

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **239598**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **432789**

(22) Data zgłoszenia: **31.01.2020**

(51) Int.Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01)

(54) **Sposób inkorporowania co najmniej jednego aktywnego składnika farmaceutycznego
w porowatą strukturę meзокrzemionki**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
02.08.2021 BUP 18/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
20.12.2021 WUP 38/21

(73) Uprawniony z patentu:

**CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH
I MAKROMOLEKULARNYCH POLSKIEJ
AKADEMII NAUK, Łódź, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**KATARZYNA MAGDALENA TRZECIAK,
Łódź, PL**
MAREK JÓZEF POTRZEBOWSKI, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:

recz. pat. Karolina Sztobryn

PL 239598 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest dyfuzyjnie wspomagany sposób inkorporowania (ang. *Diffusion Supported Loading*, DiSupLo) aktywnych składników farmaceutycznych (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient* – APIs) – leków w postaci ciała stałego w porowatą strukturę meзокrzemionki typu MCM-41.

W ostatnich latach mezoporowate nanocząstki krzemionki (z ang. *Mesoporous Silica Nanoparticles*, MSN) zyskały szeroką popularność jako układy zdolne do przenoszenia leków (z ang. *Drug Delivery Systems*, DDS).

Mezoporowate krzemowe matryce to nieorganiczne polimery o porowatej mikrostrukturze i dużej powierzchni adsorpcji. Do zalet MSN należy duża powierzchnia i objętość porów, jednolity i regulowany rozmiar porów, łatwa funkcjonalizacja powierzchni, stabilna i sztywna struktura, co sprawia, że MSN są odpowiednie jako nośniki leków niskocząsteczkowych lub nawet jako nośniki dla dużych białek lub DNA (Li Z., Zhang Y., Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.*, **2019**; *16*, 219–237). Enkapsulacja substancji czynnej zapewnia większą selektywność i wyższą skuteczność terapeutyczną, bezpieczeństwo stosowania oraz zabezpiecza substancję czynną. Wśród tego typu materiałów, mezoporowata krzemionka MCM-41 (z ang. *Mobile Crystalline Matter/Mobile Composite Matter*) posiada szczególne zastosowanie we współczesnej chemii materiałów z uwagi na dobrze zdefiniowaną strukturę, różnorodne możliwości ich zastosowań (Narayan R, Nayak UY, Raichur AM, Garg S. Mesoporous Silica Nanoparticles: A Comprehensive Review on Synthesis and Recent Advances. *Pharmaceutics*, **2018**, *10*, 118). Znane jest zastosowanie MCM-41 jako nośnika dla takich substancji jak ibuprofen, wankomycyna, aspiryna, hypokrelina A, mioglobina czy cytochrom c (Li Z., Zhang Y., Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.*, **2019**; *16*, 219–237).

Ładowanie leków do nieorganicznych nośników zawierających porowate nanostruktury może być realizowane na różne sposoby, ale wszystkie sposoby polegają na zmniejszeniu lepkości materiału użytkowego do poziomu wystarczająco niskiego, aby umożliwić dyfundowanie cząsteczek do porów w odpowiednim czasie. W tym celu stosuje się roztwory lub płyny (Letho V.-P., Riikonen J. Drug loading and characterization of porous silicon materials, rozdział 14 w: „*Porous Silicon for Biomedical Applications*”, Santos H.A. (ed.), Woodhead Publishing **2014**, 337–355).

W metodzie zanurzeniowej cząsteczki substancji aktywnej rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, a porowaty materiał umieszcza się w roztworze. Cząstki MSN namaczane są przez jedną lub kilka godzin, po czym oddzielane są od roztworu przez filtrację lub wirowanie. Na koniec cząstki MSN suszy się, usuwając pozostały rozpuszczalnik. Czasami etap suszenia jest pomijany. Wprowadzanie substancji aktywnych metodą zanurzeniową jest łatwe do wykonania i zapewnia powtarzalne wyniki. Proces nie wymaga wysokiej temperatury, dzięki czemu nadaje się do ładowania wrażliwych cząsteczek. Jednak, aby osiągnąć wysoki stopień załadowania, należy zastosować stosunkowo wysokie stężenia roztworów leków. Może to być problematyczne, szczególnie w przypadku leków o słabej rozpuszczalności. Pożądane jest również stosowanie roztworów leków o niskiej lepkości, ponieważ poprawiają one proces filtracji i pozostawiają mniej roztworu leku na zewnętrznej powierzchni cząstek MSN. Główną wadą metody zanurzeniowej jest fakt, że duża część leku jest marnowana w procesie filtracji/wirowania. Ponadto trudno jest również przewidzieć osiągnięty stopień załadowania leku. W większości przypadków zanurzenie w rozpuszczalniku jest procesem o niskiej wydajności, w którym większość leków nie ładuje się do MSN. Jeśli stężenie jest zbyt wysokie, cząsteczki leku szybko adsorbują się na powierzchni i blokują mezopory, co zmniejsza potencjalne pole powierzchni dostępne do załadowania leku (Li Z., Zhang Y., Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.*, **2019**; *16*, 219–237; Letho V.-P., Riikonen J. Drug loading and characterization of porous silicon materials, rozdział 14 w: „*Porous Silicon for Biomedical Applications*”, Santos H.A. (ed.), Woodhead Publishing **2014**, 337–355).

Kolejną stosowaną metodą inkorporacji leków w pory nanokrzemionek jest impregnacja. Powszechnie znana jednoetapowa impregnacja polega na przygotowaniu stężonego roztworu leku w rozpuszczalniku, a następnie wkropleniu go do mezoporowatej krzemionki. Część roztworu zawierająca API jest wciągana do porów przez siły kapilarne. Impregnowany materiał suszy się powietrzem przez 24 godziny, a następnie umieszcza pod próżnią na 48 godzin w temperaturze 40°C. Lek pozostaje uwięziony w porach po usunięciu rozpuszczalnika. Ładowanie można przeprowadzić ręcznie

w szalce laboratoryjnej lub w wyparce rotacyjnej, złożu fluidalnym lub suszarce rozpryskowej. Główną zaletą tej metody jest to, że jest to wydajny proces, a ilość leku załadowanego do nośnika może być łatwo kontrolowana, co czyni go odpowiednim do ładowania drogich cząsteczek leku. Jednak, aby osiągnąć wysoki stopień napełnienia lekiem (zazwyczaj w zakresie 5–40% [wag./wag.]), może być wymagane wysokie stężenie substancji aktywnej lub powtarzane impregnacje.

W obu opisanych powyżej metodach definiowanych w literaturze jako metody mokre (ang. „wet methods”) kluczowym procesem jest odseparowanie API ulokowanego wewnątrz porów („API in”) od API nie zaokludowanego („API out”), pozostającego na zewnątrz ścian MSN. Najczęściej stosowaną procedurą jest odmywanie zewnętrznego komponentu z wykorzystaniem bezpiecznego z punktu widzenia zastosowań farmaceutycznych rozpuszczalnika jakim jest etanol. Odmywanie jest często etapem, determinującym współczynnik wypełnienia (ang. *filling factor*). Trudno znaleźć i określić takie warunki odmywania aby zachować selektywność procesu. Rozpuszczalnik oddziałuje z oboma komponentami („API in”, „API out”), dramatycznie obniżając współczynnik wypełnienia.

Innym sposobem wprowadzania substancji aktywnych w pory mezoporowatej krzemionki jest bezrozpuszczalnikowa metoda termiczna (ang. *Thermal Solvent-Free*, TSF). Technika ta polega na stopieniu mieszaniny fizycznej leku oraz matrycy krzemowej w temperaturze niewiele wyższej od temperatury topnienia substancji aktywnej. Takie podejście eliminuje z systemu inne media niż lek i matryca oraz zdecydowanie skraca czas przeprowadzania procesu inkorporacji w pory krzemionki (Skorupska E., Jeziorna A., Paluch P., Potrzebowski M. J., „Ibuprofen in Mesopores of Mobil Crystalline Material 41 (MCM-41): A Deeper Understanding” *Mol. Pharmaceutics*, **2014**, *115*, 1512–1519). Ograniczeniem metody jest stabilność termiczna API. Cząsteczki substancji aktywnej nie mogą ulegać degradacji powyżej ich temperatury topnienia. Ponadto lepkość stopionego API musi być na tyle niska, aby możliwe było skuteczne wejście leku w strukturę porów. Innym problemem, który ogranicza stosowalność metody jest fakt iż w podwyższonych temperaturach zwiększa się prawdopodobieństwo szkodliwych reakcji między porowatym materiałem a cząsteczkami API (Li Z., Zhang Y., Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.*, **2019**, *16*, 219–237; Letho V.-P., Riikonen J. Drug loading and characterization of porous silicon materials, rozdział 14 w: „*Porous Silicon for Biomedical Applications*”, Santos H.A. (ed.), Woodhead Publishing **2014**, 337–355; McCarthy C.A., Ahern R.J., Dontiredy R., Ryan K.B., Crean A.M. Mesoporous silica formulation strategies for drug dissolution enhancement: a review. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2015**, *13*, 1–16). Metoda TSF nie może być uniwersalnym narzędziem do przeprowadzania procesu enkapsulacji. Wiele leków ma wysokie temperatury topnienia oraz niską stabilność termiczną. Autorzy licznych opracowań podkreślają wysoką zależność między lepkością stopionej substancji leczniczej a możliwością penetracji mezoporów krzemionki. Badania prowadzone przez Mellaerts'a i współpracowników wykazały, że metoda termiczna jest nieodpowiednia do ładowania Itrakonazolu (ITR) do porów SBA-15 ze względu na wysoką lepkość stopionego ITR, która uniemożliwia uzyskanie jednorodnego rozkładu leku w mezoporach. Natomiast Ibuprofen, który wykazuje mniejszą lepkość w stanie stopionym, został pomyślnie ulokowany w mezoporach krzemionki MCM-41 i SBA-15 (Li Z., Zhang Y., Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.*, **2019**, *16*, 219–237; McCarthy C.A., Ahern R.J., Dontiredy R., Ryan K.B., Crean A.M. Mesoporous silica formulation strategies for drug dissolution enhancement: a review. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2015**, *13*, 1–16; Mellaerts R., Jammaer J.A.G., Van Speybroeck M., Chen H., Van Humbeeck J., Augustijns P., Van den Mooter G., Martens J.A. Physical state of poorly water soluble therapeutic molecules loaded into SBA-15 ordered mesoporous silica carriers: a case study with Itraconazole and Ibuprofen. *Langmuir*, **2008**, *24*, 8651–8659).

Kolejną metodą enkapsulacji leków w pory MSN jest ładowanie z wykorzystaniem technologii płynu nadkrytycznego (SCF). Technika SCF ma wiele zalet. Oparta jest na modyfikacji użytkowych parametrów rozpuszczalnika, którą można osiągnąć poprzez manipulację ciśnieniem płynu i temperaturą w obszarze nadkrytycznym. W metodzie SCF najczęściej wykorzystuje się ładowanie leków do porów MSN z użyciem nadkrytycznego dwutlenku węgla (SCCO₂). Leki rozpuszczają się w nadkrytycznym dwutlenku węgla (SCCO₂), a nie w płynnym roztworze. Naczynie wypełnione ciekłym CO₂ jest ogrzewane, a dodatkowy CO₂ wpompowany do naczynia, aby osiągnąć pożądane ciśnienie po podgrzaniu. Następnie opisane warunki są utrzymywane przez kilka godzin, aby umożliwić rozpuszczenie leku i dyfuzję do MSN. Na koniec ciśnienie jest obniżane a temperatura przywracana do wartości temperatury pokojowej. Specyficzne właściwości płynów nadkrytycznych, w tym gęstość

zbliżona do gęstości cieczy, lepkość podobna do gazów, dyfuzyjność wyższa niż cieczy i bardzo niskie napięcie międzyfazowe, pozwalają na ich stosowanie jako środków impregnujących. Ponadto SCCO_2 jest niepalny, nietoksyczny i tani, z niską i łatwo dostępną temperaturą krytyczną ($31,1^\circ\text{C}$) i ciśnieniem (7,38 MPa). Gdy proces ładowania leku odbywa się bez dodatku ko-rozpuszczalnika, ładowanie leku do MSN za pomocą technologii SCF jest całkowicie wolne od resztkowego rozpuszczalnika (Li Z., Zhang Y., Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.*, **2019**, 16, 219–237; McCarthy C.A., Ahern R.J., Dontiredy R., Ryan K.B., Crean A.M. Mesoporous silica formulation strategies for drug dissolution enhancement: a review. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2015**, 13, 1–16).

Dla leków nierozpuszczalnych w wodzie zamiast roztworów wodnych stosowane są typowe rozpuszczalniki chemiczne, takie jak etanol, acetonitryl lub węglowodory, takie jak n-heksan (Krasucka P., Goworek J. MCM-41 silica as a host material for controlled drug delivery systems. *Annales Universitatis Marie Curie-Skłodowska Lublin – Polonia*, **2015**, LXX, 2, 45–66). Przy wyborze rozpuszczalnika należy pamiętać, że wysoce polarne rozpuszczalniki mogą konkurować z cząsteczkami leku o miejsca adsorpcji. Stosując rozpuszczalniki polarne, takie jak dimetylosulfotlenek (DMSO), dimetyloformamid (DMF) i dimetyloacetamid (DMA) uzyskuje się niski stopień wypełnienia ibuprofenem krzemionki MCM-41. Z kolei heksan (niepolarne rozpuszczalnik) daje dobry wynik, ze stosunkowo wysokim stopniem napełnienia leku. Optymalne stężenie leku w rozpuszczalniku należy ustalić przed ładowaniem leku. Jeśli stężenie jest zbyt wysokie, cząsteczki leku szybko adsorbują się na powierzchni i blokują mezopory, co zmniejsza efektywną powierzchnię dostępną do ładowania leku (McCarthy C.A., Ahern R.J., Dontiredy R., Ryan K.B., Crean A.M. Mesoporous silica formulation strategies for drug dissolution enhancement: a review. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2015**, 13, 1–16).

Stosowane dotychczas sposoby enkapsulacji leków w porach MSN, mimo szerokiego spektrum różnych podejść metodologicznych nie oferują optymalnych i uniwersalnych rozwiązań, które nadawałyby im bezdyskusyjnie walor stosowalności w skali większej niż laboratoryjna. Ograniczenia te w istotny sposób wpływają na strategię i decyzje przemysłu farmaceutycznego, który oczekuje rozwiązań prostych, tanich i powtarzalnych, spełniających kryteria ekonomiczne i ekologiczne.

Celem wynalazku było wyjście naprzeciw tym oczekiwaniom i zapewnienie nowego efektywnego sposobu inkorporacji substancji aktywnych farmaceutycznie w pory mezoporowatej nanokrzemionki.

Istotę wynalazku stanowi sposób inkorporowania co najmniej jednego aktywnego składnika farmaceutycznego w porowatą strukturę meзокrzemionki MCM-41 charakteryzujący się tym, że obejmuje aktywowanie mezoporowatej krzemionki oraz usunięcie wody z jej wnętrza poprzez wygrzewanie w temperaturze 300°C przez 1 godzinę, po czym następuje wystudzenie aktywowanej mezoporowatej krzemionki w eksykatorze, w dalszej kolejności wystudzony w eksykatorze materiał przenoszony jest do naczynka wagowego i mieszany z co najmniej jednym aktywnym składnikiem farmaceutycznym, a następnie umieszczany w szczelnie zamkniętej komorze dyfuzyjnej z etanolem. Tak przygotowana mieszanina fizyczna poddawana jest procesowi dyfuzji przez okres od 30 do 180 min.

Korzystnie inkorporowany składnik aktywny wybrany jest z grupy obejmującej Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, lub ich mieszaniny.

Korzystnie stosunek ilościowy meзокrzemionki do inkorporowanego składnika aktywnego wynosi 3:1 albo 2:1 albo 1:1.

Korzystnie etap dyfuzyjnie wspomaganej inkorporacji składnika aktywnego w pory MCM-41 kontrolowany jest za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym.

W sposobie według wynalazku:

- MSN (w naszym przypadku MCM-41) jest mieszany ręcznie z API w żądanym stosunku wagowym MCM/API w zależności od założonego i oczekiwanego współczynnika wypełnienia (ang. *tilling factor*, FF);
- mieszanina fizyczna MCM/API jest umieszczona w odseparowanym naczyniu bez bezpośredniego kontaktu ciecz-ciało stałe, w komorze dyfuzyjnej wypełnionej ciekłym etanolem;
- pary etanolu, wypełniające komorę dyfuzyjną kondensują na powierzchni mieszaniny MCM/API zachowującej strukturę ciała stałego, rozpuszczają lokalnie API i wprowadzają API siłami kapilarnymi do wnętrza porów;
- po upływie 30 min–180 min, pory wypełnione są API i etanolem. Po wyjęciu naczynia z komory dyfuzyjnej, etanol może być usunięty z porów termicznie, próżniowo lub pozostawiony w środku porów, gdyż nie stanowi zagrożenia farmakologicznego.

Przy czym, sposób według wynalazku jest procesem ilościowym, enkapsulowane jest całe API o ile stosunek wagowy wyjściowej mieszaniny MCM/API nie jest wyższy od parametru maksymalnego napełnienia (FFmax).

Wynalazek dostarcza następujących korzyści:

- zwiększa wydajność procesu inkorporacji leku w pory MCM-41 w porównaniu z innymi znanymi metodami umieszczania substancji czynnych w porach mezoporowatej krzemionki, przez co może poszerzyć możliwości aplikacyjne w sektorze medycznym i farmaceutycznym;
- proces inkorporacji leków w pory MCM-41 jest szybki i nie wymaga czasochłonnych zabiegów jak przy innych znanych metodach mokrych, co jest niezwykle istotne z punktu widzenia praktycznych zastosowań w farmacji;
- z góry pozwala określić ilość substancji, która będzie wbudowana w pory mezoporowatej krzemionki w przeciwieństwie do wielu metod mokrych, nie pozwalających przewidzieć osiągniętego stopnia napełnienia leku;
- wykorzystuje niewielką ilość rozpuszczalnika, przez co wpisuje się w koncepcję zielonej chemii (ang. *green chemistry*);
- sposób według wynalazku może być stosowany do enkapsulacji mieszaniny różnych API rozpuszczalnych w etanolu;
- zapewnia przedłużone uwalnianie leku;
- zapewnia ochronę substancji czynnej, większą selektywność i wyższą skuteczność terapeutyczną;
- sposób według wynalazku jest procesem ilościowym, enkapsulowane jest całe API o ile stosunek wagowy wyjściowej mieszaniny MCM/API nie jest wyższy od parametru maksymalnego napełnienia (FFmax).

Wynalazek został przedstawiony na Rysunku, na którym fig. 1 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:(S)-IBU/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 2 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:(S)-IBU/2:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 3 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:(S)-IBU/1:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 4 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:FLU/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 5 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:FLU/2:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 6 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:FLU/1:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 7 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:KETO/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 8 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:KETO/2:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 9 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:KETO/1:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 10 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 11 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/2:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 12 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/1:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 13 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 30 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 14 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 90 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 15 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 120 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b); fig. 16 przedstawia widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:(S)-IBU/3:1 po dyfuzji etanolu przez 2 godziny zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE (a) i CP (b).

Wynalazek przedstawiono w poniższych przykładach wykonania:

Przykład 1

(S)-Ibuprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

(S)-Ibuprofen – 20 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:(S)-IBU/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Widma ^{13}C MAS NMR mieszaniny fizycznej MCM-41:(S)-IBU/3:1 po dyfuzji z etanolu przez 180 min zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE i CP przedstawiono na Fig. 1.

Przy czym, zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 1) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje całkowite wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Prędkość 8 kHz bądź mniejszą (ale nie za niską) stosuje się po to, aby wyeliminować z widma układy satelitów obrotowych (z angielskiego *spinning sidebands*) i zwiększyć intensywność linii izotropowej. Pomimo, że występowanie satelitów obrotowych ma duże znaczenie w analizie widm MAS (Magic Angle Spinning), to jednak przy zbyt małej prędkości rotacji próbki, mogą one przesłaniać inne sygnały na widmie, powodując tym samym trudność w analizie nakładających się sygnałów lub wręcz ją uniemożliwiają. Z tego powodu stosuje się bardzo duże szybkości rotacji próbki w celu wyeliminowania niepożądanych sygnałów. Zwiększenie rotacji próbki ma też na celu zwiększenie stosunku sygnału do szumu.

Przykład 2

(S)-Ibuprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

(S)-Ibuprofen – 30 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:(S)-IBU/2:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 2) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje całkowite wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 3

(S)-Ibuprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 40 mg;

(S)-Ibuprofen – 40 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:(S)-IBU/1:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 3) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 4**Flurbiprofen i MCM-41**

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

Flurbiprofen – 20 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:FLU/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 4) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek Flurbiprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 5**Flurbiprofen i MCM-41**

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

Flurbiprofen – 30 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:FLU/2:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 5) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje całkowite wprowadzenie cząsteczek Flurbiprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 6**Flurbiprofen i MCM-41**

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 40 mg;

Flurbiprofen – 40 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:FLU/1:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 6) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek Flurbiprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 7**Ketoprofen i MCM-41**

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

Ketoprofen – 20 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

Ketoprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:KETO/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15

do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 7) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje całkowite wprowadzenie cząsteczek Ketoprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 8

Ketoprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:
MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;
Ketoprofen – 30 mg;
oraz
etanol – 15 ml.

Ketoprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:KETO/2:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 8) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje całkowite wprowadzenie cząsteczek Ketoprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 9

Ketoprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:
MCM-41(Sigma-Aldrich) – 40 mg;
Ketoprofen – 40 mg;
oraz
etanol – 15 ml.

Ketoprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:KETO/1:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 9) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek Ketoprofenu w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 10

(S)-Ibuprofen, Flurbiprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:
MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;
(S)-Ibuprofen – 10 mg;
Flurbiprofen – 10 mg;
oraz
etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen i Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 10) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje całkowite wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofen i Flurbiprofen w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 11

(S)-Ibuprofen, Flurbiprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:
MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;
(S)-Ibuprofen – 15 mg;

Flurbiprofen – 15 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen i Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/2:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 11) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje całkowite wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofen i Flurbiprofen w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 12

(S)-Ibuprofen, Flurbiprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 40 mg;

(S)-Ibuprofen – 20 mg;

Flurbiprofen – 20 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen i Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/1:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 3 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 12) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofen i Flurbiprofen w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 13

(S)-Ibuprofen, Flurbiprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

(S)-Ibuprofen – 10 mg;

Flurbiprofen – 10 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen i Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 30 minut. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 13) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofen i Flurbiprofen w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 14

(S)-Ibuprofen, Flurbiprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

(S)-Ibuprofen – 10 mg;

Flurbiprofen – 10 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen i Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się

od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 90 minut. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 14) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofen i Flurbiprofen w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 15

(S)-Ibuprofen, Flurbiprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

(S)-Ibuprofen – 10 mg;

Flurbiprofen – 10 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen i Flurbiprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:[(S)-IBU:FLU]/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 120 minut. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 15) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofen i Flurbiprofen w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Przykład 16

(S)-Ibuprofen i MCM-41

Próbkę przygotowano wg dyfuzyjnej procedury ogólnej z następujących ilości komponentów:

MCM-41(Sigma-Aldrich) – 60 mg;

(S)-Ibuprofen – 20 mg;

oraz

etanol – 15 ml.

(S)-Ibuprofen wprowadzono w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41, uprzednio wyprażonej w piecu przez 1 godzinę w temperaturze 300°C i wystudzonej do temperatury pokojowej, poprzez dyfuzję. Mieszaninę fizyczną w stosunku wagowym MCM-41:(S)-IBU/3:1 w naczynku wagowym umieszczamy w komorze dyfuzyjnej o pojemnościach od 200 do 400 ml, w której znajduje się od 15 do 20 ml bezwodnego etanolu. Całość, szczelnie zamkniętą pozostawiamy na 2 godziny. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Widma ^{13}C MAS NMR zarejestrowane przy prędkości rotacji 8 kHz z wykorzystaniem sekwencji SPE i CP przedstawiono na Fig. 16. Proces dyfuzji kontrolowany był za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym. Zarejestrowane widma ^{13}C MAS NMR (Fig. 16) wskazują, że przy zastosowaniu wyżej opisanej metodologii następuje wprowadzenie cząsteczek (S)-Ibuprofen w pory mezoporowatej krzemionki MCM-41.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób inkorporowania co najmniej jednego aktywnego składnika farmaceutycznego w porowatą strukturę meзокrzemionki MCM-41, **znamienny tym**, że obejmuje aktywowanie mezoporowatej krzemionki oraz usunięcie wody z jej wnętrza poprzez wygrzewanie w temperaturze 300°C przez 1 godzinę, po czym następuje wystudzenie aktywowanej mezoporowatej krzemionki w eksykatorze, w dalszej kolejności wystudzony w eksykatorze materiał przenoszony jest do naczynka wagowego i mieszany z co najmniej jednym aktywnym składnikiem farmaceutycznym, a następnie umieszczany w szczelnie zamkniętej komorze dyfuzyjnej z etanolem, a tak przygotowana mieszanina fizyczna poddawana jest procesowi dyfuzji przez okres od 30 do 180 min.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że inkorporowany składnik aktywny wybrany jest z grupy obejmującej Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, lub ich mieszaniny.
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że stosunek ilościowy meзокrzemionki do inkorporowanego składnika aktywnego wynosi 3:1 albo 2:1 albo 1:1.
4. Sposób według dowolnego z poprzednich zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że etap dyfuzyjnie wspomaganej inkorporacji składnika aktywnego kontrolowany jest za pomocą spektroskopii NMR w ciele stałym.

Rysunki

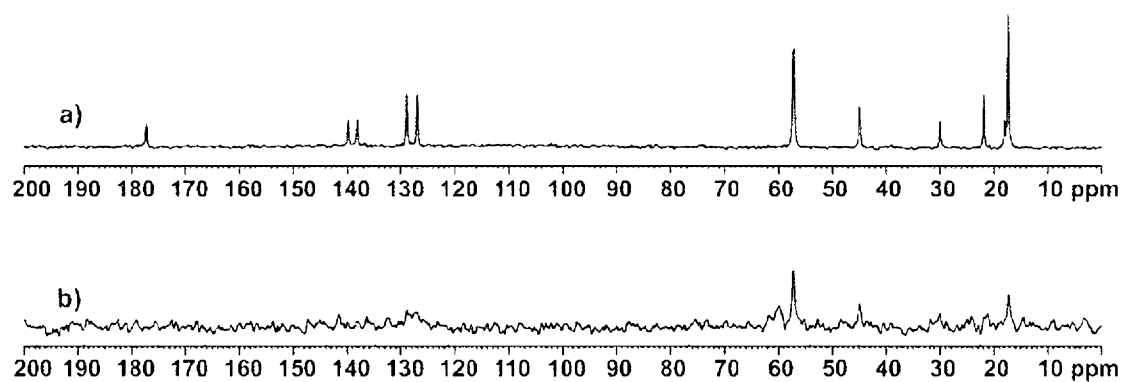


Fig. 1

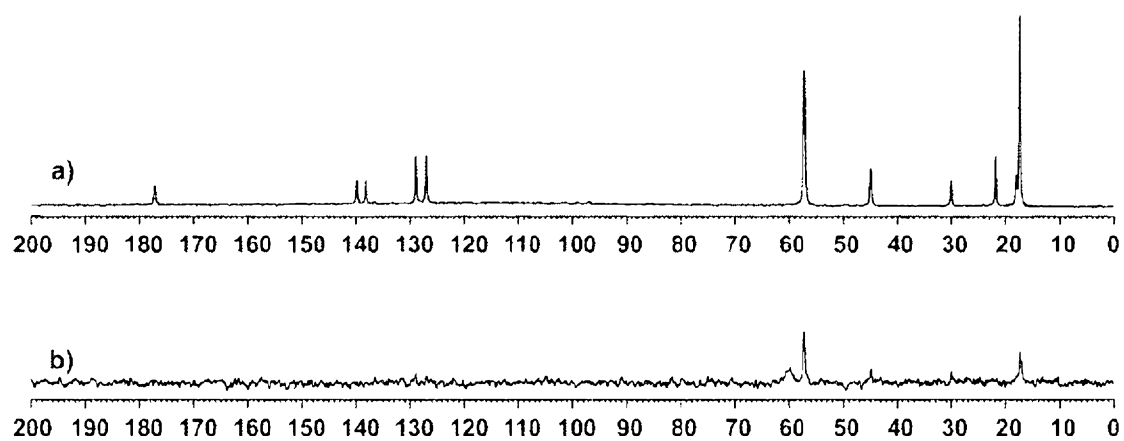


Fig. 2

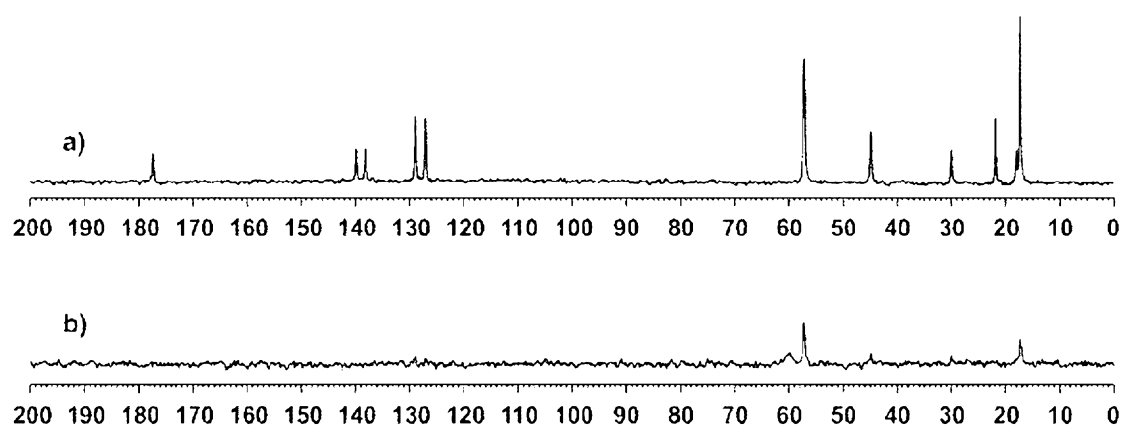


Fig. 3

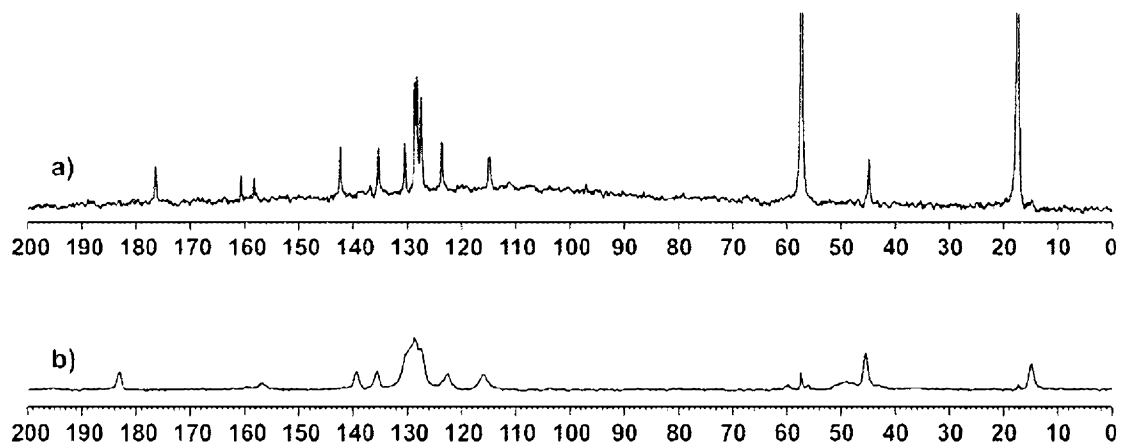


Fig. 4

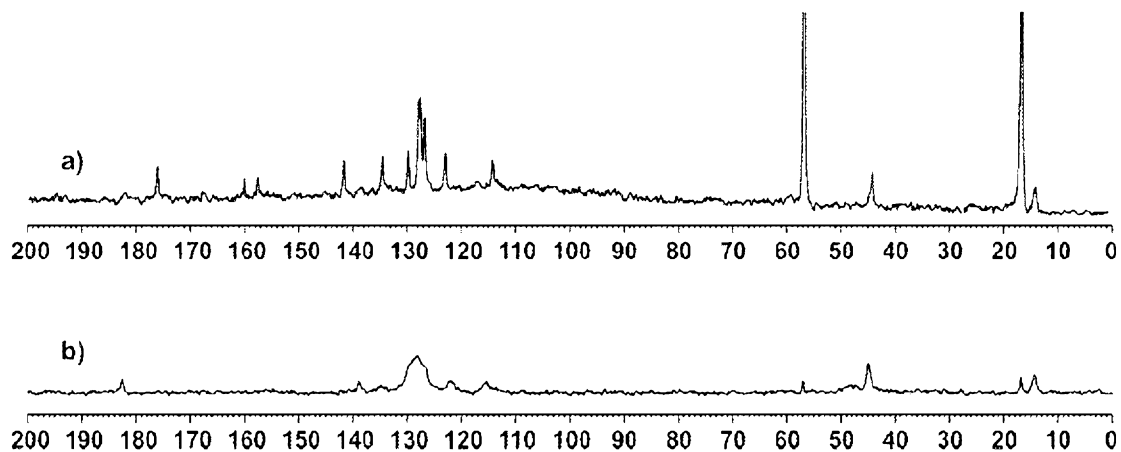


Fig. 5

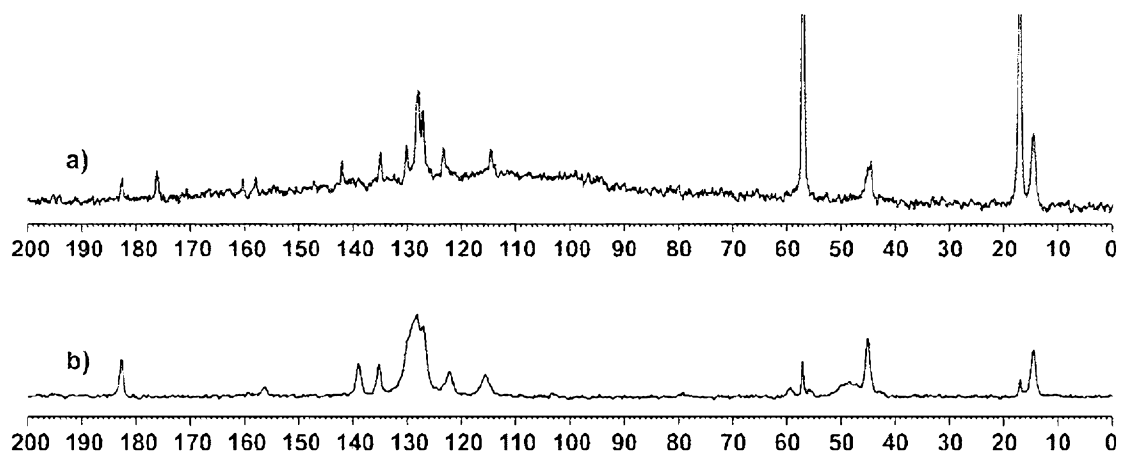


Fig. 6

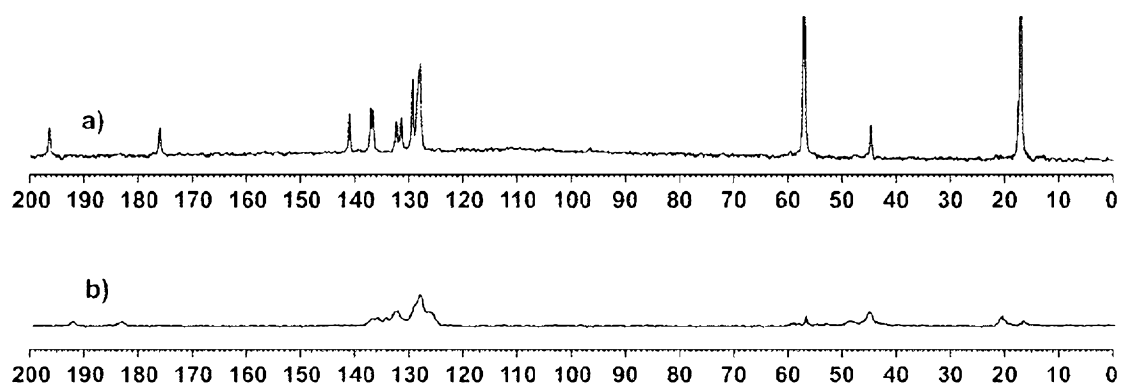


Fig. 7

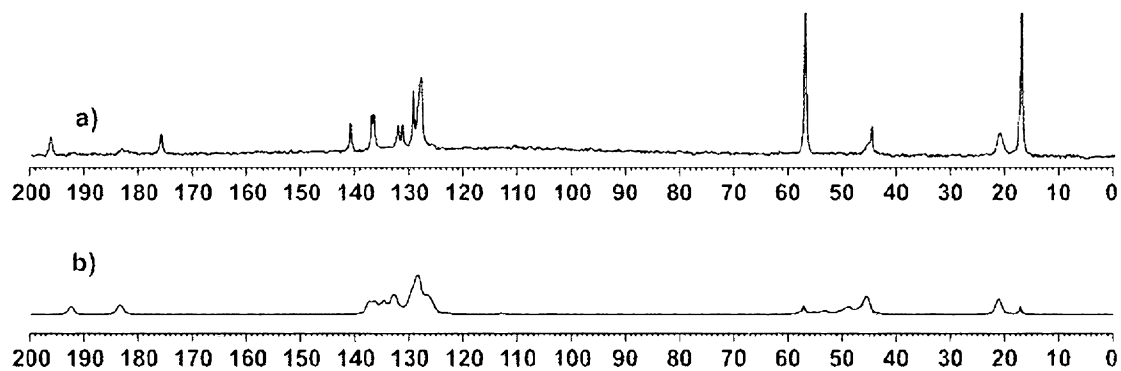


Fig. 8

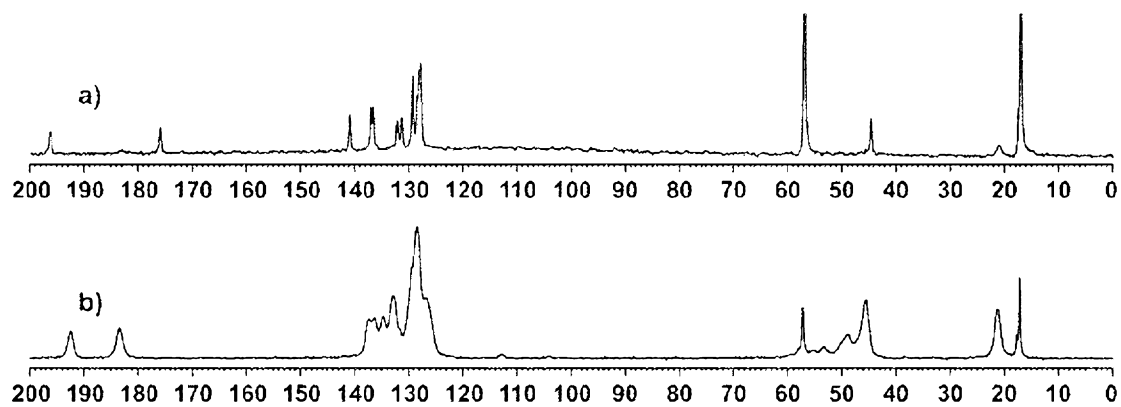


Fig. 9

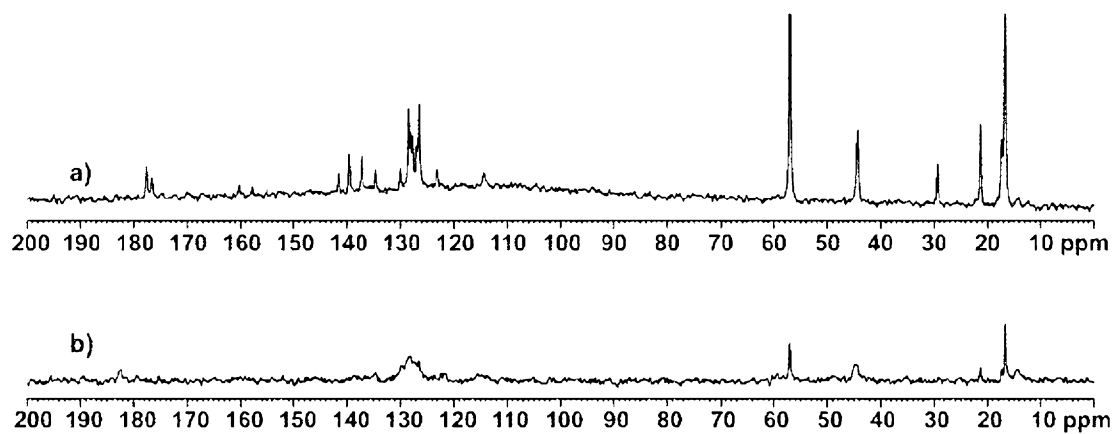


Fig. 10

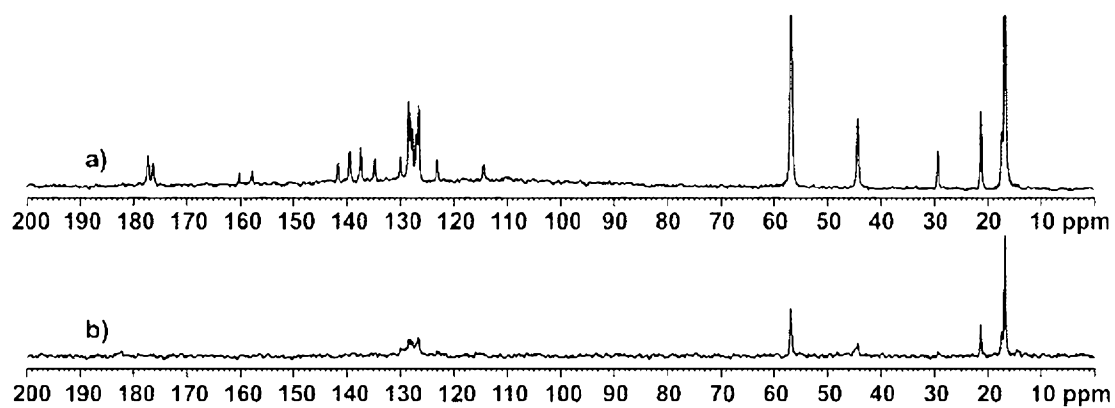


Fig. 11

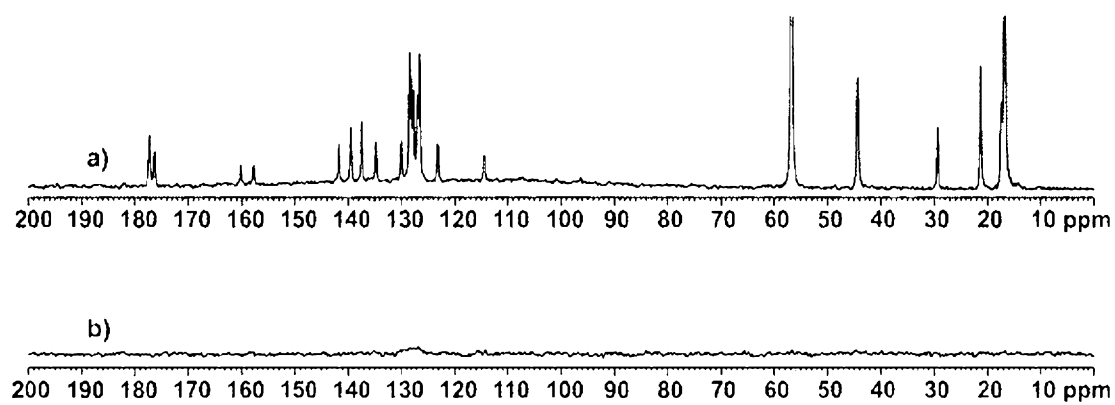


Fig. 12

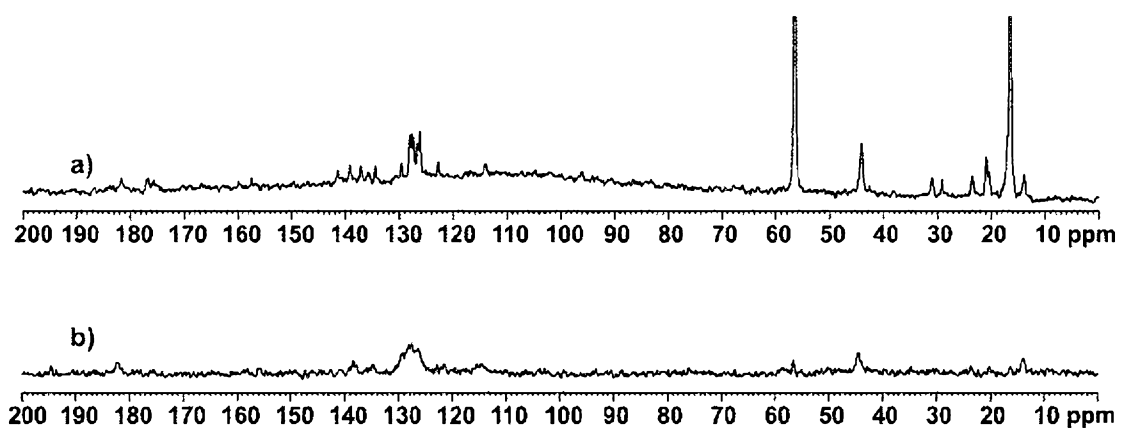


Fig. 13

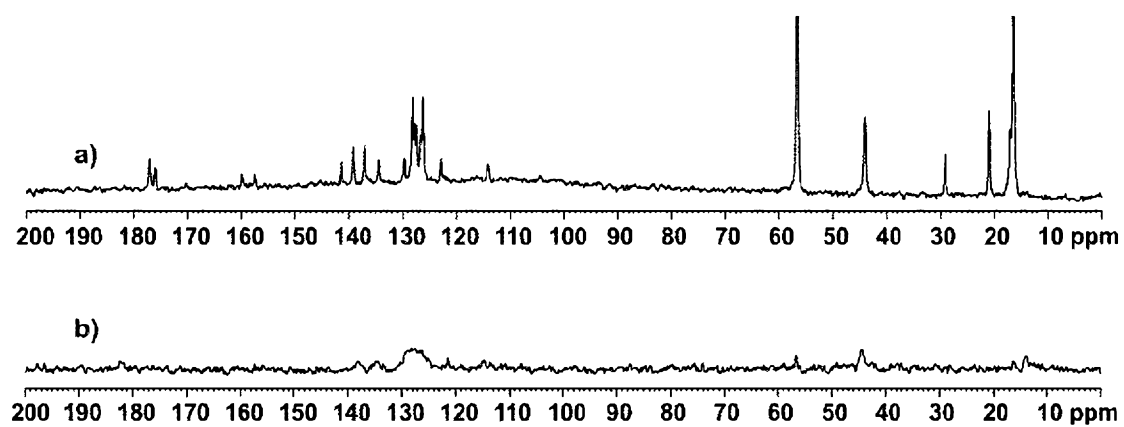


Fig. 14

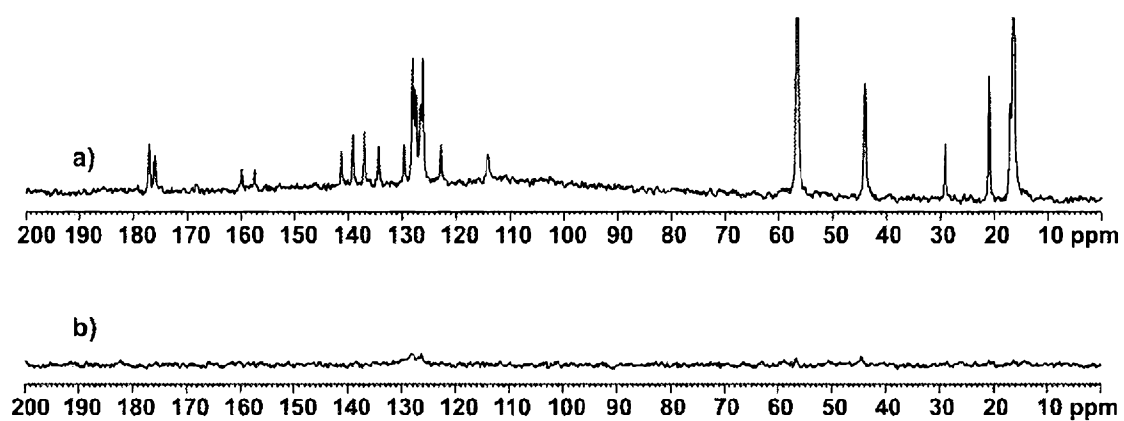


Fig. 15

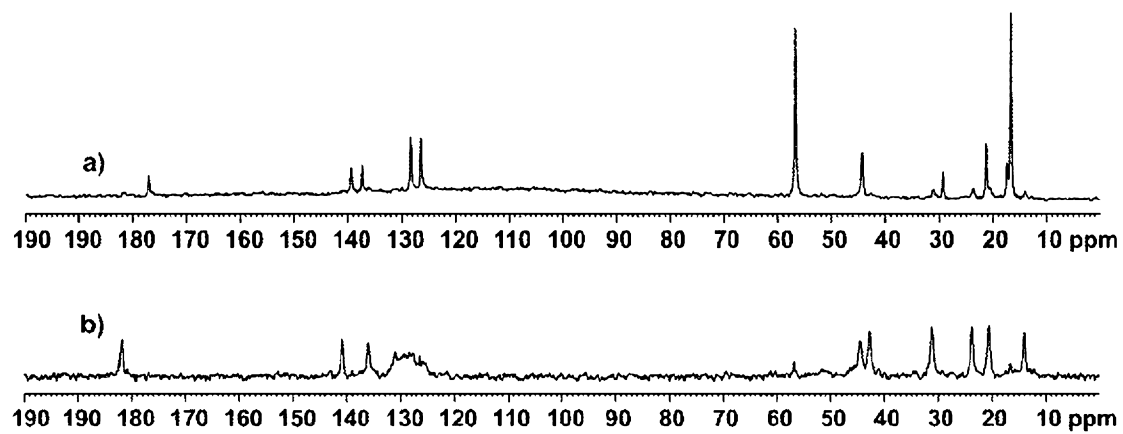


Fig. 16