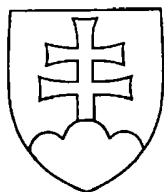


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **5. 7. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 34 802.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 7. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 6. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/07669**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/05782**

(11), (21) Číslo dokumentu:

67-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 9/00

(71) Prihlasovateľ: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;**

(72) Pôvodca: **Franckowiak Gerhard, Wuppertal, DE;**
Appolt Hubert, Kürten, DE;
Leifker Gregor, Milano, IT;
Wirges Hans-Peter, Krefeld, DE;
Ledwoch Wolfram, Langenfeld, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Stabilné soli kyseliny o-acetylsalicylovej s bázickými aminokyselinami**

(57) Anotácia:
Sú opísané stabilné soli kyseliny o-acetylsalicylovej s bázickými aminokyselinami, spôsob ich výroby a ich použitie ako liečiv.

STABILNÉ SOLI KYSELINY O-ACETYLSALICYLOVEJ S BÁZICKÝMI AMINOKYSELINAMI

Oblasť techniky

Vynález sa týka stabilných solí kyseliny o-acetylsalicylovej s bážickými aminokyselinami, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liečiv.

Doterajší stav techniky

Analgetický účinok kyseliny o-acetylsalicylovej (Aspirin®) sa terapeuticky využíva už dlho. Tak sa používa kyselina o-acetylsalicylová ako analgetikum, antipyretikum, antireumatikum, ako i nesteroidné zápaly potláčajúca účinná látka, napríklad na ošetrovanie artritidy, neuralgií a myalgii.

Kyselina o-acetylsalicylová je však iba obmedzene rozpustná a je teda dobre vhodná len na orálnu aplikáciu. Je ale známe (pozri JP-A-48056815), že soli kyseliny o-acetylsalicylovej s bážickými aminokyselinami sú vhodné na parenterálnu aplikáciu. Ako bážická aminokyselina sa používa najmä L-lyzín, D,L-lyzín alebo arginín. Môže sa tiež pridávať určitý podiel glycínu.

Soli kyseliny o-acetylsalicylovej s bážickými aminokyselinami sa už dlho používajú v rôznych indikáciách, napríklad v indikáciách, uvádzaných vyššie. Dobrá rozpustnosť týchto o-acetylsalicylátov predstavuje pritom obzvlášť pri parenterálnej aplikácii výhodu voči kyseline o-acetylsalicylovej. Kvôli tomu je potrebné vyzdvihnúť pri dlhodobom orálnom podávaní dobrú prijateľnosť o-acetylsalicylátov.

Určitá nevýhoda o-acetylsalicylátov je doteraz v ich nedostatočnej stabilite. Jednak z toho vyplýva obmedzená trvanlivosť z týchto solí vyrobených farmaceutických preparátov a jednak sa nemôže vykonávať prípadne potrebná sterilizácia účinnej látky kvôli nedostatočnej tepelnej stabilite týchto solí

tepelnou sterilizáciou, ale musí sa vykonávať iným spôsobom, napríklad pomocou plynného etylénoxidu.

Nepatrná stabilita o-acetylsalicylátov sa odvodzuje od spätnej reakcie produktu na kyselinu o-acetylsalicylovú a zodpovedajúce aminokyseliny ktorá je odborníkom známa. Aminokyseliny potom reagujú s kyselinou o-acetylsalicylovou za odštiepenia acetylovej skupiny (amidolýza) a uvoľnenia kyseliny salicylovej. Prítomnosť kyseliny salicylovej vo farmaceutických preparátoch je však nežiaduca, a preto je potrebné ju obmedziť na nepatrnú, akceptovateľnú hodnotu. Je známe, že táto odbúravacia reakcia je závislá od pH (F. Moll, Arch. Pharm., 318 (1985), 120 – 127). Zníženie hodnoty pH vedie k zosilnenej protonizácii uvoľnenej aminokyseliny, takže táto nie je k dispozícii pre následnú reakciu s o-acetylsalicylovou kyselinou alebo je k dispozícii len veľmi obmedzene. Tým sa potlačí amidolýza, a tým uvoľnenie kyseliny salicylovej.

Kvôli zvýšeniu stability farmaceutických preparátov, ktoré obsahujú o-acetylsalicyláty, sa v minulosti navrhol prídavok „kyslých„ stabilizátorov, ako je napríklad chlorid vápenatý (pozri US-A-4 265 888). Prítomnosť vápenatých iónov v produkte však nie je na ošetrenie kardiovaskulárnych ochorení bez pochybností.

Rovnako sa požadovalo, aby mal obsah vlhkosti o-acetylsalicylátových produktov značný vplyv na stabilitu. Ďalšia cesta, ktorá by mala zvýšiť stabilitu o-acetylsalicylátov, spočíva teda v znížení obsahu vlhkosti ostrým sušením. Intenzívne sušenie pri zvýšenej teplote vedie ale kvôli už prv uvažovanej nestabilite solí pri teplotách na to potrebných, k požadovanému cieľu len obmedzene alebo k nemu nevedie vôbec.

Úlohou predloženého vynálezu teda je vyrobiť kompozície, ktoré by obsahovali soľ kyseliny o-acetylsalicylovej s bázičkou aminokyselinou a ktoré by vykazovali zvýšenú stabilitu, a preto by nemali nevýhody doteraz známych o-acetylsalicylátov so zreteľom na skladovanie a/alebo sterilizovateľnosť.

Podstata vynálezu

Táto úloha bola podľa predloženého vynálezu vyriešená vynájdением kompozície, obsahujúcej soľ kyseliny o-acetylsalicylovej s bázickou aminokyselinou, pričom soľ má pri meraní rozdelenia zrnitosti na prístroji Malvern 2600D za štandardných podmienok strednú zrnitosť nad zrnitosťou 160 μm a podiel viac ako 60 % častočiek v rozmedzí 100 až 200 μm .

Výhodné sú pritom podľa predloženého vynálezu prípravky, v ktorých v nich obsiahnutá soľ kyseliny o-acetylsalicylovej s bázickou aminokyselinou má pri meraní rozdelenie zrnitosti na prístroji Malvern 2600D za štandardných podmienok strednú zrnitosť nad zrnitosťou 170 μm a podiel viac ako 70 % častočiek v rozmedzí 100 až 200 μm .

Prehľad obrázkov na výkresoch

Vynález je bližšie objasnený pomocou priložených obrázkov. Tieto ukazujú:

- Obr. 1 grafické znázornenie rozdelenia zrnitosti o-acetylsalicylátu, vyrobeného podľa príkladu 1, v porovnaní s rozdelením zrnitosti komerčného o-acetylsalicylátu (Aspisol[®]),
- Obr. 2 integrály kriviek zrnitosti z obr. 1 pre látku z príkladu 1 podľa predloženého vynálezu a Aspisol[®],
- Obr. 3 a 4 zobrazenie kryštálov o-acetylsalicylátu podľa príkladu 1 podľa predloženého vynálezu,
- Obr. 5 a 6 zobrazenie kryštálov Aspissolu[®]. S rovnakými kryštálmi sa vykonávali analýzy zrnitosti, znázornené na obr. 1 a 2.
- Obr. 7 grafické znázornenie stability pri rôznych teplotách. Uvádza sa zmena obsahu voľnej kyseliny salicylovej (v %) v o-acetylsalicyláte podľa príkladu 3 podľa predloženého vynálezu a v Aspissole[®].

O-acetylsalicyláty podľa predloženého vynálezu sa odlišujú vo svojej analýze zrnitosti zreteľne a výhodne od doteraz známych o-acetylsalicylátov. Rozdelenie veľkosti zŕn je u o-acetylsalicylátov podľa predloženého vynálezu užšie a stredná veľkosť zŕn je posunutá k vyšším rozmerom častíc (pozri obr. 1 a 2). To znamená, že o-acetylsalicyláty podľa predloženého vynálezu pozostávajú z väčších a jednotnejšie sformovaných (narastených) kryštálov. Okrem užšieho rozdelenia zrnitosti a vyššej strednej veľkosti zŕn vykazujú o-acetylsalicyláty podľa predloženého vynálezu dodatočne dobrú výraznú kryštálovú štruktúru (pozri obr. 3 a 4). V porovnaní s tým má komerčne dostupný o-acetylsalicylát Aspisol® podstatne menej výraznú kryštálovú štruktúru (pozri obr. 5 a 6).

Vyššie popísané výhodné vlastnosti o-acetylsalicylátov podľa predloženého vynálezu vedú prekvapujúco k tomu, že sa obsah zvyškovej vlhkosti o-acetylsalicylátov podľa predloženého vynálezu udrží výrazne nízky, a tým sa môže potlačiť vyššie popisovaná spätná reakcia o-acetylsalicylátov na kyselinu o-acetylsalicylovú a zodpovedajúcu aminokyselinu. Toto je obzvlášť pozoruhodné v tom, že o-acetylsalicyláty sa popisujú ako hygroskopické. O-acetylsalicyláty podľa predloženého vynálezu ale vykazujú prekvapujúco zníženú hygroskopiu. O-acetylsalicyláty podľa predloženého vynálezu sú pri rovnakej teplote podstatne stabilnejšie ako známe acetylsalicyláty s vyšším obsahom zvyškovej vlhkosti.

Soli podľa predloženého vynálezu majú obsah zvyškovej vlhkosti nižší ako 4 %, výhodne nižší ako 0,3 % a obzvlášť nižší ako 0,15 % vody.

Ako vyplýva z obr. 7, zostávajú o-acetylsalicyláty, ktoré majú obsah zvyškovej vlhkosti nižší ako 0,3 %, pri teplote 25 °C po dobu 8 týždňov so zreteľom na ich obsah voľnej kyseliny salicylovej prakticky nezmenené, zatiaľ čo o-acetylsalicyláty s obsahom zvyškovej vlhkosti napríklad vyšším ako 0,4 % podliehajú zreteľnému odbúraniu a vzostupu podielu voľnej kyseliny salicylovej. Ukazujú sa teda o-acetylsalicyláty pri teplote miestnosti alebo za chladenia ako po dlhú dobu stabilné.

O-acetylsalicyláty podľa predloženého vynálezu sa môžu vyrobiť nasledujúcim spôsobom. Všetky východiskové suroviny sú komerčne dostupné. Podľa predloženého vynálezu použiteľné aminokyseliny sa môžu vyskytovať v L- alebo D-konfigurácii alebo tiež ako zmes D- a L-formy. Výraz „aminokyseliny„ označuje podľa predloženého vynálezu obzvlášť v prírode sa vyskytujúce alfa-aminokyseliny, zahŕňa okrem toho ale tiež ich homológy, izoméry a deriváty. Ako príklad pre izoméry možno uviesť enantioméry. Deriváty môžu byť napríklad ochrannými skupinami opatrené aminokyseliny. Ako typické bázičné aminokyseliny možno uviesť lyzín, arginín, ornitín a kyselinu diaminomaslovú.

Podľa predloženého vynálezu sa roztoky reakčných partnerov, to znamená kyseliny o-acetylsalicylovej a zodpovedajúcej aminokyseliny, zmiešajú pokiaľ možno rýchlo pri teplote pod 30 °C, výhodne 20 °C až 25 °C, za normálneho tlaku a spracujú sa na homogénnu fázu. Ako rozpúšťadla pre reakčných partnerov prichádza do úvahy voda, prípadne s vodou miešateľné organické rozpúšťadlá, napríklad alkoholy, ako metylalkohol, etylalkohol alebo izopropylalkohol, obzvlášť etylalkohol a ďalej étery, ako je tetrahydrofurán (THF) alebo ketóny.

Reakční partneri sa používajú v takých množstvách, aby sa bázičná aminokyselina vyskytovala v ľahkom prebytku. Podľa predloženého vynálezu výhodný je pomer kyseliny o-acetylsalicylovej k aminokyseline 1 : 1,05 až 1 : 1,5, pričom obzvlášť výhodný pomer kyseliny o-acetylsalicylovej k aminokyseline je 1 : 1,05 až 1 : 1,2.

Podľa predloženého vynálezu by mal mať roztok kyseliny o-acetylsalicylovej obsah 1 až 10 % hmotnostných, výhodne 5 až 10 % hmotnostných a obzvlášť výhodne 6 až 8 % hmotnostných kyseliny o-acetylsalicylovej. Roztok bázičnej aminokyseliny by mal mať obsah 10 až 40 % hmotnostných, výhodne 15 až 35 % hmotnostných a obzvlášť výhodne 20 až 30 % hmotnostných aminokyseliny.

Z takto vyrobenej homogénnej zmesi sa potom vykonáva, prípadne za prídavku očkovacích kryštálov, za prídavku zreteľného prebytku acetónu

v porovnaní k reakčným partnerom, napríklad 20 % až 50 % prebytku, výhodne 30 % až 40 % prebytku, kryštalizácia kompozície podľa predloženého vynálezu. Podľa predloženého vynálezu je veľmi dôležité, aby sa teplota kryštalizačnej fázy udržiavala v pokiaľ možno úzkych hraniciach. Teplota nesmie prestúpiť 40 °C a mala by sa výhodne udržiavať pod 35 °C. Výhodná je podľa predloženého vynálezu teplota pod 25°C, obzvlášť 0 °C. Ako očkovacie kryštály sa môžu použiť kryštály požadovaného produktu, napríklad kryštály Aspisolu®. Kryštalizácia sa vykonáva za normálneho tlaku.

Rovnako je dôležité pri spôsobe podľa predloženého vynálezu dodržanie určitej energie miešania v priebehu kryštalizácie. Homogénna zmes východiskových produktov sa môže miešať len mierne. Vložená energia miešania by nemala byť vyššia ako 0,1 W na jeden liter reakčného média. Výhodná je podľa predloženého vynálezu vložená energia miešania 0,04 až 0,06 W na jeden liter reakčného média. Ako miešadlá prichádzajú do úvahy všetky doterajšie zodpovedajúcim spôsobom regulovateľné miešacie prístroje, ako je napríklad nádoba s miešadlom s prúdovou rušičkou.

Roztok by sa nemal kvôli kryštalizácii udržiavať dlhšie ako 20 hodín za vyššie uvedených podmienok. Výhodná je podľa predloženého vynálezu doba kryštalizácie nižšia ako 10 hodín za vyššie uvedených podmienok, pričom obzvlášť výhodná je doba 1 až 8 hodín.

Podľa potreby môže kompozícia podľa predloženého vynálezu obsahovať tiež glycín. Množstvo glycínu je voľne voliteľné. Výhodný je podľa predloženého vynálezu podiel 5 až 30 % hmotnostných, obzvlášť 5 až 15 % hmotnostných a obzvlášť výhodne 10 % hmotnostných glycínu v reakčnom roztoku.

Glycín sa môže podľa predloženého vynálezu pridávať do reakčnej zmesi z reakčných partnerov ako roztok vo vode alebo v organickom rozpúšťadle, miešateľnom s vodou, pričom ako organické rozpúšťadlá sa môžu použiť vyššie popísané rozpúšťadlá. Glycín sa správa voči týmto reakčným partnerom inertne. Za vyššie uvedených podmienok podľa predloženého

vynálezu sa dá viesť proces kryštalizácie oboch pevných látok (o-acetylsalicylát a glycín) z homogénnej fázy (kokryštalizácia).

Glycín sa môže podľa predloženého vynálezu pridávať tiež vo forme suspenzie k už kryštalizujúcej suspenzii o-acetylsalicylátu. Suspenzia glycínu sa môže vyrobiť podľa doterajších spôsobov. Výhodná je podľa predloženého vynálezu výroba suspenzie glycínu zo zmesi rozpúšťadiel vody a alkoholu, napríklad etylalkoholu.

Druh prídavku glycínu má vplyv na vlastnosti kompozície podľa predloženého vynálezu. Je potrebné brať do úvahy to, že prídavok glycínu ku kompozíciám podľa predloženého vynálezu nie je nutný. Obzvlášť nemá prítomnosť glycínu žiaden vplyv na stabilitu kompozícií podľa predloženého vynálezu.

Kryštalizát sa potom bežným spôsobom izoluje, napríklad filtráciou alebo odstredením. Pevná látka sa niekoľkokrát premyje organickým rozpúšťadlom, pričom výhodné sú podľa predloženého vynálezu alkoholy, ako je napríklad etylalkohol a/alebo ketóny, ako je acetón, alebo zmesi alkoholov alebo ketónov, napríklad zmesi etylalkoholu a acetónu alebo je možné použitie rôznych takýchto rozpúšťadiel.

Pevná látka sa potom usuší za zníženého tlaku. Pritom by sa mala táto teplota udržiavať pod 50 °C, výhodne pod 40 °C a obzvlášť výhodne pod 35 °C. Mal by sa použiť tlak nižší ako 5 kPa, výhodne nižší ako 3 kPa. Sušenie sa môže vykonávať za bežných podmienok, napríklad v sušiarňi.

Spôsob podľa predloženého vynálezu sa môže tiež úplne vykonávať za sterilných podmienok. Na to potrebné odchýlky od vyššie uvádzaného pracovného postupu, napríklad so zreteľom na sterilizáciu východiskových zlúčenín, ako i používané aparatúry, sú odborníkom známe.

Prípravky podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť ako analgetiká, antipyretiká, antireumatiká, ako i nesteroidálne zápaly potláčajúce účinné látky, napríklad na ošetrovanie ochorení reumatickou poruchou tvaru, neuralgií, myalgii a migrén. Obzvlášť sa môžu ale tiež použiť ako inhibítory agregácie

trombocytov v prevencii a terapii kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení (napríklad ischemických ochorení srdca, prípadov mŕtvice (stroke), stabilnej a instabilnej angíny pectoris, akútneho infarktu myokardu, operáciách bypasu, PTCA a implantáciách stentu). Ďalšou oblasťou použitia je stimulácia imunitného systému u HIV-pacientov a profylaxia tumorov (napríklad karcinóm čriev, oesophaguskarcinóm alebo karcinóm pľúc), spomalenie kognitívneho rozkladu pri syndróme demencie (napríklad Alzheimerova choroba), inhibícia tvorby žlčových kameňov, ako i ošetrovanie diabetických ochorení.

K predmetu predloženého vynálezu patria tiež farmaceutické prípravky, ktoré okrem netoxických inertných farmaceuticky vhodných nosičov obsahujú kompozície podľa predloženého vynálezu, ako i spôsob výroby týchto prípravkov.

Kompozície podľa predloženého vynálezu sa môžu prípadne tiež vyskytovať v jednom alebo niekoľkých nosičoch v mikroenkapsulovanej forme.

Kompozície podľa predloženého vynálezu majú byť vo vyššie uvedených farmaceutických prípravkoch prítomné v koncentrácii asi 0,1 až 99,5 % hmotnostných, výhodne asi 0,5 až 95 % hmotnostných.

Vyššie uvedené farmaceutické prípravky môžu vo zvláštnej forme vyhotovenia vynálezu obsahovať okrem kompozícií podľa predloženého vynálezu tiež jednu alebo viacero ďalších farmaceutických účinných látok v účinnom množstve, obzvlášť jeden alebo viacero antagonistov ADP-receptorov (napríklad Ticlopidin a Clopidogrel), antagonistov GPIIb/IIIa-receptorov (napríklad Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Orofiban, Xemilofiban a Sibrafiban), inhibítorov fosfodiesterázy (napríklad Dipyridamol), antagonistov trombínových receptorov (napríklad irudín, Hirulog a Argatroban), inhibítorov faktoru Xa (napríklad Antistatin, DX-9065 a pentasacharidy), antagonistov HMG-CoA-receptorov (napríklad Simvastatin a Cerivastatin) a/alebo antagonistov vápnika (napríklad Nifedipin).

Všeobecne sa ukázalo ako v humánnej, tak tiež vo veterinárnej medicíne ako výhodné aplikovať kvôli dosiahnutiu požadovaných výsledkov účinnú látku

alebo účinné látky podľa predloženého vynálezu v celkovom množstve asi 0,5 až asi 500 mg/kg, výhodne 5 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín, prípadne vo forme viacerých jednotlivých dávok. Jednotlivá dávka obsahuje účinnú látku alebo účinné látky podľa predloženého vynálezu výhodne v množstve asi 1 až 80 mg/kg, obzvlášť 3 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti.

Účinná látka môže pôsobiť systemicky a/alebo lokálne. Na tento účel sa môže aplikovať vhodným spôsobom, ako napríklad orálne alebo parenterálne. Pre aplikačnú cestu sa môže účinná látka podávať vo vhodných aplikačných formách.

Na orálnu aplikáciu sú vhodné známe aplikačné formy, uvoľňujúce účinnú látku rýchlo a/alebo modifikovane, ako napríklad tablety (nepoťahované, ako i poťahované tablety, napríklad s povlakmi rezistentnými voči žalúdočným šťavam, FDT (Fast dissolve Tabletten), šumivé tablety, žuvacie tablety), kapsule, dražé, granuláty, pelety, prášky, emulzie, suspenzie a roztoky.

Parenterálna aplikácia môže prebiehať bez resorpčného kroku (intravenózna, intraarteriálna, intrakardiálna, intraspinálna alebo intralumbálna) alebo za zaradenia resorpcie (intramuskulárna, subkutánna, intrakutánna alebo intraperitoneálna). Na parenterálnu aplikáciu sú vhodné ako aplikačné formy okrem iného injekčné a infúzne prípravky vo forme roztokov, suspenzií, emulzií, lyofilizátov a sterilných práškov.

Topická aplikácia vo forme supozitórií alebo transdermálnych systémov (napríklad náplaste, ETS-systémy), ako i v krémoch, mastiach, želé, sprejoch alebo rozpustené v organických alebo anorganických rozpúšťadlách, sú ďalšie aplikačné možnosti.

Účinné látky sa môžu previesť pomocou známych spôsobov na uvedené aplikačné formy. Toto sa vykonáva s použitím inertných netoxických farmaceuticky vhodných pomocných látok. K týmto patria okrem iného nosiče (napríklad mikrokryštalická celulóza), rozpúšťadlá (napríklad kvapalné polyetylén glykoly), emulgátory (napríklad natriumdodecylsulfát), dispergačné činidlá (napríklad polyvinylpyrolidón), syntetické a prírodné biopolyméry

(napríklad albumín), stabilizátory (napríklad antioxidanty, ako je kyselina askorbová), farbivá (napríklad anorganické pigmenty, ako sú oxidy železa) alebo látky korigujúce chuť a/alebo zápach.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je v nasledujúcom bližšie objasnený na základe neobmedzujúcich výhodných príkladov vyhotovenia. Pokiaľ nie je uvedené inak, týkajú sa údaje o množstve hmotnostných percent.

Príklad 1

Lyzínacetylsalicylát

Do sterilnej a apyrogénnej nádoby s miešadlom s rušičkou prúdu sa dá cez sterilný filter apyrogénny roztok 9,9 kg kyseliny o-acetylsalicylovej v 120 kg etylalkoholu. Pri teplote 20 °C až 25 °C sa pridá v priebehu krátkej doby sterilne prefiltrovaný apyrogénny roztok 9,0 kg lyzínhydrátu v 26,5 kg apyrogénnej vody a roztoky sa miešajú tak, aby teplota neprestúpila 30 °C. Pridá sa 50 g očkovacích kryštálov a už kryštalizujúca zmes sa za chladenia na teplotu 0 °C zmieša so 120 kg sterilne filtrovaného acetónu. Zmes sa nechá za mierneho miešania kryštalizovať pri teplote 0 °C po dobu jednu až osem hodín. Kryštalizát sa za aseptických podmienok izoluje na filtri alebo v odstredivke. Vlhký produkt sa na deliacom prístroji premyje niekoľkokrát etylalkoholom. Tento vlhký produkt sa za aseptických podmienok prevedie do sušiarne a tu sa suší za tlaku nižšieho ako 3 kPa a pri teplote nie vyššej ako 40 °C.

Získa sa takto 89 až 94 % požadovaného produktu, ktorý má obsah zvyškovej vlhkosti 0,10 až 0,15 %.

Príklad 2

D,L-lyzínacetylsalicylát s 10 % glycínu

Do sterilnej a apyrogénnej nádoby s miešadlom s rušičkou prúdu sa dá cez sterilný filter apyrogénny roztok 9,9 kg kyseliny o-acetylsalicylovej v 145 kg etylalkoholu. Pri teplote 20 °C až 25 °C sa pridá v priebehu krátkej doby sterilne

prefiltrovaný apyrogénny roztok 9,0 kg D,L-lyzínhydrátu a 2,4 kg glycínu v 35 kg apyrogénnej vody a roztoky sa miešajú tak, aby teplota neprestúpila 30 °C. Pridá sa 50 g očkovacích kryštálov a už kryštalizujúca zmes sa za chladenia na teplotu 0 °C zmieša so 120 kg sterilne filtrovaného acetónu. Zmes sa nechá za mierneho miešania kryštalizovať pri teplote 0 °C po dobu jednu až osem hodín. Kryštalizát sa za aseptických podmienok izoluje na filtri alebo v odstredivke. Vlhký produkt sa na deliacom prístroji premyje niekoľkokrát postupne etylalkoholom a acetónom. Tento vlhký produkt sa za aseptických podmienok prevedie do sušiarne a tu sa suší za tlaku nižšieho ako 3 kPa a pri teplote nie vyššej ako 40 °C.

Získa sa takto 90 až 95 % požadovaného produktu, ktorý má obsah zvyškovej vlhkosti 0,10 až 0,15 %.

Příklad 3

D,L-lyzínacetylsalicylát s 10 % glycínu

Do sterilnej a apyrogénnej nádoby s miešadlom s rušičkou prúdu sa dá cez sterilný filter apyrogénny roztok 9,9 kg kyseliny o-acetylsalicylovej v 120 kg etylalkoholu. Pri teplote 20 °C až 25 °C sa pridá v priebehu krátkej doby sterilne prefiltrovaný apyrogénny roztok 9,0 kg D,L-lyzínhydrátu v 26,5 kg apyrogénnej vody a roztoky sa miešajú tak, aby teplota neprestúpila 30 °C. Pridá sa 50 g očkovacích kryštálov a už kryštalizujúca zmes sa za chladenia na teplotu 0 °C zmieša so 120 kg sterilne filtrovaného acetónu. Zmes sa nechá za mierneho miešania kryštalizovať pri teplote 0 °C po dobu jednu až osem hodín. Vo zvlášťnej sterilnej a apyrogénnej nádobe s miešadlom sa vyrobí aseptická suspenzia 2,1 kg glycínu v 8 kg apyrogénnej vody a 25 kg etylalkoholu. Táto sa dá do suspenzie salicylátu. Kryštalová zmes sa za aseptických podmienok izoluje na filtri alebo v odstredivke. Vlhký produkt sa na deliacom prístroji premyje niekoľkokrát etylalkoholom. Tento vlhký produkt sa za aseptických podmienok prevedie do sušiarne a tu sa suší za tlaku nižšieho ako 3 kPa a pri teplote nie vyššej ako 40 °C.

Získa sa takto 89 až 94 % požadovaného produktu, ktorý má obsah zvyškovej vlhkosti 0,10 až 0,15 %.

Stanovenie rozdelenia zrnitosti

Kompozícia podľa predloženého vynálezu, ako i komerčne dostupný Aspisol® (firma Bayer AG) sa skúšajú na meracom prístroji Malvern 2600 D (firma Malvern) za nasledujúcich štandardných podmienok.

Merací prístroj Malvern 2600 pozostáva z He/Ne-lasera, meracej kyvety s termostatizovateľným systémom zásobnej nádrže, Fourierových šošoviek a multiprvkového detektora. Merané intenzity svetla sa prevádzajú na rozdelenie zrnitosti. Orientácia lasera a šošovky sa manuálne nastaví pred každým meraním a merací prístroj sa kontroluje meraním hodnoty naprázdno. Impulzy hodnoty naprázdno nesmú prestúpiť maximálnu hodnotu 20 pre prvok detektora.

Skúšobné vzorky sa ručne pretrepú po dobu asi 15 sek., potom sa špachtľou odoberie vzorka. Množstvo vzorky sa riadi podľa prípustnej oblasti obskurácie (0,1 až 0,3) meracieho prístroja. Odoberatá vzorka sa s pomocou bežného dispergačného činidla, ako je Baysilon M10® (firma Bayer), šetrne v kadičke preddisperguje (rozmiešaním sklenenou tyčinkou) a potom sa zavedie do zásobnej nádrže meracieho prístroja, ktorá je rovnako naplnená dispergačným činidlom. Kadička sa dispergačným činidlom úplne vymyje, aby sa zaručila reprezentatívna vzorka.

Meranie sa vykonáva s nastavenou ohniskovou vzdialenosťou 300 mm, termostatizovaním 20 °C a prípustnou oblasťou obskurácie 0,1 až 0,3.

Produkt sa zmeria po dobe ultrazvuku 0, 15 a 60 sekúnd. Ultrazvukový člen sa pre toto nachádza v zásobnej nádrži obehu produktu. Suspenzia sa v uzatvorenom obehu čerpá cez meraciu kyvetu. Detektorom registrované signály sa vyhodnotia a prepočítajú sa na rozdelenie zrnitosti.

Takto získané výsledky sú znázornené na obr. 1 a 2.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozícia, obsahujúca soľ kyseliny o-acetylsalicylovej s bázickou aminokyselinou, **vyznačujúca sa tým**, že soľ má pri meraní rozdelenia zrnitosti na prístroji Malvern 2600D za štandardných podmienok strednú zrnitosť nad zrnitosťou 160 μm a podiel viac ako 60 % častí so zrnitosťou v rozmedzí 100 až 200 μm .

2. Kompozícia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že soľ kyseliny o-acetylsalicylovej s bázickou aminokyselinou má pri meraní rozdelenia zrnitosti na prístroji Malvern 2600D za štandardných podmienok strednú zrnitosť nad zrnitosťou 170 μm a podiel viac ako 70 % častí so zrnitosťou v rozmedzí 100 až 200 μm .

3. Kompozícia podľa niektorého z nárokov 1 alebo 2, **vyznačujúca sa tým**, že bázická aminokyselina je zvolená zo skupiny zahrňujúcej lyzín, arginín, histidín, ornitín alebo kyselinu diaminomaslovú.

4. Kompozícia podľa nároku 3, **vyznačujúca sa tým**, že bázickou aminokyselinou je lyzín.

5. Kompozícia podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúca sa tým**, že dodatočne obsahuje podiel 5 až 15 % hmotnostných glycínu.

6. Kompozícia podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúca sa tým**, že dodatočne obsahuje podiel 10 % hmotnostných lyzínu.

7. Spôsob výroby kompozície podľa niektorého z nárokov 1 až 6, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje rýchle zmiešanie roztokov kyseliny o-

acetylsalicylovej a bázekej aminokyseliny vo vode alebo s vodou miešateľnom organickom rozpúšťadle pri teplote pod 30 °C a za normálneho tlaku tak, aby sa aminokyselina vyskytovala v reakčnom roztoku v ľahkom prebytku, prídavok acetónu a prípadne očkovacích kryštálov pri teplote pod 40 °C a pri normálnom tlaku, miešanie nie dlhšie ako 20 hodín pri teplote pri energii miešania nie vyššej ako 0,1 W na jeden liter reakčného média, izoláciu pevnej látky, premytie organickým rozpúšťadlom a sušenie pri teplote pod 50 °C za tlaku pod 5 kPa, ako i prípadne prídavok 5 až 30 % hmotnostných glycinu ako roztoku vo vode alebo s vodou miešateľnom organickom rozpúšťadle k reakčnému roztoku alebo ako suspenzia ku kryštalizujúcej suspenzii o-acetylsalicylátu.

8. Spôsob podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že sa roztoky kyseliny o-acetylsalicylovej a bázekej aminokyseliny miešajú pri teplote v rozmedzí 20 °C až 25 °C a za normálneho tlaku.

9. Spôsob podľa nároku 7 alebo 8, **vyznačujúci sa tým**, že pomer kyseliny o-acetylsalicylovej k aminokyseliny v reakčnom roztoku je 1 : 1,05 až 1 : 1,2.

10. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 9, **vyznačujúci sa tým**, že sa pridáva 30 % až 40 % prebytok acetónu.

11. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 10, **vyznačujúci sa tým**, že teplota v priebehu a po prídavku acetónu je 0 °C.

12. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 11, **vyznačujúci sa tým**, že sa zmes po prídavku acetónu mieša po dobu 1 až 8 hodín.

13. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 12, **vyznačujúci sa tým**, že energia miešania je 0,04 až 0,06 W na jeden liter reakčného média.

14. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 13, **vyznačujúci sa tým**, že sušenie prebieha pri teplote pod 35 °C.

15. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 14, **vyznačujúci sa tým**, že sušenie prebieha za tlaku nižšieho ako 3 kPa.

16. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 15, **vyznačujúci sa tým**, že sa pridá 10 % hmotnostných glycinu.

17. Spôsob podľa niektorého z nárokov 7 až 16, **vyznačujúci sa tým**, že sa vykonáva za sterilných podmienok.

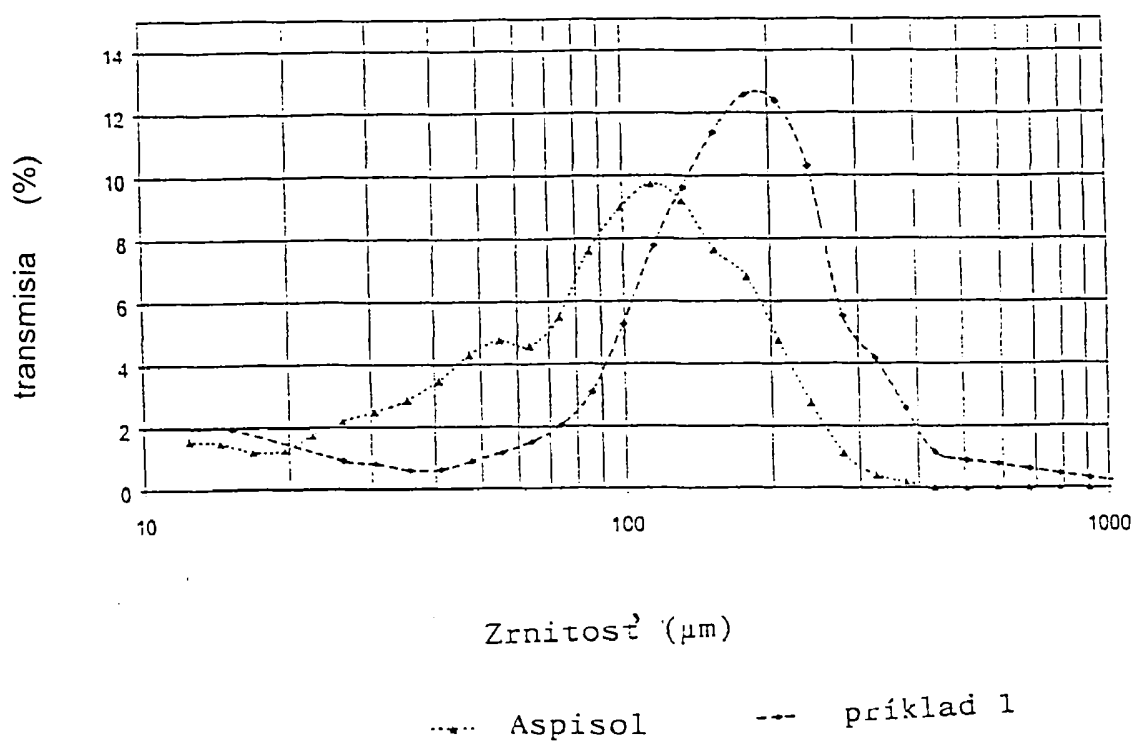
18. Liečivo, **vyznačujúce sa tým**, že obsahuje aspoň jednu kompozíciu podľa niektorého z nárokov 1 až 6.

19. Liečivo podľa nároku 18, **vyznačujúce sa tým**, že obsahuje jednu alebo viacero farmaceuticky účinných látok, obzvlášť jednu alebo viacero zo skupiny zahrňujúcej antagonistov ADP-receptorov, antagonistov GPIIb/IIIa-receptorov, inhibítory fosfodiesterázy, antagonistov trombínových receptorov, inhibítory faktoru Xa, antagonistov HMG-CoA-receptorov a/alebo antagonistov vápnika.

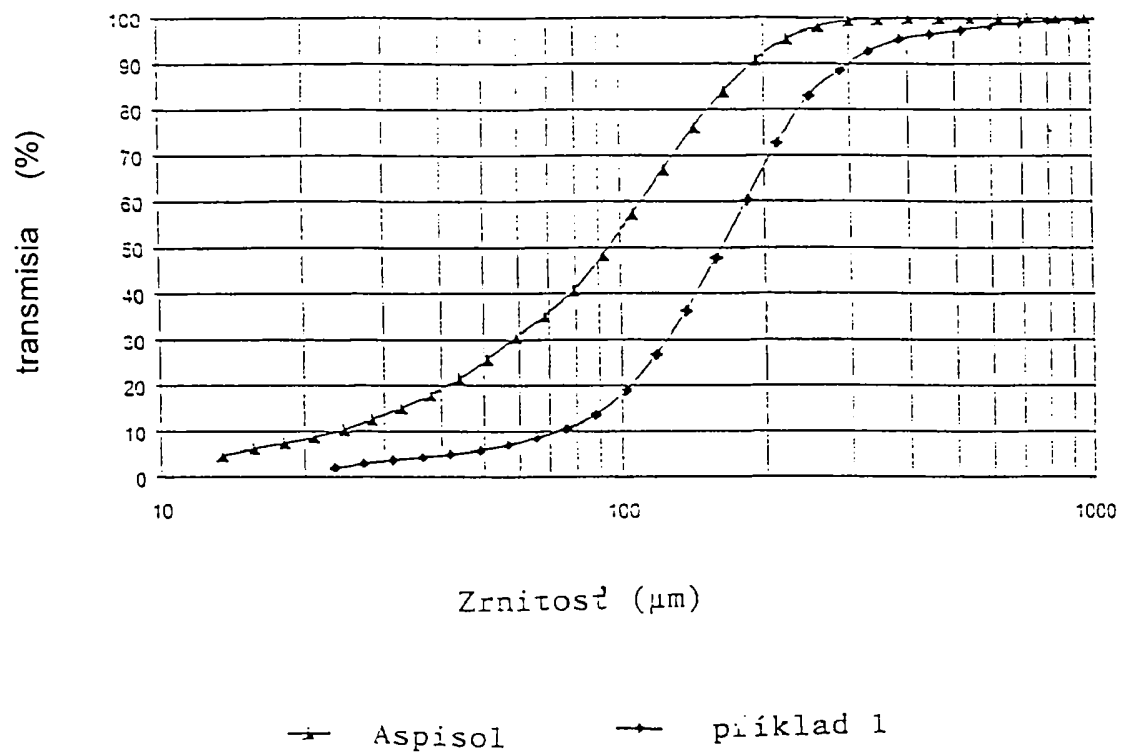
20. Použitie kompozícií podľa niektorého z nárokov 1 až 6 na výrobu liečiv na ošetrovanie artritídy, neuralgií, myalgii a/alebo migrén.

21. Použitie kompozícií podľa niektorého z nárokov 1 až 6 na výrobu liečiv na ošetrovanie myokardiálneho infarktu, prípadov mŕtvice, ischemických ochorení srdca, angíny pectoris, operácií bypasu, PTCA a/alebo implantácií stentov.

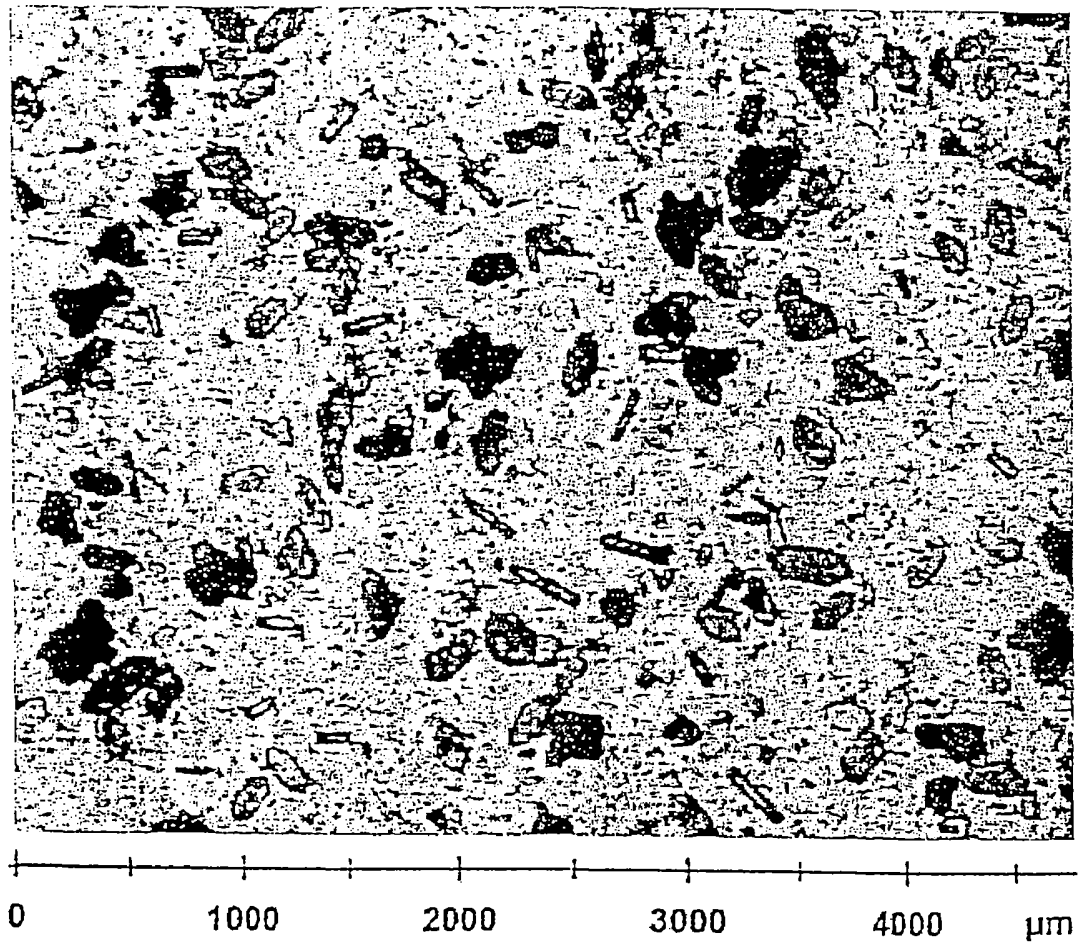
obr. 1



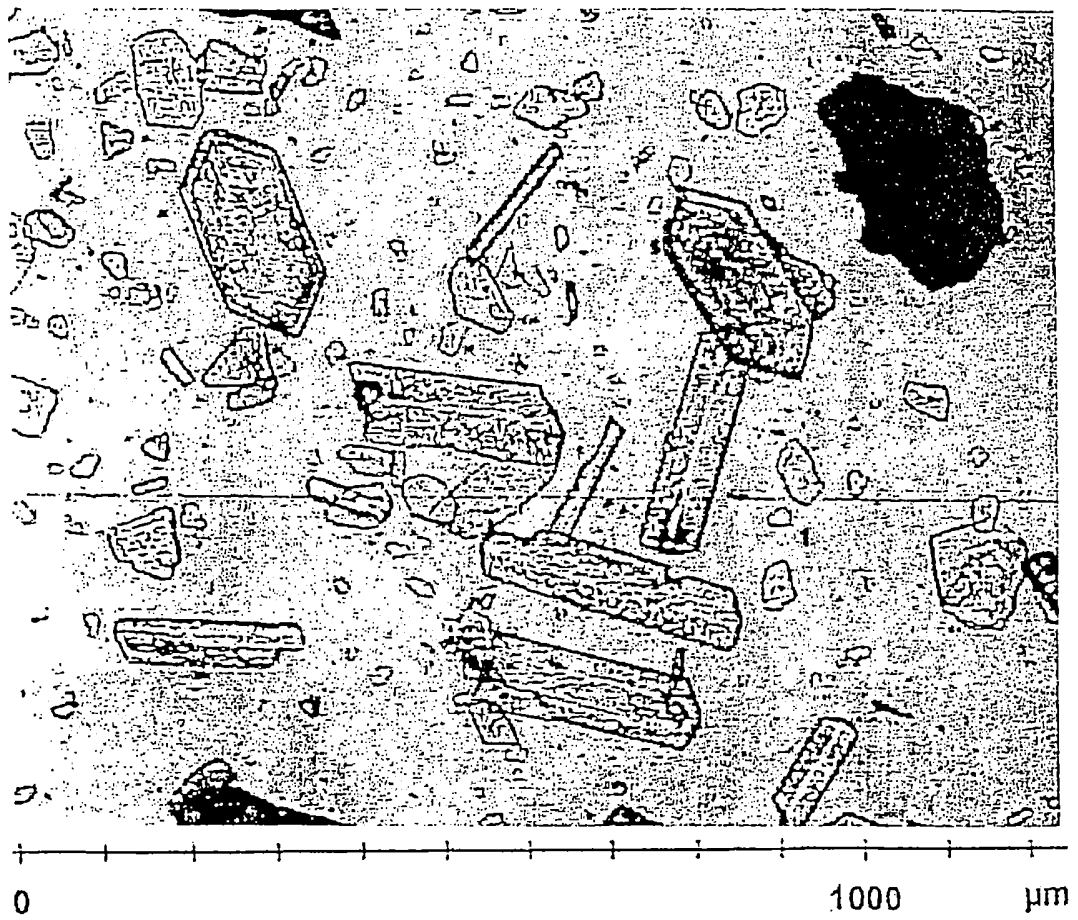
obr. 2



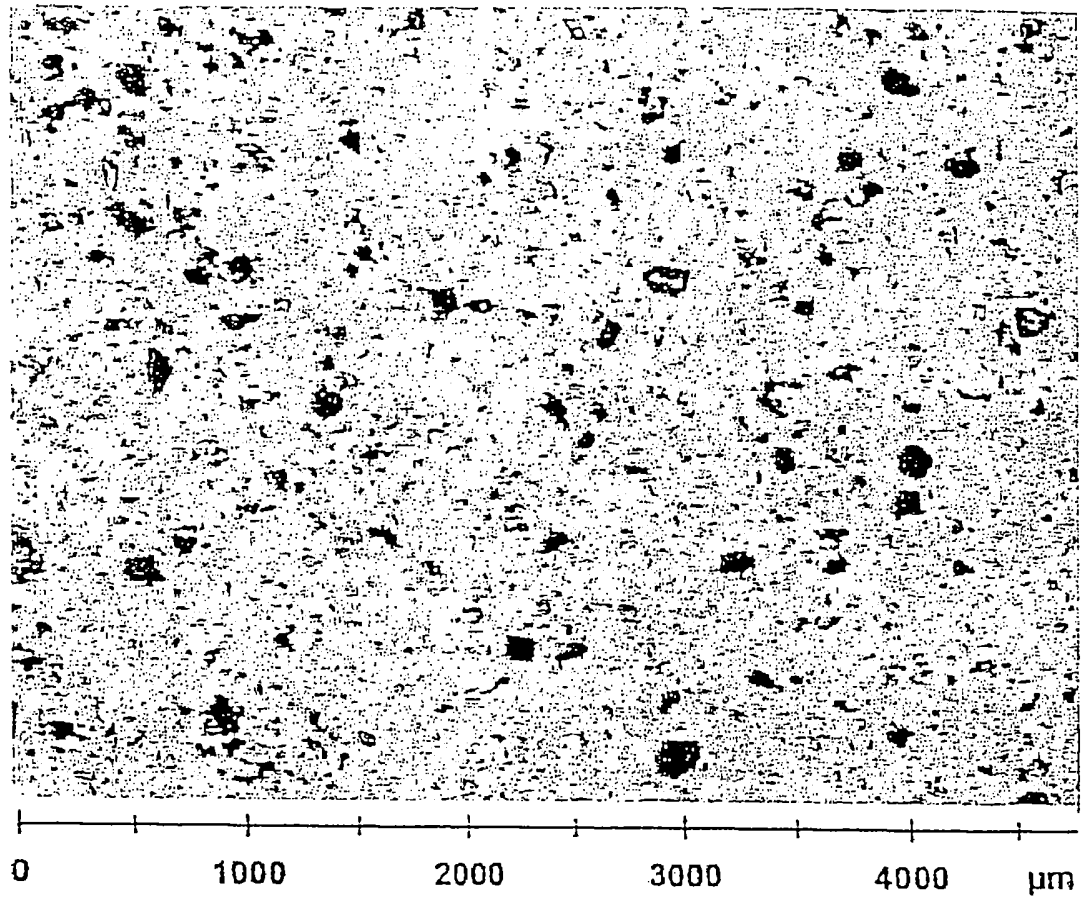
obr. 3



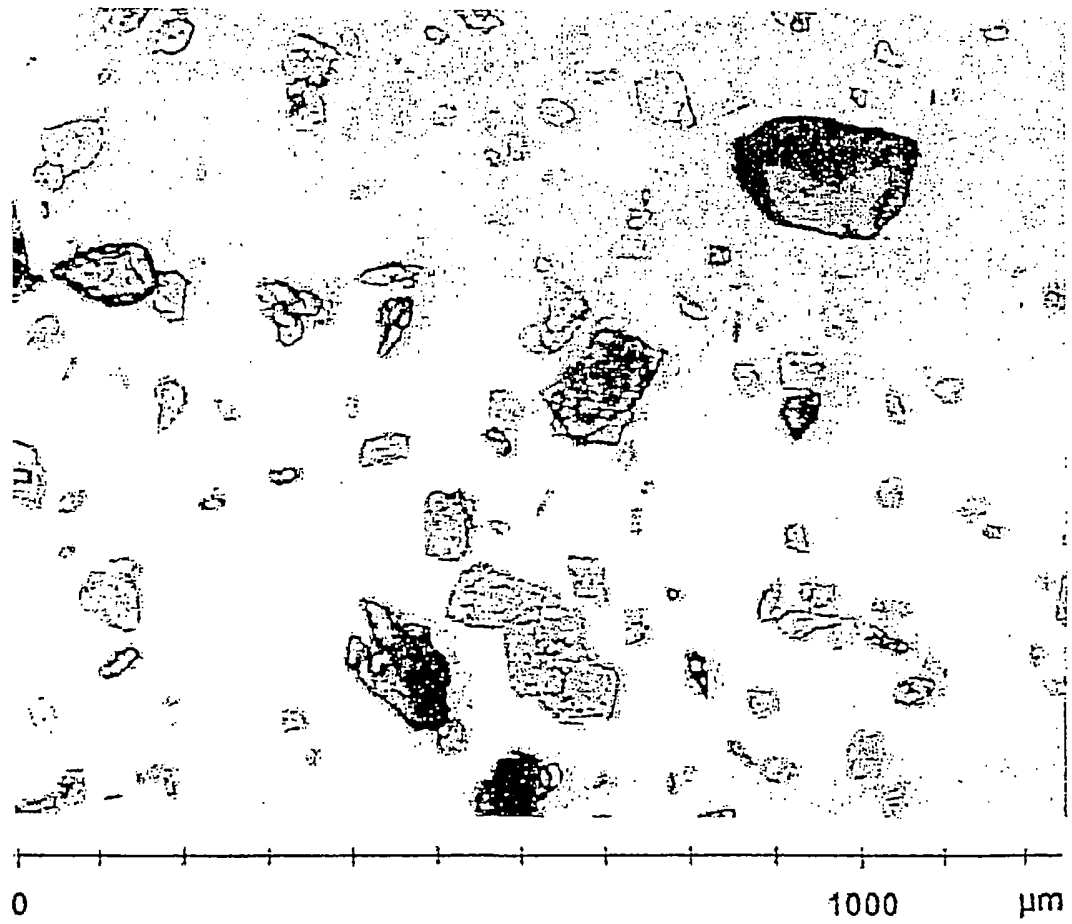
obr. 4



obr. 5

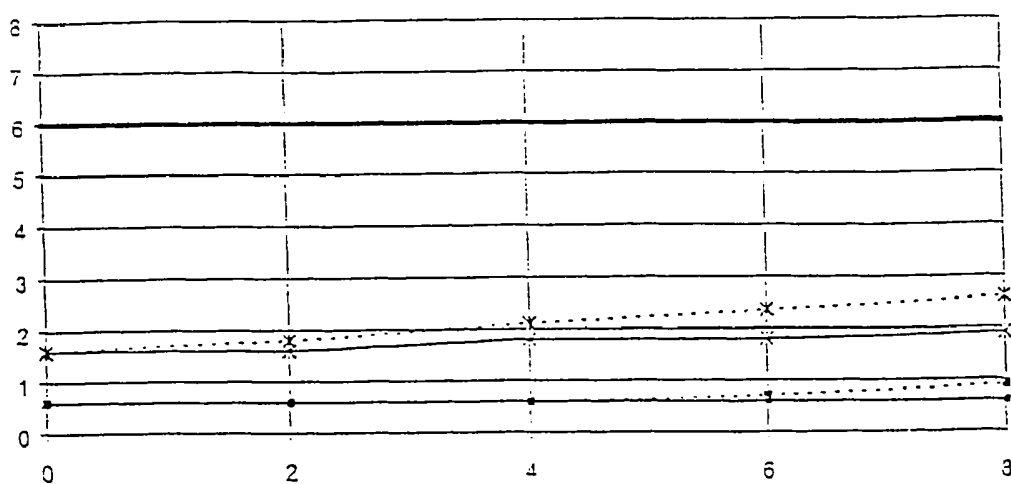


obr. 6



obr. 7

% voľnej kyseliny salicylovej (vzťahnuté
na kyselinu acetylsalicylovú)



čas (týždne)

—●— Príklad 3/25 °C

—*— Aspisol/30 °C

—●— príklad 3/30 °C

—*— Aspisol/25 °C

— hranice