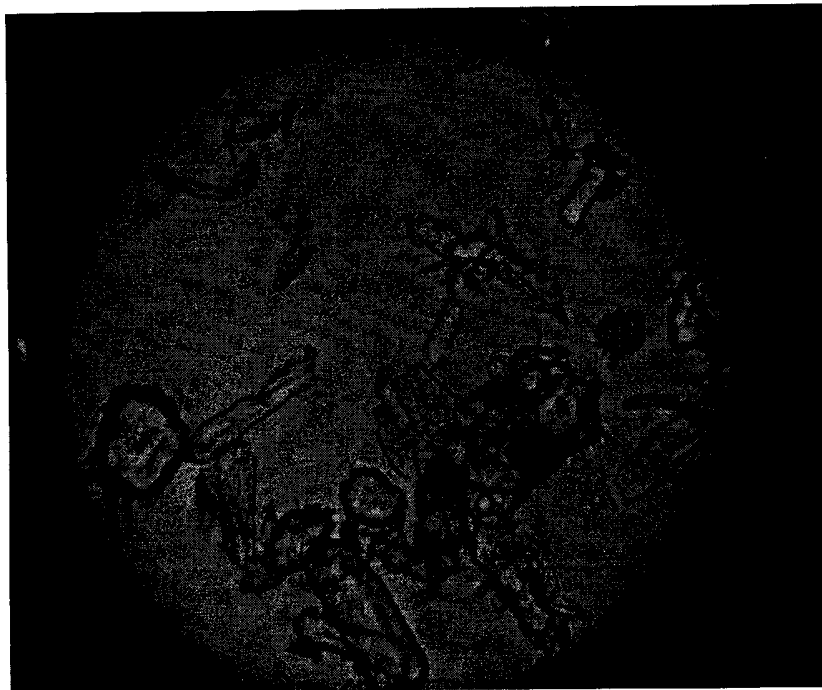
7/10

30.08.05

Log-546

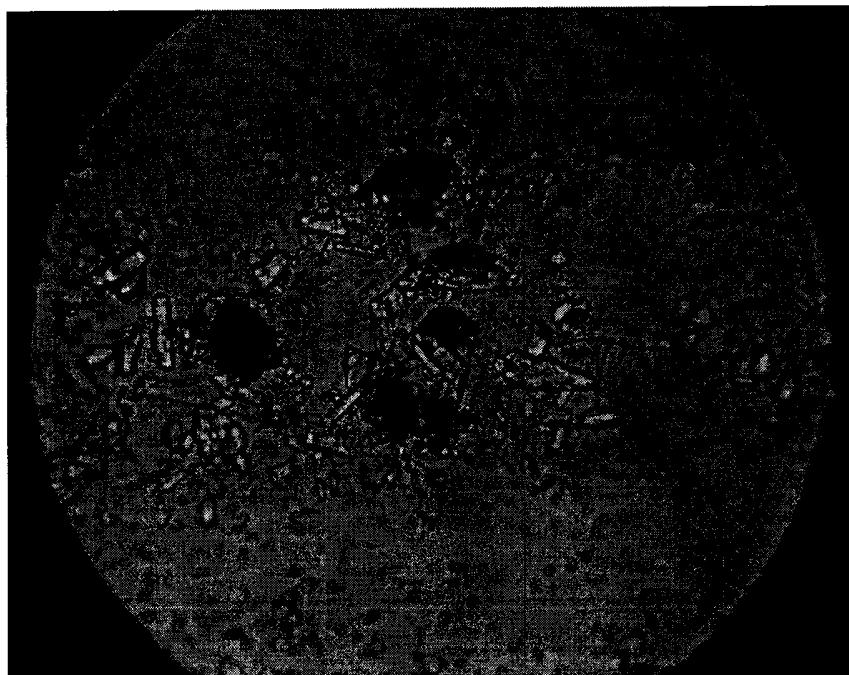
Obr. 7A

S(+)-ibuprofen z acetonu



Obr. 7B

S(+)-ibuprofen z 2-propanolu



30.08.05

8/10

2005-546

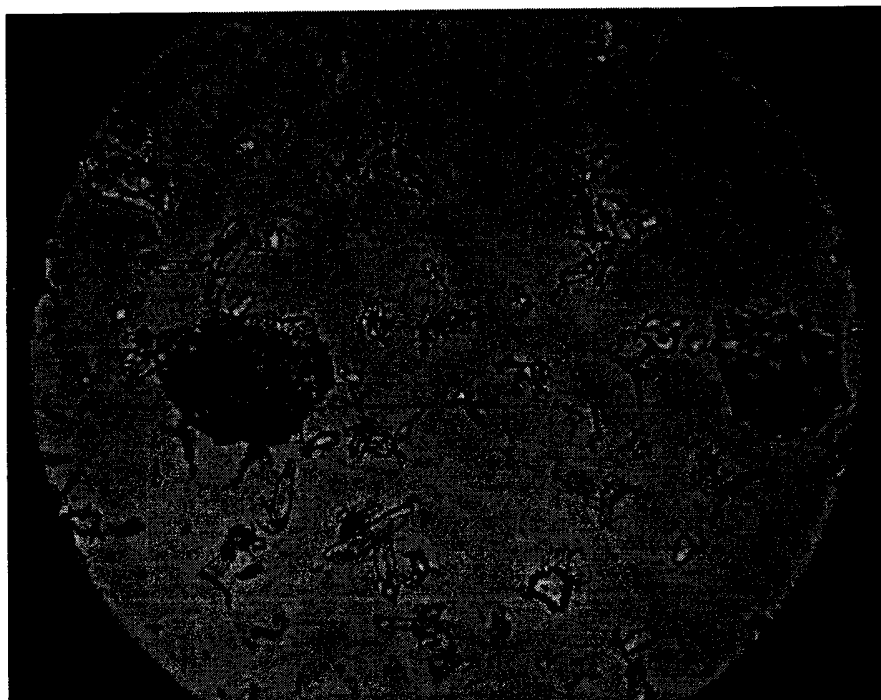
Obr. 7C

S(+)-ibuprofen z ethylmethylketonu



Obr. 7D

S(+)-ibuprofen z kyseliny octové



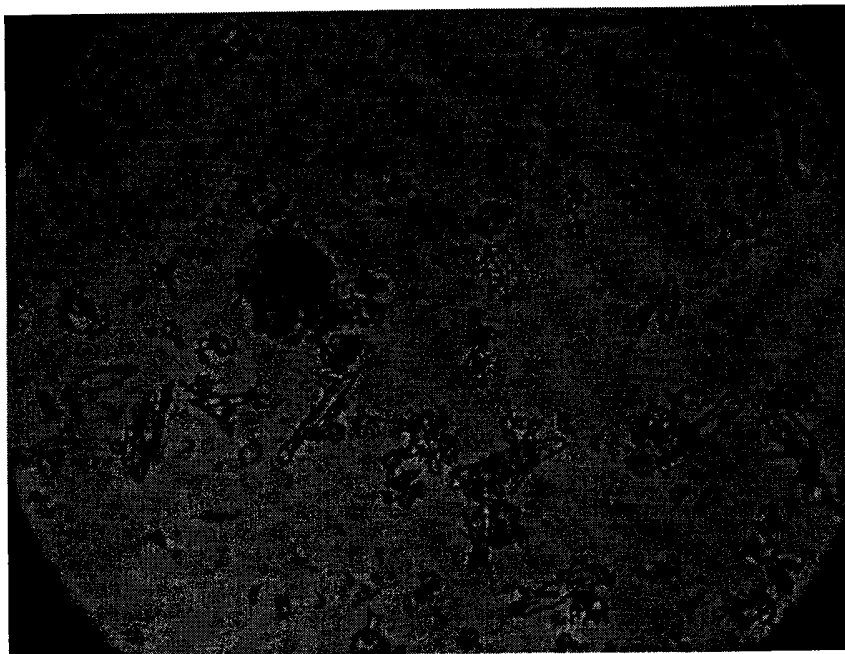
9/10

30.08.05

2005-546

Obr. 7E

Racemický ibuprofen



Obr. 7F

Hrubě krystalický S(+)-ibuprofen



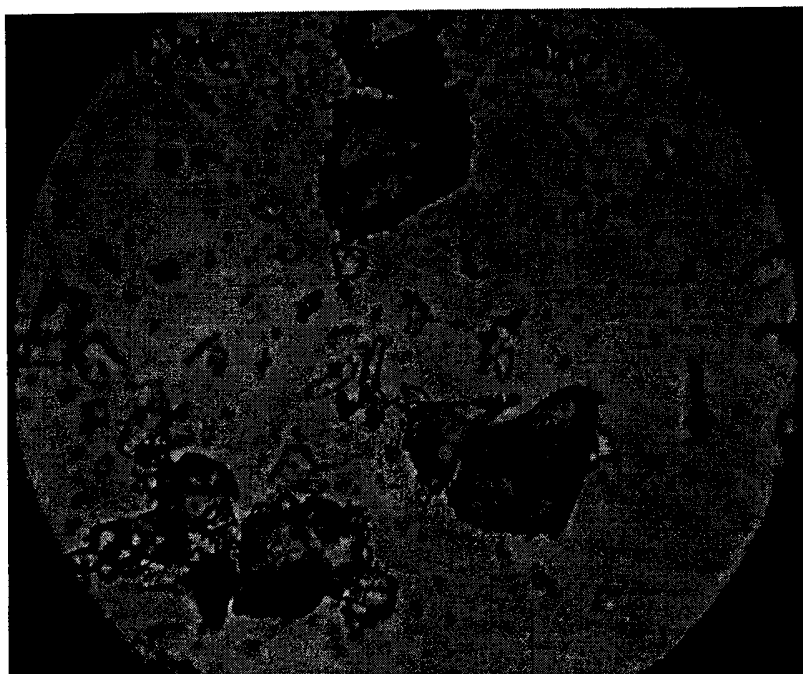
30.08.05

10/10

1005-546

Obr. 8

Piroxicam hrubě krystalický



Piroxicam z ethylmethylketonu

