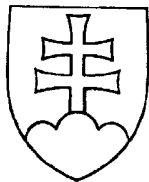


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 433

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/19

A61K 9/14

A61K 9/16

- (21) Číslo prihlášky: **964-96**
(22) Dátum podania prihlášky: **26. 1. 1995**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 2. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **A 158/94**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 1. 1994**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **AT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 1997**
Vestník ÚPV SR č.: **01/1997**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **31. 12. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/AT95/00014**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO95/20382**

(73) Majiteľ: **Gebro Pharma GmbH, Fieberbrunn, AT;**

(72) Pôvodca: **Möller Torsten, Altenmarkt-Alz, DE;**
Hantich Gerhard, Kitzbühel, AT;
Hesse Ernst, Fieberbrunn, AT;

(74) Zástupca: **Bachratá Magdaléna, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy častíc S(+)-ibuprofenu**

(57) Anotácia:

Spôsob prípravy častíc S(+)-ibuprofenu so zlepšenými tokovými vlastnosťami predpokladá, že sa hrubokryštalický S(+)-ibuprofén roztaví a potom sa v roztavenom stave jemne rozptýli v nerozpúšťajúcom prostriedku, výhodne v studenej vode, a prudko sa schladí. Toto prudké schladenie vedie k jemnokryštalickej primárnej štruktúre, ktorá aglomeruje do sekundárnej štruktúry. V tejto forme aglomerátov vzniká produkt, ktorý sa odfiltruje a vysuší. Takéto častice sú vhodné na priame lisovanie do tabliet, prípadne s pridaním tabletovacích prísad, aj na prípravu tabliet s oneskoreným uvoľňovaním účinnej látky.

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy častíc S(+)-ibuprofenu so zlepšenými tokovými vlastnosťami, najmä na plnenie do kapsúl alebo na lisovanie do tabliet.

Doterajší stav techniky

Je známe, že veľkosť častíc a tvar kryštálov sú rozhodujúcimi parametrami pre farmaceuticko-technologické vlastnosti racemického, resp. opticky čistého ibuprofenu. Taktiež je známe, že rôznymi reakčnými cestami získaný ibuprofén má ihličkovité kryštály, ktoré majú veľmi zlé tokové, resp. sypané vlastnosti. Z týchto dôvodov dochádza k ťažkostiam pri galenickom spracovaní, napr. pri lisovaní do tabliet alebo pri príprave kapsúl. Uskutočnili sa pokusy prekonať tieto ťažkosti tým, že sa racemický ibuprofén spracuje rekryštalizáciou (EP-A 120 587, WO 90/03782, WO 92/08686), alebo sa spracuje procesom tavenia (EP-A 362 728). Prvý spôsob spracovania vyžaduje použitie organických rozpúšťadiel, čo je z ekologických dôvodov často problematické. Túto nevýhodu síce druhý uvedený spôsob spracovania nemá, ale tento spôsob postupu vyžaduje značné náklady na prístrojové vybavenie, pretože racemát sa roztaví a potom sa na kontaktnej ploche ochladí. Vytvorí sa šupinkovité útvary, ktoré sa musia za špeciálnych podmienok mletia zmenšiť. Týmto podmienené náklady na prístrojové vybavenie sú príliš vysoké na to, aby sa dalo pracovať hospodárne.

K tomu pristupuje skutočnosť, že S(+)-ibuprofén, ktorého farmaceutická účinnosť ďaleko prevyšuje účinnosť racemátu, má v porovnaní s racemátom (75 - 78 °C) nielen oveľa nižšiu teplotu topenia (50 - 54 °C), ale aj celkom iné fyzikálne vlastnosti, napr. iné správanie pri rozpúšťaní v bežných rozpúšťadlách, takže uskutočnenie uvedeného spôsobu pre S(+)-ibuprofén aj z týchto dôvodov nie je možné.

Z EP 0299668 je známe tavenie S(+)-ibuprofenu a polyetylén glykolu alebo repkového oleja na vytvorenie homogénnej tavennej suspenzie alebo hmoty. Táto zmes alebo hmota sa potom ochladí na vytvorenie tuhého tesniaceho materiálu.

Z US 4,086,346 je známa príprava v podstate sférických granúl fenacetínu striekaním kvapalného fenacetínu, ktorý bol roztavený bez rozkladu, s použitím teplôt od 150 °C do 300 °C.

Podstata vynálezu

Vynález si kladie za úlohu vytvoriť spôsob prípravy častíc S(+)-ibuprofenu so zlepšenými tokovými vlastnosťami, najmä kvôli plneniu do kapsúl alebo na lisovanie do tabliet, ktorý pracuje hospodárne, a preto je ekonomicky uskutočniteľný vo veľkom a bez podstatného použitia organických rozpúšťadiel, a tým bez znečisťovania životného prostredia, vyžaduje nízke náklady na prístrojové vybavenie a umožňuje kontinuálny spôsob.

Vynález rieši túto úlohu tým, že hrubokryštalický S(+)-ibuprofén sa roztaví a potom sa v roztavenom stave jemne rozptýli v nerozpúšťajúcom prostriedku, výhodne v studenej vode, a na dosiahnutie jemnokryštalickej primárnej štruktúry sa prudko schladí, potom sa v aglomerátoch ako sekundárnej štruktúre vznikajúci produkt odfiltruje a vysuší. Náhlý pokles teploty, ku ktorému dôjde účinkom nerozpúšťajúceho prostriedku na roztavený S(+)-ibuprofén, spôsobí

sobí stuhnutie roztavenej účinnej látky a jej vykryštalizovanie v tvare častíc, ktorý sa prekvapujúco silne podobá forme granulátu. Predovšetkým je pritom prekvapujúce, že vzniká primárna štruktúra vo forme nepravidelne tvarovaných kryštálov, ktorých pomer dĺžky k šírke neprekračuje asi 1 : 2. Tieto kryštality aglomerujú na sekundárnu štruktúru vo forme častíc, vo všeobecnosti s priemerom pod 1 mm, ktoré sú v podstate sféroidné, a preto dobre syateľné. Takéto čiastočky možno bežnými pomocnými prostriedkami priamo lisovať do tabliet, resp. sa môže uskutočniť presné dávkovanie na prípravu tabliet, kapsúl alebo iných galenických foriem. Rozdrobenie získaných častíc nie je spravidla potrebné, len tam, kde ide o v podstate homogénnu veľkosť častíc, môže byť prípadne potrebné triedenie, napr. preosiatím.

Spôsob podľa tohto vynálezu sa môže uskutočniť bez organických rozpúšťadiel, čím sa zabráni akýmkoľvek ekologickým problémom. Poskytuje vysoký výťažok, ktorý môže byť nad 99 % a v porovnaní so spôsobmi, ktoré pracujú s použitím organických rozpúšťadiel, je výkonnejší. Prístrojová a časová náročnosť je v porovnaní so všetkými uvedenými spôsobmi podstatne nižšia. Ďalej existuje možnosť meniteľnými parametrami procesu ovplyvniť veľkosť častíc produktu, k čomu sa neskôr ešte podrobnejšie vrátime. Spôsob podľa tohto vynálezu sa dá uskutočniť ako po dávkach, tak aj kontinuálne a môže sa uskutočniť ihneď po bežnej príprave opticky čistého S(+)-ibuprofenu z racemátu, resp. po bežnom kroku konečného čistenia pomocou kryštalizácie z hexánu. Komerčný S(+)-ibuprofén má spravidla minimálny obsah asi 98 %, zanedbateľné podiely R(-)-ibuprofenu však pri spôsobe podľa tohto vynálezu nepôsobí rušivo. Výhody spôsobu podľa tohto vynálezu a podľa neho pripraveného produktu sa ukážu tým výraznejšie, čím čistejšia je východisková látka.

Ďalej je pri spôsobe podľa tohto vynálezu výhodné, že získaný produkt umožňuje znížiť množstvá prísad na galenické spracovanie, čo má za následok väčšiu variabilitu v galenických možnostiach.

Dôvod, prečo sa pri spôsobe podľa tohto vynálezu získajú granulátu podobné častice, pri ktorých pomer dĺžky k šírke z kryštálov sa skladajúcich častíc sa podstatne neodchyľuje od 1 : 1, nie je zatiaľ preskúmaný. Dá sa predpokladať, že na nerozpúšťajúci prostriedok vyvinuté silné namáhanie v strihu je podstatným faktorom, pretože miera strihu určuje rozhodujúcim spôsobom veľkosť častíc a tým rýchlosť rozpúšťania vznikajúceho aglomerátu S(+)-ibuprofenu, takže prostredníctvom miery strihu je možné nastavenie vždy na potrebné parametre, ako aj pohyb nerozpúšťajúceho prostriedku kvôli rýchlemu rozptýleniu pridaného roztaveného S(+)-ibuprofenu. Preto sa pri spôsobe podľa tohto vynálezu výhodne postupuje tak, že roztavený S(+)-ibuprofén sa do nerozpúšťajúceho prostriedku pridáva za silného miešania. Ako bolo uvedené, použitie silného miešania, ako aj miera strihu určujú rozhodujúcim spôsobom veľkosť častíc vznikajúceho S(+)-ibuprofenu. Na proces miešania je výhodné použiť vysokootáčkové nástroje (napr. použitie zariadenia Ultra-Turrax alebo turbomiešadla), pretože sa týmto spôsobom dajú dosiahnuť veľmi malé veľkosti častíc aglomerátu a môže sa vynechať následné mechanické rozdrobovanie získaného produktu. Teplota tavenia je v rámci spôsobu podľa tohto vynálezu do 62 °C. Pri tejto teplote je S(+)-ibuprofén ako takzvaný „Bulk Ware“ úplne roztavený.

Konečné sušenie vykryštalizovaného produktu sa uskutočňuje pri maximálne 40 °C, aby sa zabránilo opätovnému roztaveniu S(+)-ibuprofenu. Sušenie sa účelne uskutočňuje v etážovej sušiarňi alebo pod vakuom. Vákuové su-

šenie je zvlášť výhodné, pretože pri ňom sa ľahšie zabráni opätovnému roztaveniu.

Pri vyhodnocovaní uskutočnených pokusov sa ukázalo, že použité množstvo nerozpúšťajúceho prostriedku v hmotnostných percentách je účelne 3- až 7-násobným množstvom v hmotnostných percentách použitého S(+)-ibuprofenu, výhodne 5-násobným množstvom. Podstatné zvýšenie podielu vody nad túto výhodnú hodnotu nezlepšuje vlastnosti produktu. Toto malé množstvo studeného nerozpúšťajúceho prostriedku, ktorý sa má použiť, umožňuje väčšie vsádzky než pri spôsoboch s použitím organických rozpúšťadiel. Použitie studenej vody ako nerozpúšťajúceho prostriedku je najúčelnejšie, ale na proces prudkého schladenia možno použiť aj iné známe nerozpúšťajúce prostriedky, napr. zmesi vody s podielom niekoľkých percent organickej kvapaliny, ako je metanol, etanol, atď., pričom vedenie procesu, najmä teplota použitého nerozpúšťajúceho prostriedku a/alebo množstvo použitej účinnej látky sa majú zvoliť tak, aby nedošlo k žiadnemu podstatnému rozpusteniu účinnej látky, tzn. aby pri podmienkach procesu zostala zachovaná nerozpúšťavosť zmesi prostriedku na prudké schladenie pre ibuprofén, resp. aby nebola podstatne ovplyvnená. Výraz „nerozpúšťajúci prostriedok“ má znamenať, že rozpustenie zanedbateľných podielov účinnej látky je prípustné.

Použitím rôznych prísad, napr. prísad na uľahčenie rozpadavosti alebo spojív, sa dajú ovplyvniť galenické parametre procesu. V priebehu výskumu sa prekvapujúco ukázalo, že pri použití S(+)-ibuprofenu, pripraveného spôsobom podľa tohto vynálezu, bolo nielen bez problémov možné priame lisovanie na tablety, rýchlo uvoľňujúce účinnú látku, teda bez nákladných granulačných krokov, ale aj príprava orálnych aplikačných foriem s predĺženým uvoľňovaním účinnej látky, napr. tabliet s predĺženým účinkom. Dá sa predpokladať, že jemnokryštalická forma získaných kryštalitov pri aglomerovaní na sféroidné častice sekundárnej štruktúry má za následok tesnejšie usporiadanie týchto častíc, takže rozpustnosť častíc účinnej látky sa zníži v dôsledku zmenšenia voľného povrchu. Tým vzniká výhoda, že nie je potrebná žiadna zvláštna matrica, aby sa dosiahol predĺžený účinok galenických produktov. Aj týmto sa zvyšuje rozsah galenických možností.

K tavenine S(+)-ibuprofenu sa prípadne môžu pridať prísady na uľahčenie rozpadavosti, napr. priečne zosieťovaná karboxymetylcelulóza, priečne zosieťovaný polyvinylpyrolidón alebo mikrokryštalická celulóza, aby sa dosiahlo rýchlejšie rozpustenie kvôli rýchlejšiemu uvoľneniu účinnej látky. Taktiež možno použiť bežné spojivá, napr. deriváty celulózy, najmä hydroxypropylmetylcelulózu.

Ďalej je opísaný spôsob podľa tohto vynálezu pomocou niekoľkých príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

100,0 g hrubokryštalického S(+)-ibuprofenu sa zahreje v nádobe z ušľachtilej ocele na výhrevnej platni. Pri teplote produktu 60 °C je účinná látka úplne roztavená.

500,0 g studenej vody (teplota miestnosti asi 20 °C) sa dá do vhodnej nádoby (kadička) a mieša sa magnetickým miešadlom.

Tavenina S(+)-ibuprofenu sa pridá naraz (jedným vyliatím) za pokračovania miešania k vode. Po krátkom čase sa vytvorí tuhý produkt vo forme granulátu, ktorý sa potom pomocou vhodného filtra oddelí od vodnej fázy. Konečný produkt sa suší 2 hodiny pri 40 °C pod vákuom a potom sa

preoseje 1,25 mm Frewittovým sitom. (Konečná teplota vody po prebehnutom stuhnutí taveniny bola 27 °C.)

Príklad 2

100,0 g hrubokryštalického S(+)-ibuprofenu sa nechá vykryštalizovať v 500,0 g studenej vody podľa príkladu 1. Namiesto turbomiešadla sa použije miešačka Ultra-Turrax. Vzniknutý produkt sa 2 hodiny suší pri 40 °C za vákuu. Konečné rozdrobenie, resp. preosiatie podľa príkladu 1 nie je potrebné, pretože priemer častíc je menší ako 1,25 mm (Konečná teplota vody: 27 °C.)

Príklad 3

120,0 g hrubokryštalického S(+)-ibuprofenu sa podľa príkladu 1 a 2 roztaví a v tavenine sa disperguje 13,0 g kalciumkarboxymetylcelulózy za magnetického miešania. Disperzia sa potom jedným vyliatím pridá k 800 g studenej vody za miešania Ultra-Turraxom. Ďalšie pracovné kroky zodpovedajú príkladu 2. Ani tu nie je v dôsledku malej veľkosti aglomerátov potrebné ďalšie rozdrobenie a preosievanie. (Konečná teplota vody: 23 °C.)

Príklad 4

10 kg hrubokryštalického S(+)-ibuprofenu sa zahreje v nádobe z ušľachtilej ocele na výhrevnej platni. Pri teplote produktu 62 °C je účinná látka úplne roztavená.

50 kg vody (asi 20 °C) sa dá do 150l Nirosta nádoby (sud) a mieša sa turbomiešadlom. Tavenina S(+)-ibuprofenu sa naraz pridá k vode, po 20 sekundách vykryštalizuje produkt, ktorý sa odfiltruje a pri 40 °C sa 2 hodiny suší pod vákuom.

Potom sa konečný produkt preoseje 1,25 mm Frewittovým sitom. (Konečná teplota vody: 26 °C.)

Príklad 5

200 g hrubokryštalického S(+)-ibuprofenu sa zahreje v nádobe z ušľachtilej ocele na výhrevnej platni, pri teplote produktu asi 60 °C je účinná látka úplne roztavená.

1000 g vody (asi 20 °C) sa dá do kadičky a mieša sa Ultra-Turraxom.

Tavenina S(+)-ibuprofenu sa potom kontinuálne pridáva po kvapkách, pričom vykryštalizuje jemný produkt. Tento sa suší pri 40 °C 2 hodiny pod vákuom. Rozdrobenie nie je potrebné. (Konečná teplota vody: 28 °C.)

Príklad 6

200 g hrubokryštalického S(+)-ibuprofenu sa podľa príkladu 5 roztaví a pridávaním k studenej vode sa nechá vykryštalizovať. Vnášanie taveniny do nerozpúšťajúceho prostriedku sa uskutočnilo vstrekaním pomocou vyhrievanej dýzy.

Vzniknutý jemný produkt sa odfiltruje a suší sa pri 40 °C pod vákuom. Ďalšie rozdrobenie nie je potrebné. (Konečná teplota vody: 27 °C.)

Príklad 7

300 g hrubokryštalického S(+)-ibuprofenu sa roztaví v kadičke (pri teplote produktu 60 °C) a mieša sa Ultra-Turraxom. Potom sa pridá 1,5 kg vody (20 °C) jedným vyliatím; za pokračujúceho miešania vznikne jemný produkt, ktorý sa odfiltruje a suší sa pri 40 °C 2 hodiny pod vákuom. Ďalšie rozdrobenie nie je potrebné. (Konečná teplota vody: 27 °C.)

Príklad receptúry na tabletu S(+)-ibuprofenu s účinnou látkou spracovanou podľa tohto vynálezu

(Údaje v mg/tabletu)

Na prípravu tablety sa navzájom zmiešajú nasledujúce zložky:

S(+)-ibuprofén pripravený podľa príkladu 4	300,0
mikrokryštalická celulóza	96,0
kalciumkarboxymetylcelulóza	15,0
mastenc	15,0

Z tejto zmesi sa tableta vyrobí priamym lisovaním. Hotová tableta má nasledujúce parametre:

hmotnosť tablety	426 mg
medza pevnosti	11 kp
tvár okrúhly, klenutý	
priemer	11 mm
rozpad v H ₂ O (37 °C) max.	1:45 min.

Skúmalo sa uvoľňovanie účinnej látky z takto vyrobených tabliet. Ako médium slúžil fosfátový pufer pH 7,2. Výsledok je znázornený na obr. 1 vo forme grafu, pričom na osi y je vynesene množstvo uvoľnenej účinnej látky v % a na osi x je vynesene čas v minútach.

Príklad receptúry na kapsulu z tvrdej želatíny s účinnou látkou spracovanou podľa tohto vynálezu (Dávka 105 g)

Zmiešali sa nasledujúce zložky:

S(+)-ibuprofén pripravený podľa príkladu	1 100,0 g
mastenc	5,0 g

Zmes má veľmi dobré sypné vlastnosti. Plnenie kapsúl sa uskutočnilo na bežnom laboratórnom prístroji.

Na jednu kapsulu sa použilo 190,5 mg plniaceho materiálu, čo zodpovedá 181,5 mg S(+)-ibuprofenu.

Na takto pripravených kapsulách sa skúmalo uvoľňovanie účinnej látky. Výsledky sú znázornené na grafe na obr. 2, pričom na osi y je vynesene množstvo uvoľnenej účinnej látky v % a na osi x je vynesene čas v minútach.

Príklad receptúry na tabletu S(+)-ibuprofenu s predĺženým účinkom s účinnou látkou spracovanou podľa tohto vynálezu

(Údaje v mg/tabletu)

Zmiešali sa nasledujúce zložky:

S(+)-ibuprofén pripravený podľa príkladu	4 400,0
hydroxypropylmetylcelulóza	40,0
montánný glykolový vosk	40,0
vysokodisperzný oxid kremičitý	2,7
mastenc	33,3

Z tejto zmesi sa priamym lisovaním vyrobili tablety, ktoré mali nasledujúce vlastnosti:

hmotnosť tablety	516,0 mg
medza pevnosti	9 kp
tvár okrúhly, klenutý	
priemer	11 mm

Takto pripravené tablety sa skúmali s ohľadom na uvoľňovanie účinnej látky, pričom ako médium sa použil fosfátový pufer pH 7,2. Za rovnakých podmienok sa skúmali tablety s rovnakou receptúrou s hrubokryštalickou, bežným spôsobom pripravenou, účinnou látkou. Výsledky sú uvedené v grafe na obr. 3, na ktorom na osi y je vynesene množstvo uvoľnenej účinnej látky v % a na osi x je vynesene čas v hodinách. Tablety, pripravené s účinnou látkou spracovanou podľa tohto vynálezu, poskytli priebeh uvoľňovania, znázornený plnými čiarami, zatiaľ čo porovnávacie tablety pripravené s hrubokryštalickou účinnou látkou poskytli priebeh uvoľňovania, znázornený prerušovanými čiarami. Vidieť, že predĺžené uvoľňovanie účinnej látky z tabliet, spracovanej podľa tohto vynálezu, je podstatne priaznivejšie.

Správanie sa S(+)-ibuprofenu pri rozpúšťaní

Použilo sa nasledujúce usporiadanie pokusu: 400 mg S(+)-ibuprofenu sa presne odvážilo a pridalo sa do 900 ml temperovaného fosfátového pufru (37 °C) pH 7,2. Po 2, 4, 6, 8, 10 a 12 minútach sa vždy uskutočnilo odobratie vzorky a potom stanovenie rozpustenej účinnej látky. Pokusy s rozpustnosťou sa uskutočnili na bežnom testovacom prístroji pomocou lopatkovej metódy (6-násobné stanovenie).

Získali sa nasledujúce výsledky:

Vyhodnotenie pokusov ukázalo, že S(+)-ibuprofén, spracovaný podľa tohto vynálezu, sa v prvých minútach rozpúšťal v médiu o niečo pomalšie než hrubokryštalická účinná látka. Po asi 10 minútach boli ako hrubokryštalický, tak aj podľa tohto vynálezu spracovaný S(+)-ibuprofén úplne rozpustené. Pravdepodobnou príčinou tohto spomaleného správania pri rozpúšťaní je zhlukovanie sa kryštálov do väčších aglomerátov, takže s médiom je v styku len pomerne malý povrch účinnej látky.

Výsledky sú znázornené na grafe na obr. 4, na ktorom je na osi y vynesene množstvo rozpustenej účinnej látky v % a na osi x je vynesene čas v minútach. Plnými čiarami znázornený priebeh zodpovedá S(+)-ibuprofenu, spracovanému podľa tohto vynálezu, zatiaľ čo prerušovanými čiarami znázornený priebeh zodpovedá hrubokryštalickému, bežným spôsobom pripravenému S(+)-ibuprofenu.

Štruktúrna charakterizácia S(+)-ibuprofenu

Štruktúry podľa tohto vynálezu spracovaného S(+)-ibuprofenu a bežným spôsobom pripraveného S(+)-ibuprofenu sa skúmali pod mikroskopom. Výsledky sú znázornené na obr. 5 až 12, pričom na obr. 5, 7, 9 a 11 je vždy znázornená primárna štruktúra pri asi 80-násobnom zväčšení, na obr. 6, 8, 10 a 12 sekundárna štruktúra pri asi 20-násobnom zväčšení.

Zistilo sa:

1. Pre hrubokryštalický, bežným spôsobom pripravený S(+)-ibuprofén:

Primárna štruktúra (obr. 5) zodpovedá sekundárnej štruktúre (obr. 6). Ide o sklovito priehľadné kryštály so stĺpkovitým vzhľadom, ktoré majú hladký povrch. Materiál obsahuje relatívne veľa úlomkového materiálu. Dĺžka jednotlivých kryštálov je do 500 µm, šírka do 150 µm, pomer dĺžky k šírke je v priemere asi 1 : 3.

2. Pre S(+)-ibuprofén, pripravený spôsobom podľa tohto vynálezu podľa príkladu 1 pomocou magnetického miešadla:

Ako primárna štruktúra (obr. 7) sa získali nepravidelne tvarované, sféroidné kryštality s relatívne jednotnou veľkosťou. Dĺžka týchto kryštálov je do 60 µm, šírka do 30 µm, pomer dĺžky k šírke v priemere 1 : 1 až 1 : 2.

Ako sekundárna štruktúra (obr. 8) vznikli aglomeráty kryštálov s čiastočne hladkými povrchmi. Čiastočne sa dajú rozpoznať jednotlivé kryštality. Priemer aglomerátov je silne premenlivý a je do asi 1,5 mm.

3. Pre S(+)-ibuprofén, pripravený spôsobom podľa tohto vynálezu podľa príkladu 2, pomocou Ultra-Turraxu:

Primárna štruktúra (obr. 9) má nepravidelne tvarované, sféroidické kryštality s relatívne jednotnou veľkosťou. Dĺžka je do 50 µm, šírka do 20 µm, pomer dĺžky k šírke v priemere asi 1 : 1.

Ako sekundárna štruktúra (obr. 10) vznikla aglomerácia kryštálov so silne štruktúrovaným povrchom. Priemer aglomerátov sa mení pomerne málo, je do 1,0 mm.

4. Pre S(+)-ibuprofén, pripravený spôsobom podľa tohto vynálezu podľa príkladu 3, s kalciumkarboxymetylcelulózou ako prísadou:

Ako primárna štruktúra (obr. 11) vznikli nepravidelne tvarované, sféroidné kryštality s relatívne jednotnou veľkosťou. Dĺžka týchto kryštalitov bola do 50 μm , šírka do 30 μm , pomer dĺžky k šírke v priemere asi 1 : 1.

Ako sekundárna štruktúra (obr. 12) vznikla len čiastočne sa prejavujúca aglomerácia kryštalitov s mnohými jednotlivými kryštalitmi. Prevládali hladké, lesklé povrchy. Priemer aglomerátov bol do 1,5 mm.

Identifikácia podľa tohto vynálezu pripraveného S(+)-ibuprofenu v tuhých liekových formách (tabletách, dražé, kapsulách)

Rozdiely v tvare a veľkosti kryštálov v bežnom hrubokryštalickom S(+)-ibuprofene a v S(+)-ibuprofene podľa tohto vynálezu sú také výrazné, že (v závislosti od použitých prísad) je možná relatívne bezpečná identifikácia génezy účinnej látky. Obsah S(+)-ibuprofenu bude spravidla vždy veľmi vysoký, takže je potrebné len stanovenie hlavnej zložky liekovej formy. Na to sa tableta, resp. dražé, resp. obsah kapsuly šetrne rozotrie pomocou mažiara a roztieradla a vzniknutý prášok sa skúma pod mikroskopom.

Obr. 13 a 14 ukazujú po jednej vzorke bežným spôsobom spracovanej hrubokryštalickej účinnej látky (obr. 13) a spôsobom podľa tohto vynálezu spracovanej účinnej látky (obr. 14), vždy pri asi 90-násobnom zväčšení.

10. Spôsob podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že použité množstvo nerozpúšťajúceho prostriedku v hmotnostných percentách je 5-násobným množstvom v hmotnostných percentách použitého S(+)-ibuprofenu.

11. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako nerozpúšťajúci prostriedok sa použije studená voda s podielom najmenej jednej organickej kvapaliny.

12. Spôsob podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že organickou kvapalinou je metanol alebo etanol.

13. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že k tavenine S(+)-ibuprofenu sa pridajú prostriedky na uľahčenie rozpadavosti a/alebo spojivá.

4 výkresy

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy častíc S(+)-ibuprofenu so zlepšenými tokovými vlastnosťami, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hrubokryštalický S(+)-ibuprofén sa roztaví a potom sa v roztavenom stave jemne rozptýli v nerozpúšťajúcom prostriedku, a tavenina S(+)-ibuprofenu sa na dosiahnutie jemnokryštalickej primárnej štruktúry prudko schladí, potom sa v aglomerátoch ako sekundárnej štruktúre vznikajúci produkt odfiltruje a vysuší.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že roztavený S(+)-ibuprofén sa pridá do nerozpúšťajúceho prostriedku za silného miešania.

3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že miešanie sa uskutočňuje pomocou vysokootáčkových nástrojov.

4. Spôsob podľa nároku 1, 2 alebo 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že roztavený S(+)-ibuprofén sa pridá do nerozpúšťajúceho prostriedku naraz, jedným vliatím.

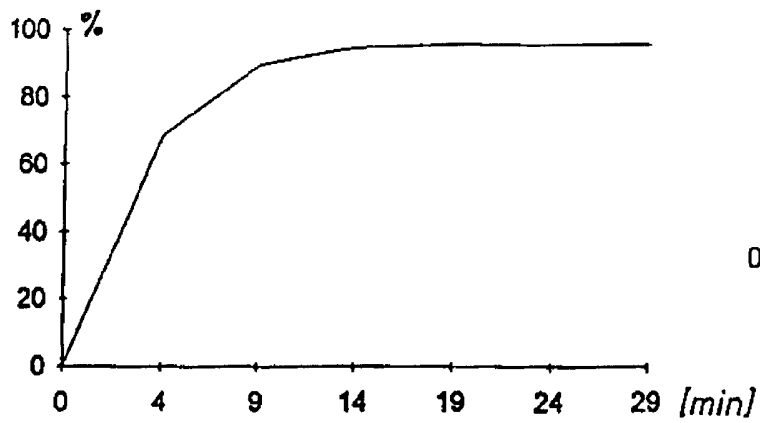
5. Spôsob podľa nároku 1, 2 alebo 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že roztavený S(+)-ibuprofén sa pridá do nerozpúšťajúceho prostriedku vstrekaním pomocou vyhrievanej dýzy.

6. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že teplota tavenia je do 62 °C.

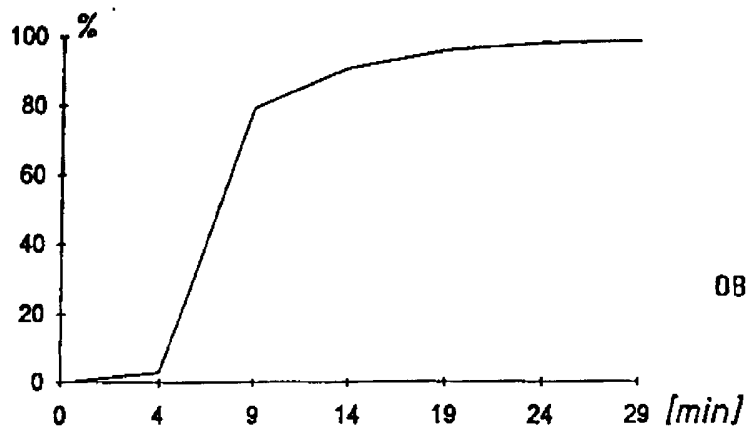
7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vykryštalizovaný produkt sa suší pri maximálne 40 °C.

8. Spôsob podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sušenie sa uskutočňuje pod vákuom alebo v etážovej sušiarňe.

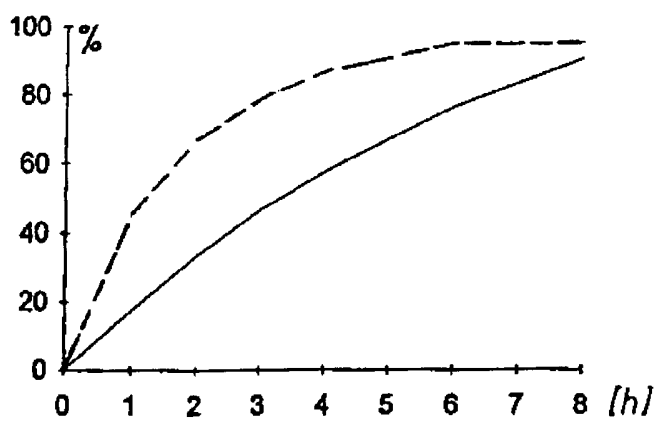
9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že použité množstvo nerozpúšťajúceho prostriedku v hmotnostných percentách je 3- až 7-násobným množstvom v hmotnostných percentách použitého S(+)-ibuprofenu.



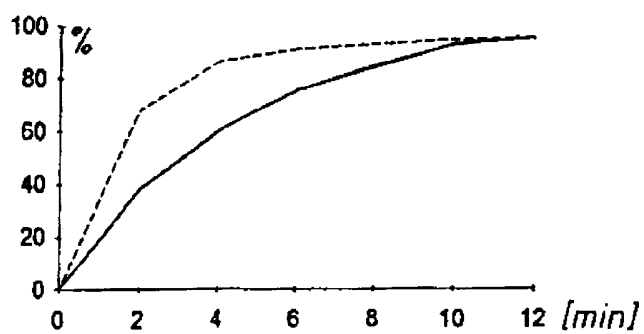
OBR. 1



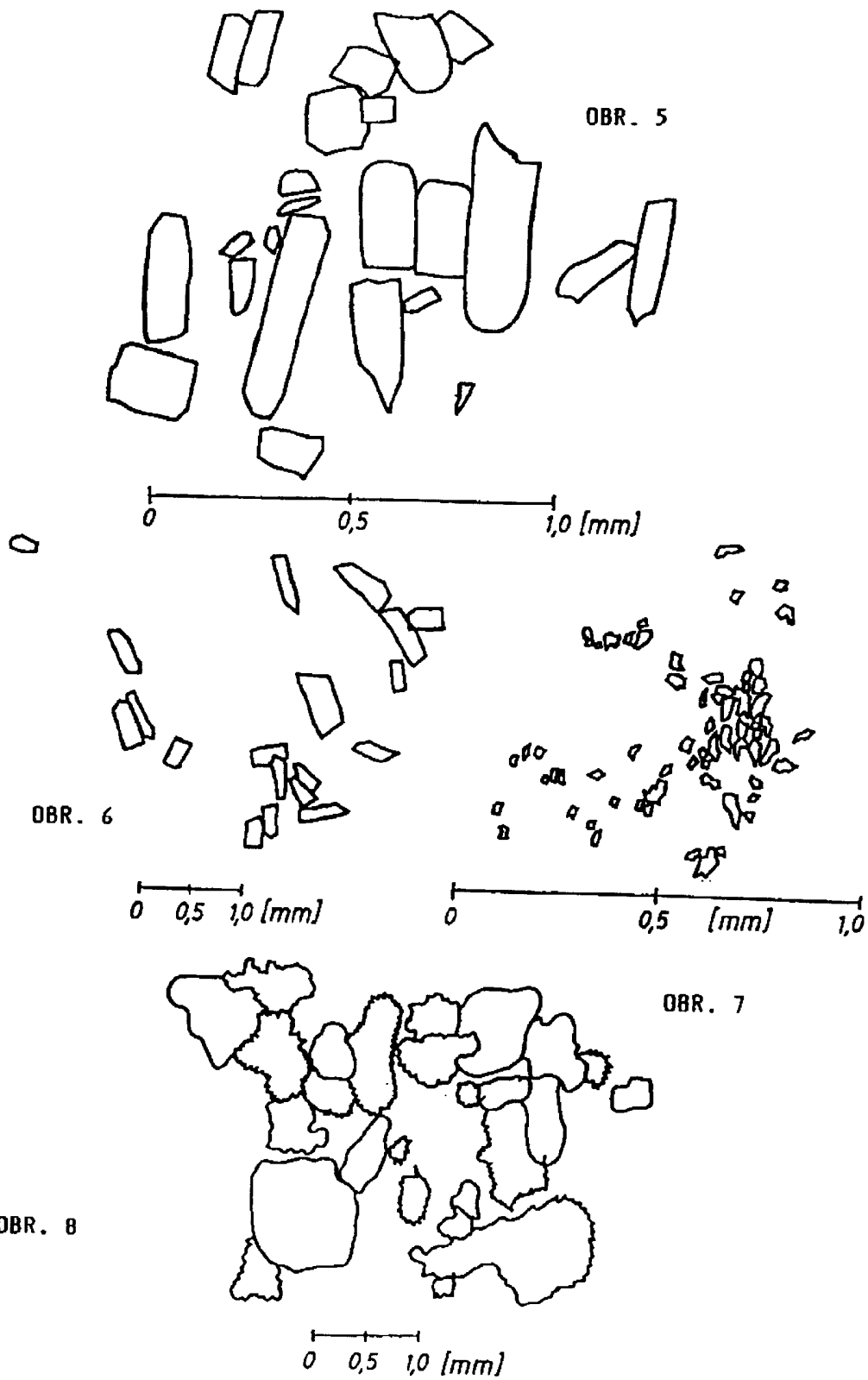
OBR. 2



OBR. 3



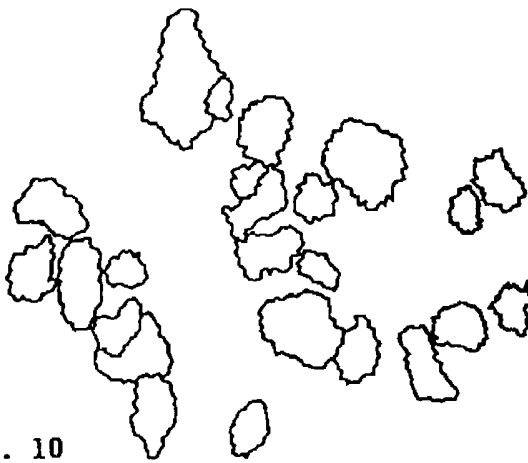
OBR. 4





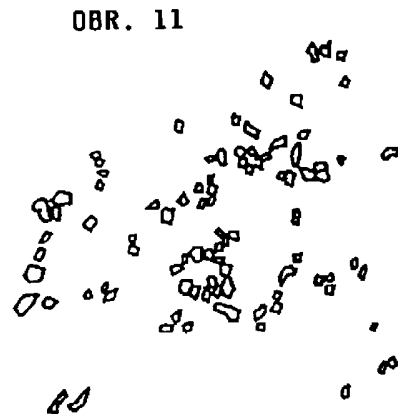
OBR. 9

0 0,5 1,0 [mm]



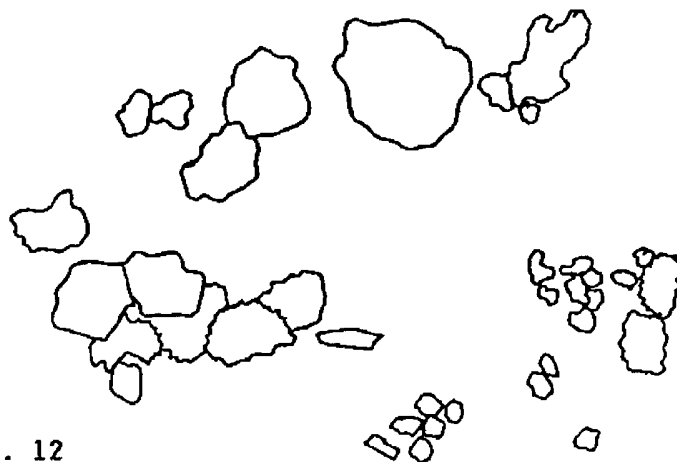
OBR. 10

0 0,5 1,0 [mm]



OBR. 11

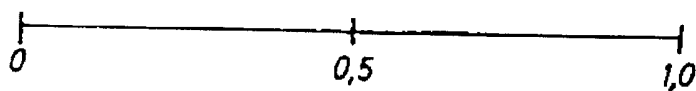
0 0,5 1,0 [mm]



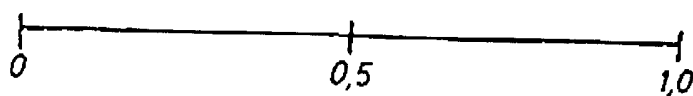
OBR. 12

0 0,5 1,0 [mm]

OBR. 13



OBR. 14



Koniec dokumentu