

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2005-546**
 (22) Přihlášeno: **30.08.2005**
 (40) Zveřejněno: **04.04.2007**
 (Věstník č. 4/2007)
 (47) Uděleno: **28.02.2007**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.04.2007**
 (Věstník č. 15/2007)

(11) Číslo dokumentu:

297 830

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

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

(56) Relevantní dokumenty:

WO 92/08686 A1; US 5869101 A; US 5843863 A.

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce:

Svoboda Michal RNDr. CSc., Praha, CZ

Svobodová Xenia RNDr. CSc. MBA, Praha, CZ

(74) Zástupce:

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

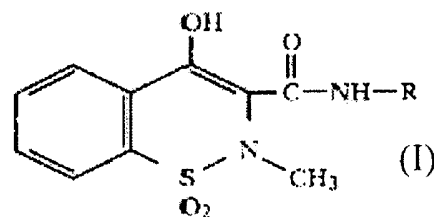
protizánětlivého léčiva s pomocnou látkou podle tohoto vynálezu, 17 až 40 % hmotnostních mikrokrytalické celulózy, koloidní oxid křemičitý v množství až do 0,3 % hmotnostního a rozvolňovadlo v množství do 4 % hmotnostních, popřípadě povrchově aktivní látku v množství do 0,1 hmotn. %. Tento pevný farmaceutický prostředek může být plněn do tobolek nebo použit pro přípravu tablet.

(54) Název vynálezu:

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

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby jemně krystalické směsi, obsahující krystaly nesteroidního protizánětlivého léčiva, o průměrné délce nejvýše 145 µm, zvoleného ze skupiny, zahrnující deriváty 2-arylpropionové kyseliny, oxicyamy nebo sulfonanilidy, při němž se hrubě krystalická látka patřící mezi nesteroidní protizánětlivá léčiva, zvolená ze skupiny, zahrnující deriváty 2-arylpropionové kyseliny mající volnou skupinu -CH(CH₃)COOH nebo -CH₂CH₂COOH, jež může být i ve formě farmaceuticky přijatelné soli, připojené přímo nebo prostřednictvím karbonylové funkční skupiny na cyklický systém a s výhodou aromatický cyklický systém, oxicyamy obecného vzorce I, kde R je arylový nebo heteroarylový cyklický systém, a sulfonanilid nimesulid, za teploty 35 až 50 °C rozpustí v organickém rozpouštědle zvoleném ze skupiny, zahrnující C₃-C₄ ketonové sloučeniny, C₁-C₄ alkoholy a C₁-C₄ karboxylové sloučeniny nebo jejich směsi, poté se roztok distribuuje do vody, obsahující pomocnou látku zvolenou ze skupiny, zahrnující mikrokrytalickou celulózu, oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon nebo jejich směsi, která je ochlazená na teplotu 0 až 20 °C, načež se produkt přefiltruje a vysuší. Dále zahrnuje jemně krystalickou směs nesteroidního protizánětlivého léčiva, zvoleného ze skupiny, zahrnující 2-arylpropionové kyseliny, oxicyamy nebo sulfonanilidy, s pomocnou látkou, připravené uvedeným způsobem. Rovněž zahrnuje pevný farmaceutický prostředek, vykazující významně zlepšené vlastnosti při disoluci, který obsahuje 60 až 78 % hmotnostních jemně krystalické směsi nesteroidního



(I)

CZ 297830 B6

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

5

Oblast techniky

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

Dosavadní stav techniky

15

Nesteroidní protizánětlivá léčiva, označovaná zkratkou NSAID či pojmem nesteroidní antirevmatika nebo (NSA) pro jejich hlavní indikaci v léčbě revmatických onemocnění, mají značný klinický význam. Jsou široce používána pro své antipyretické, antiflogistické a analgetické účinky. Základním mechanismem působení těchto látek je tlumení syntézy prostaglandinů inhibicí enzymu jejich syntézy, cyklooxygenázy 1 a 2 (COX1 a COX2; Vane: Nat. New Biol: 231 (25),
 20 232–5, 1971). Chemicky se jedná zejména o deriváty kyseliny 2-arylpropionové (profeny), substituované 2H-1,2-benzothiazinové deriváty („oxicamy“), sulfoanilidy (nimesulid) a další látky, vesměs ve vodě špatně rozpustné organické kyseliny, se společnými farmakologickými vlastnostmi.

25

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

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

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

40

Mezi často používaná léčiva z této skupiny patří například nimesulid, chemickým názvem N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)-methansulfonamid, patřící do skupiny sulfonanilidů, piroxicam, chemickým názvem 4-hydroxy-2-methyl-3-[(2-pyridyl)aminokarbonyl]-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid, patřící do skupiny oxicamů a ibuprofen, chemickým názvem kyselina 2-(4-isobutylfenyl)-propionová, patřící do skupiny derivátů kyseliny 2-arylpropionové.
 45

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

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

55

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

S(+)-ibuprofen na rozdíl od R(-)-ibuprofenu inhibuje v klinicky relevantních koncentracích cyklooxygenázu. Oba enantiomery jsou tedy vzhledem k farmakologickým vlastnostem odlišnými látkami a liší se i způsobem metabolisme. R(-)-ibuprofen se účastní pochodů metabolismu lipidů a je spolu s endogenními mastnými kyselinami začleňován do tryglyceridů. S(+)-ibuprofen se těchto méně obvyklých metabolických reakcí neúčastní a je proto považován za metabolický „čistší“ formu než racemát. Racemická směs podaná člověku vykazuje přeměnu 50 až 60 % R(-) enantiomeru na formu S(+), ovšem tato inverze se liší u jednotlivých subjektů i v závislosti na ovlivňovaném stavu. Nedávné studie prokázaly, že k dosažení klinického přínosu racemického ibuprofenu lze podávat pouze poloviční dávku samotného S(+)-ibuprofenu (A. M. Evans; Clin. Rheumatol. 20, suppl. 1, S9-14, 2001).

Komerčně dostupné přípravky, obsahující jako účinnou složku racemický ibuprofen, jsou již známy a různými formulacemi s racemickým ibuprofenem se také zabývá mnoho patentů (např. US 5 512 302, WO 94/10 994, US 4 911 921, US 4 806 359, US 4 835 187). Vzhledem k tomu, že aktivní substancí je racemický ibuprofen, musí farmaceutický přípravek pro dosažení srovnatelného léčebného účinku obsahovat více účinné složky, čímž je organismus zbytečně zatěžován nepotřebnými balastními látkami a léková forma musí být objemnější.

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

Patent DE 3 922 441 řeší tento problém použitím vápenaté soli S(+)-ibuprofenu. Analogicky popisují patentové přihlášky WO 92 20 334 a WO 94/10 994 farmaceutické prostředky obsahující S(+)-ibuprofen ve formě soli, a to zvláště soli sodné. Je zřejmé, že použití S(+)-ibuprofen ve formě soli dovoluje zvýšení teploty tání a zabrání problémům, které jsou specificky spojeny s nízkou teplotou tání aktivní složky. Případně se do farmaceutického složení k S(+)-ibuprofenu ve formě soli mohou přidávat další složky, jako diuretika (WO 92/05 786) či antihistaminika (WO 92/05 783).

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

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

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

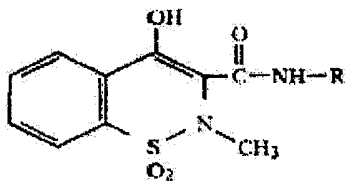
Rovněž bylo zjištěno, že pevný farmaceutický prostředek připravený za použití produktu vyrobeného způsobem podle předkládaného vynálezu, vykazuje překvapivě zlepšené uvolňování účinné složky, a to například i ve srovnání s komerčně dostupným farmaceutickým prostředkem například s obsahem S(+)-ibuprofenu.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby jemně krystalické směsi, obsahující krystaly nesteroidního protizánětlivého léčiva, o průměrné délce nejvýše 145 μm , zvoleného ze skupiny, zahrnující deriváty 2-arylpropionové kyseliny, oxicamy nebo sulfonanilidy, jehož podstata spočívá v tom, že se hrubě krystalická látka patříící mezi nesteroidní protizánětlivá léčiva, zvolená ze skupiny zahrnující

deriváty 2-arylpropionové kyseliny mající volnou skupinu $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, jež může být i ve formě farmaceuticky přijatelné soli, připojené přímo nebo prostřednictvím karbonylové funkční skupiny na cyklický systém a s výhodou aromatický cyklický systém,

oxicamy obecného vzorce I,



(I)

kde R je arylový nebo heteroarylový cyklický systém, a

sulfonanilid nimesulid,

za teploty 35 až 55 $^{\circ}\text{C}$ rozpustí v organickém rozpouštědle zvoleném ze skupiny, zahrnující C_3 - C_4 ketonové sloučeniny, C_1 - C_4 alkoholy a C_1 - C_4 karboxylové sloučeniny nebo jejich směsi, poté se roztok distribuuje do vody, obsahující pomocnou látku zvolenou ze skupiny, zahrnující mikrokrytalickou celulózu, oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon nebo jejich směsi, která je ochlazená na teplotu 0 až 20 $^{\circ}\text{C}$, načež se produkt přefiltruje a vysuší.

Hrubě krystalickou látkou ze skupiny derivátů 2-arylpropionové kyseliny je při provádění způsobu podle vynálezu s výhodou S(+)-ibuprofen.

Významem způsobu podle předloženého vynálezu je, že pomocnou látkou je s výhodou mikrokrytalická celulóza.

Přítomnost pomocné látky v chladicí kapalině napomáhá vzniku krystalů s vhodnou velikostí a tokovými vlastnostmi pro formulaci ve formě tablet, nebo pro plnění do tobolek. Jako vhodné pomocné látky pro krystalizaci byly použity například polyvinylpyrrolidon (kollidon 30), mikro-

krystalická celulóza Avicel® (registrovaná obchodní známka FMC Corporation), koloidní oxid křemičitý Aerosil® (registrovaná obchodní známka Degussa A.G.) nebo jejich směs.

5 Dále je význakem způsobu podle vynálezu, že organické rozpouštědlo je vybráno ze skupiny, zahrnující C₃–C₄ ketonové sloučeniny, C₁–C₄ alkoholy a C₁–C₄ karboxylové sloučeniny, nebo jejich směs. S výhodou je rozpouštědlo zvoleno ze skupiny, zahrnující aceton, ethylmethylketon, 2–propanol a kyselinu octovou.

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

15 Význakem způsobu podle předmětného vynálezu je dále, že hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv se rozpustí v rozpouštědle při teplotě 50 °C.

20 Předmětem předloženého vynálezu je rovněž jemně krystalická směs obsahující krystaly o průměrné délce nejvýše 145 µm nesteroidního protizánětlivého léčiva, zvoleného ze skupiny, zahrnující deriváty 2–arylpropionové kyseliny, oxixamy nebo sulfonanilidy, a pomocné látky, zvolené ze skupiny, zahrnující mikrokrytalickou celulózu, oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon nebo jejich směsi, připravená způsobem podle předloženého vynálezu.

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

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

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

Význakem vynálezem je dále, že jemně krystalická směs podle vynálezu jako pomocnou látku výhodně obsahuje mikrokrytalickou celulózu.

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

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

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

50 Povrchově aktivní látkou podle vynálezu je s výhodou laurylsíran sodný.

Pevný farmaceutický produkt podle vynálezu obsahuje ve výhodném provedení jemně krystalickou směs podle vynálezu, kde nesteroidním protizánětlivým léčivem obsaženým v jemně krystalické směsi podle vynálezu, která je složkou pevného farmaceutického prostředku, je S(+)-ibu-
55

profen a pomocnou látkou je látka vybraná ze skupiny zahrnující mikrokrystalickou celulózu, oxid křemičitý nebo polyvinylpyrrolidon nebo jejich směs, s výhodou mikrokrystalická celulóza.

5 Pevný farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu je možné připravit přímým míse-
ním složek a vyznačuje se dobrými tokovými vlastnostmi, stlačitelností i lisovatelností. Jemně
krystalická směs totiž sestává z nepravidelně tvarovaných krystalů nepříliš výrazně podlouhlého
tvaru, poměr délky k šířce krystalu se pohybuje kolem 2:1, což získaný produkt činí zvláště
vhodným pro přípravu table přitonným tabletováním a pro plnění do želatinových tobolek.
10 Z obou uvedených lékových forem vykazuje tento prostředek významně zlepšené uvolňování
účinné látky ve srovnání s prostředkem obsahujícím hrubě krystalické nesteroidní protizánětlivé
léčivo.

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

Popis obrázků na výkresech

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

Na ob. 2 je znázorněné uvolňování účinné látky z tobolek vyrobených podle receptury A, při-
čemž se měnil poměr S(+)-ibuprofenu a mikrokrystalické celulózy (Avicel®), použité pro přípra-
30 vu jemně krystalické směsi. Použité hmotnostní poměry S(+)-ibuprofenu a Avicelu® byly (v gra-
mech): 10:6; 10:3; 10:1,5. Na kolmici (ose y) je množství uvolněné účinné látky v % a na vodo-
rovnné základně (ose x) je znázorněn čas v minutách.

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

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

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

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

Obr. 7 ukazuje fotografie krystalů jemně krystalické směsi obsahující S(+)-ibuprofen, získané
způsobem podle tohoto vynálezu za použití acetonu (7A), 2-propanolu (7B), ethylmethyleketonu

(7C) a kyseliny octové (7D) jako rozpouštědla, racemické směsi ibuprofenu získané způsobem podle vynálezu (7E) a hrubých krystalů S(+)-ibuprofenu (7F).

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

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1

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

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

25

Příklad 2

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

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

40 Příklad 3

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

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

Příklad 4

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

Rozpuštěný S(+)-ibuprofen v acetonu se za pokračujícího míchání rychlostí vyšší než 800 otáček za minutu nalitím přidá do vody s aerosilem. Po vyloučení pevného produktu se tento následně oddělí vhodným filtrem a promyje studenou vodou. Konečný produkt se vysuší v lyofilizátoru.
 10

Příklady receptur k přípravě pevného farmaceutického prostředku pro plnění do tobolky z tvrdé želatiny, který obsahuje jako účinnou látku jemně krystalickou směs obsahující S(+)-ibuprofen vyrobenou podle výše uvedených příkladů.
 15

Smíchány byly následující látky:

Receptura A:

20	<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
	Jemně krystalická směs obsahující	
	S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 1	78,00
	Mikrokrystalická celulóza	20,2
25	Koloidní oxid křemičitý	0,3
	Stearan hořečnatý	1,45
	Laurylsíran sodný	0,05

Receptura B:

30	<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
	Jemně krystalická směs obsahující	
	S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 1	78,00
	Mikrokrystalická celulóza	17,7
35	Koloidní oxid křemičitý	0,3
	Sodná sůl karboxymethylškrobu	0,4

Receptura C1:

40	<u>Složka</u>	<u>% hmotnostní</u>
	Jemně krystalická směs obsahující	
	S(+)-ibuprofen vyrobená podle příkladu 1	78,00
	Mikrokrystalická celulóza	17,7
	Koloidní oxid křemičitý	0,3
45	Sodná sůl kroskarmelozy	4,0

Receptura C2:

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

10 Receptura D:

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

20 Receptura E:

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

30 Receptura F:

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

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

Léková forma: tobolky

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

50

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

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

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

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

- 25 Léková forma: tablety

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

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

- 40 Alternativní rozpouštědla pro krystalizaci

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

- 45

Tabulka 1

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

Obsah racemické směsi ibuprofenu činil v jemně krystalické směsi za stejných podmínek, za použití mikrokrytalické celulózy jako pomocné látky a acetonu jako rozpouštědla, 77,90 % hmotnostních (teoret. obsah 76,86 % hmotnostních). Z těchto výsledků je zřejmé, že při krystalizaci za přítomnosti pomocné látky z kteréhokoli ze sledovaných rozpouštědel nedochází ke ztrátám oproti předpokládanému, teoretickému obsahu aktivní látky.

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

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

Tabulka 2

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

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

5 Další látky typu NSAID

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

10

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

15

Tabulka 3

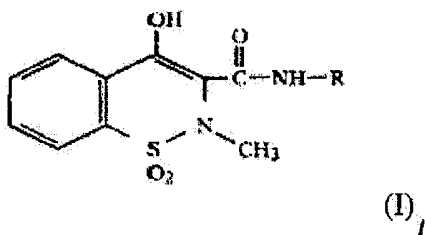
Aktivní látka	rozpouštědlo	pomocná látka	obsah teoretický, v % hmotn. směsi	obsah naměřený, v % hmotn. směsi
nimesulid	aceton	Avicel®	76,89	76,00
piroxicam	ethylmethylketon	Avicel®	72,50	67,54

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

30

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob výroby jemně krystalické směsi, obsahující krystaly nesteroidního protizánětlivého léčiva, o průměrné délce nejvýše 145 μm , zvoleného ze skupiny, zahrnující deriváty 2-arylpropionové kyseliny, oxicamy nebo sulfonanilidy, **v y z n a ě n ý t í m**, že se hrubě krystalická látka patří mezi nesteroidní protizánětlivá léčiva, zvolená ze skupiny, zahrnující
- 10 deriváty 2-arylpropionové kyseliny mající volnou skupinu $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, jež může být i ve formě farmaceuticky přijatelné soli, připojené přímo nebo prostřednictvím karboxylové funkční skupiny na cyklický systém a s výhodou aromatický cyklický systém,
- 15 oxicamy obecného vzorce I,



kde R je arylový nebo heteroarylový cyklický systém, a

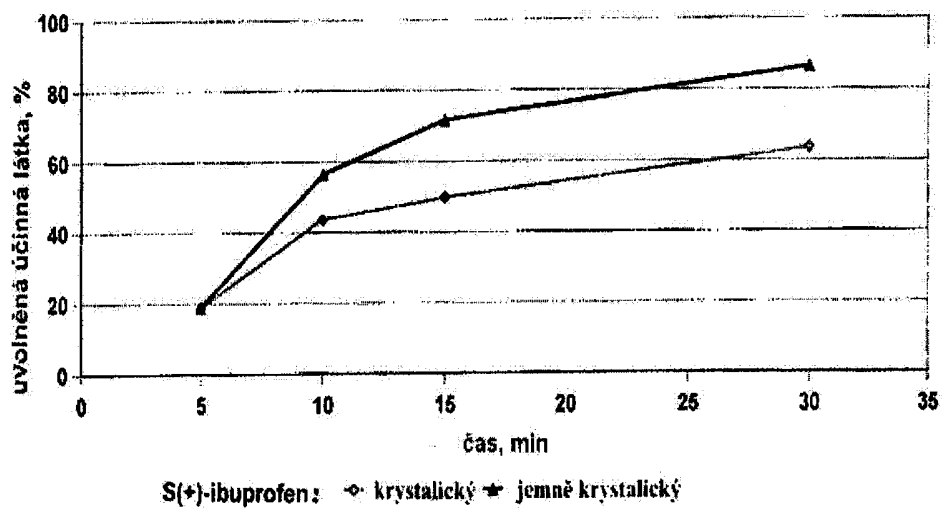
sulfonanilid nimesulid,

- 20 za teploty 35 až 55 $^{\circ}\text{C}$ rozpustí v organickém rozpouštědle zvoleném ze skupiny, zahrnující C_3 – C_4 ketonové sloučeniny, C_1 – C_4 alkoholy, a C_1 – C_4 karboxylové sloučeniny nebo jejich směsi, poté se roztok distribuuje do vody, obsahující pomocnou látku zvolenou ze skupiny, zahrnující mikrokrystalickou celulózu, oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon nebo jejich směsi, která je ochlazená
- 25 na teplotu 0 až 20 $^{\circ}\text{C}$, načež se produkt přefiltruje a vysuší.

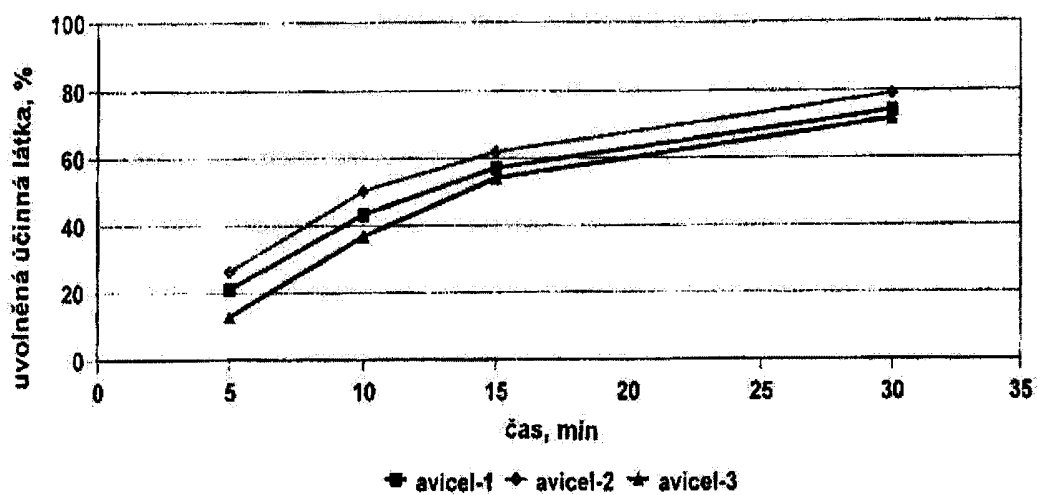
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že jako hrubě krystalická látka ze skupiny derivátů 2-arylpropionové kyseliny se použije S(+)-ibuprofen.
- 30 3. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že jako pomocná látka se použije mikrokrystalická celulóza.
4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že jako organické rozpouštědlo se použije aceton, ethylmethyleketon, 2-propanol nebo kyselina octová.
- 35 5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že hrubě krystalická látka ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv se rozpustí v rozpouštědle při teplotě 50 $^{\circ}\text{C}$.
6. Jemně krystalická směs obsahující krystaly o průměrné délce nejvýše 145 μm nesteroidního protizánětlivého léčiva, zvoleného ze skupiny, zahrnující deriváty 2-arylpropionové kyseliny, oxixamy nebo sulfonamidy, a pomocné látky, zvolené ze skupiny, zahrnující mikrokrystalickou celulózu, oxid křemičitý a polyvinylpyrrolidon nebo jejich směsi, připravitelná způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5.
- 40 7. Jemně krystalická směs podle nároku 6, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje 20 až 99,5 % hmotn. nesteroidního protizánětlivého léčiva a 0,5 až 80 % hmotn. pomocné látky.
- 45

8. Jemně krystalická směs podle nároků 6 až 7, **vyznačená tím**, že obsahuje 76,9 až 99,5 % hmotn. nesteroidního protizánětlivého léčiva a 0,5 až 23,1 % hmotn. pomocné látky.
- 5 9. Jemně krystalická směs podle nároků 6 až 8, **vyznačená tím**, že nesteroidním protizánětlivým léčivem je S(+)-ibuprofen.
- 10 10. Jemně krystalická směs podle nároků 6 až 9, **vyznačená tím**, že pomocnou látkou je mikrokrytalická celulóza.
- 10 11. Pevný farmaceutický prostředek, **vyznačený tím**, že obsahuje 60 až 78 % hmotn. jemně krystalické směsi podle nároku 6 až 10, 17 % hmotn. až 40 % hmotn. mikrokrytalické celulózy, koloidní oxid křemičitý v množství od 0,3 % hmotn., rozvolňovadlo v množství do 4 % hmotn., a popřípadě povrchově aktivní látku v množství do 0,1 % hmotn.
- 15 12. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 11, **vyznačený tím**, že nesteroidním protizánětlivým léčivem obsaženým v jemně krystalické směsi, která je složkou pevného farmaceutického prostředku, je S(+)-ibuprofen.
- 20 13. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 12, **vyznačený tím**, že pomocnou látkou je mikrokrytalická celulóza.
- 25 14. Pevný farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 11 až 13, **vyznačený tím**, že rozvolňovadlo je vybráno ze skupiny zahrnující sodnou sůl karboxymethylškrobu a sodnou sůl kroskarmelozy.
- 15 15. Pevný farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 11 až 14, **vyznačený tím**, že je ve formě tablet.
- 30 16. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 15, **vyznačený tím**, že je ve formě potahovaných tablet nebo tablet pokrytých filmem.
- 35 17. Pevné farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 11 až 14, **vyznačený tím**, že je plněn do želatinových tobolek.
- 35 18. Pevný farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 11 až 14, **vyznačený tím**, že obsahuje povrchově aktivní látku v množství do 0,1 % hmotn.
- 40 19. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 18, **vyznačený tím**, že povrchově aktivní látkou je laurylsíran sodný.
- 40 20. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 18 nebo 19, **vyznačený tím**, že je ve formě tablet.
- 45 21. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 20, **vyznačený tím**, že je ve formě potahovaných tablet nebo tablet pokrytých filmem.
- 50 22. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 18 nebo 19, **vyznačený tím**, že je plněn do želatinových tobolek.

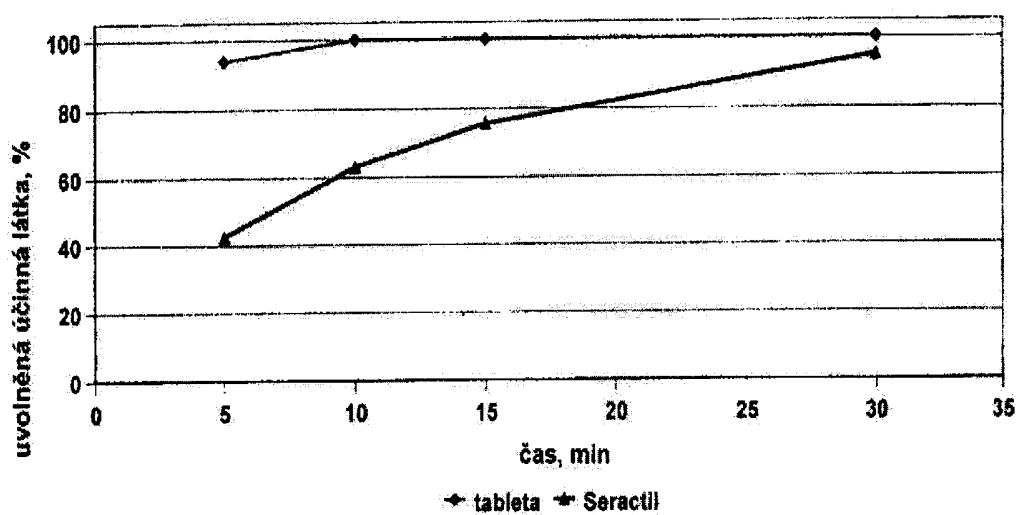
Obr. 1



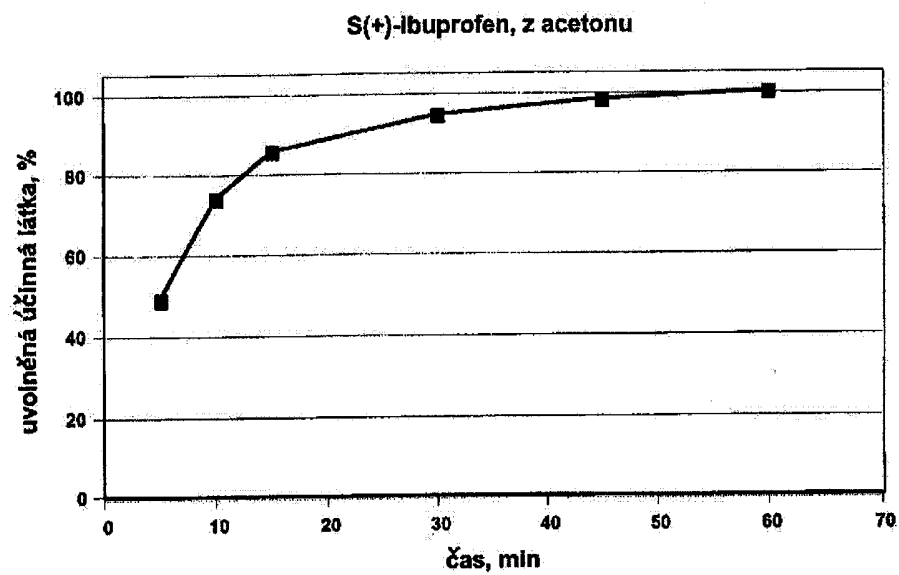
Obr. 2



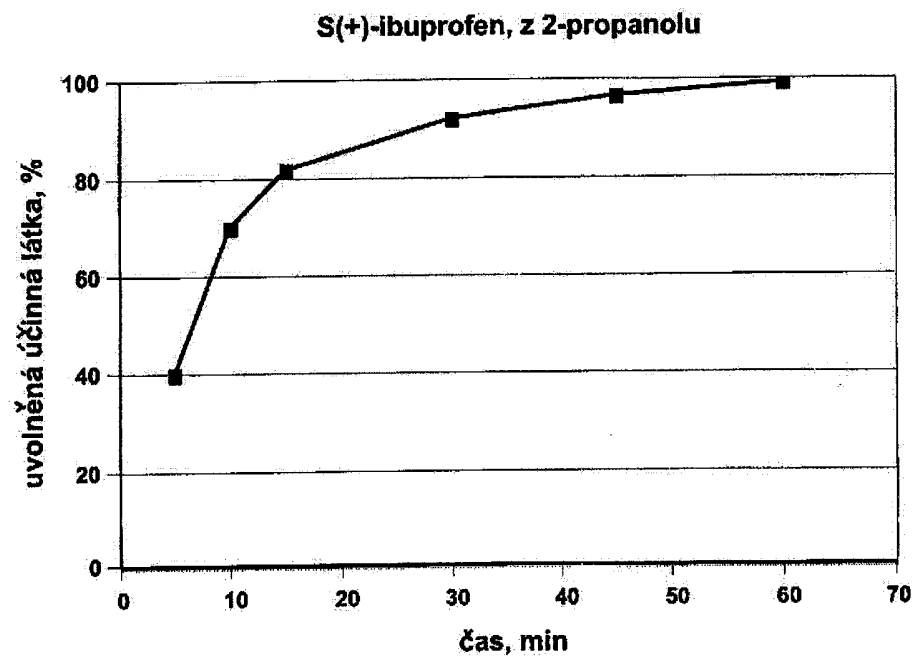
Obr. 3



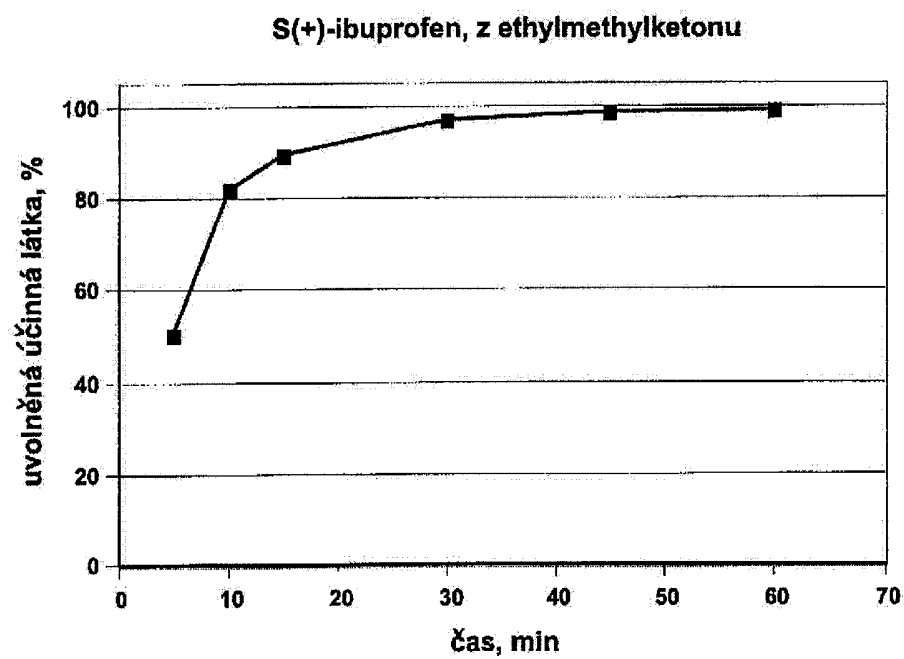
Obr. 4A



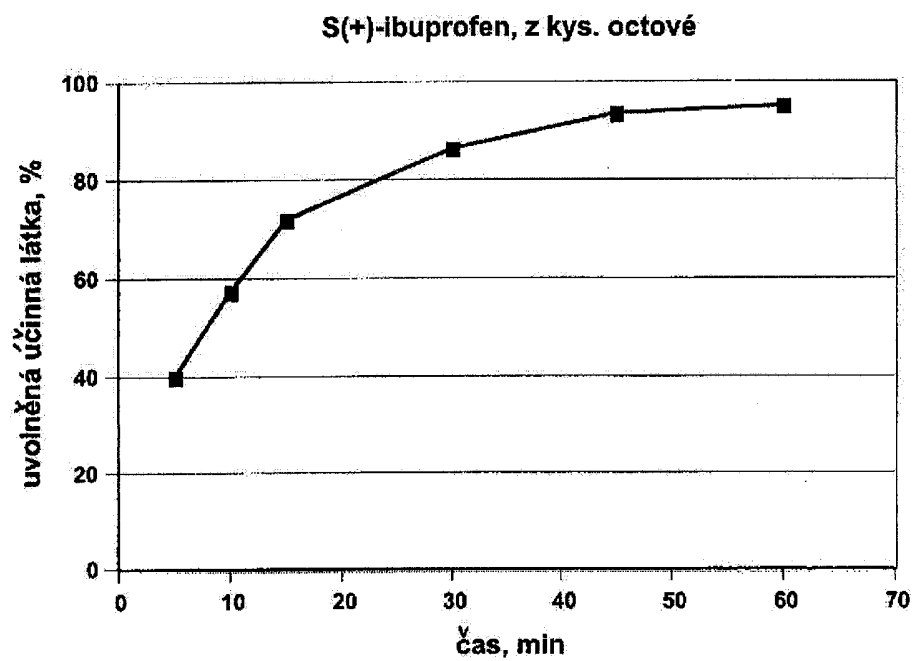
Obr. 4B



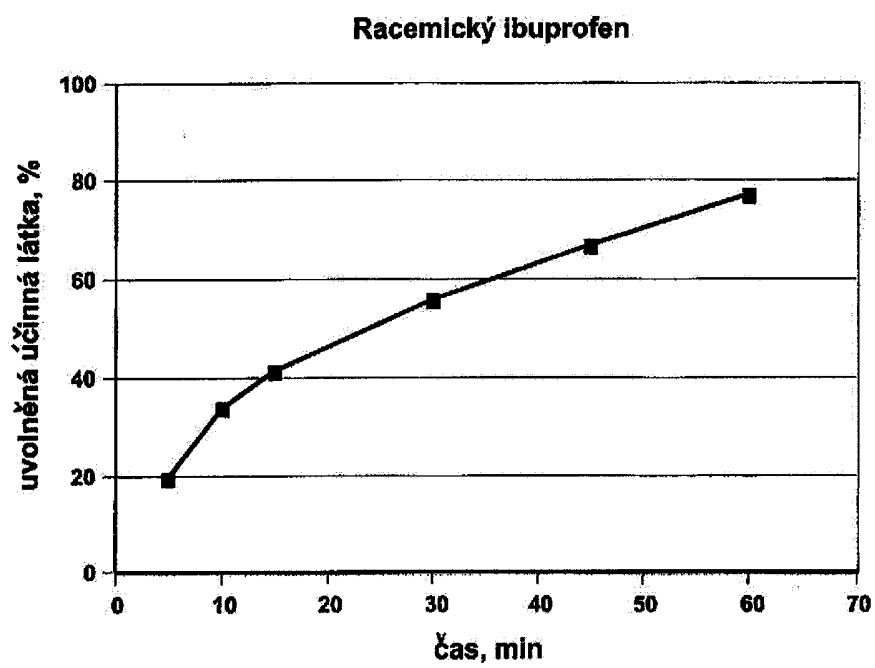
Obr. 4C



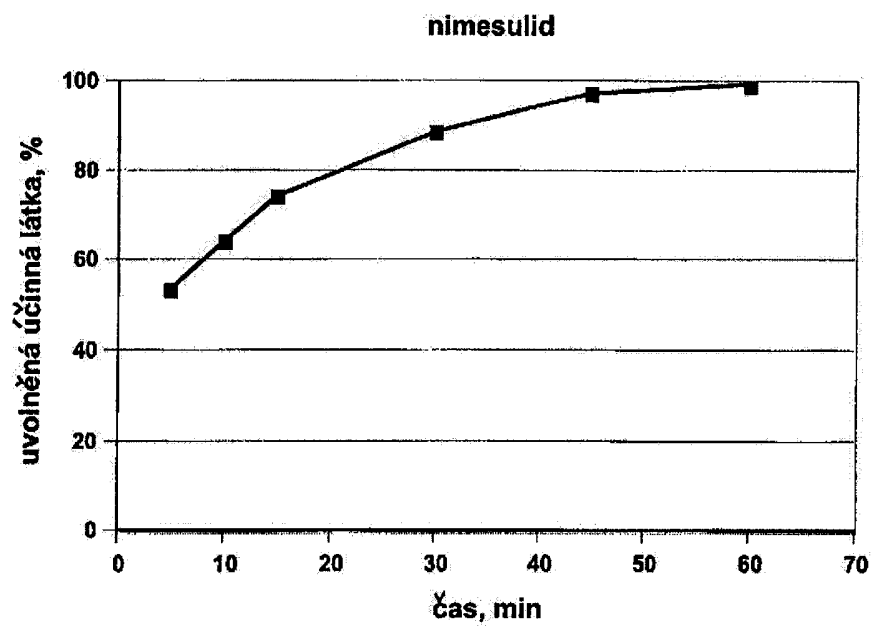
Obr. 4D



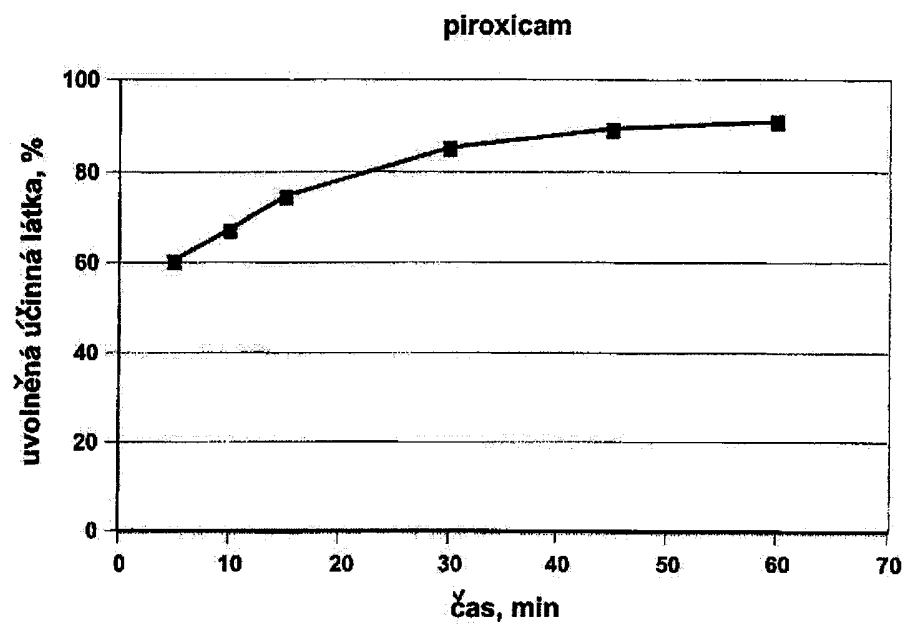
Obr. 4E



Obr. 5



Obr. 6



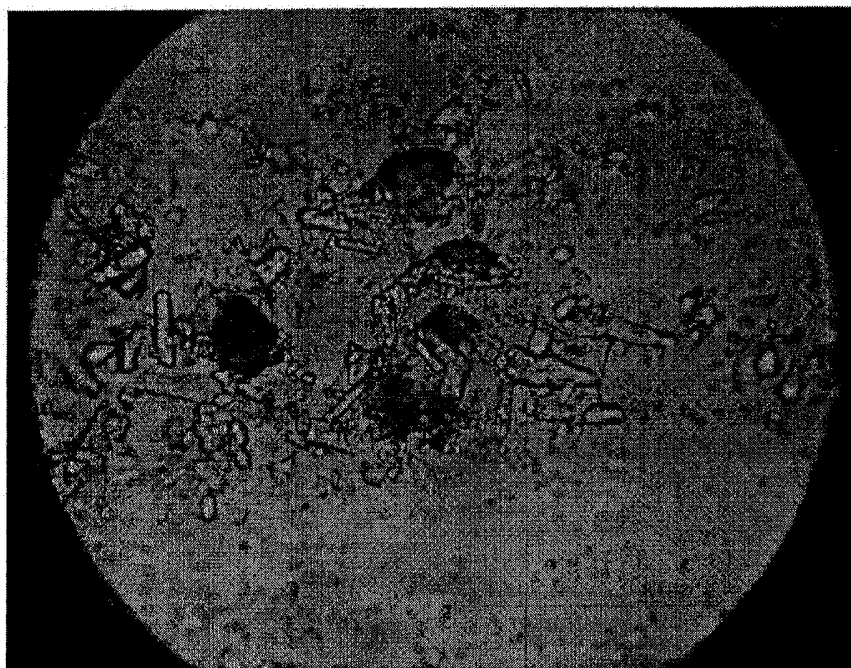
Obr. 7A

S(+)-ibuprofen z acetonu



Obr. 7B

S(+)-ibuprofen z 2-propanolu



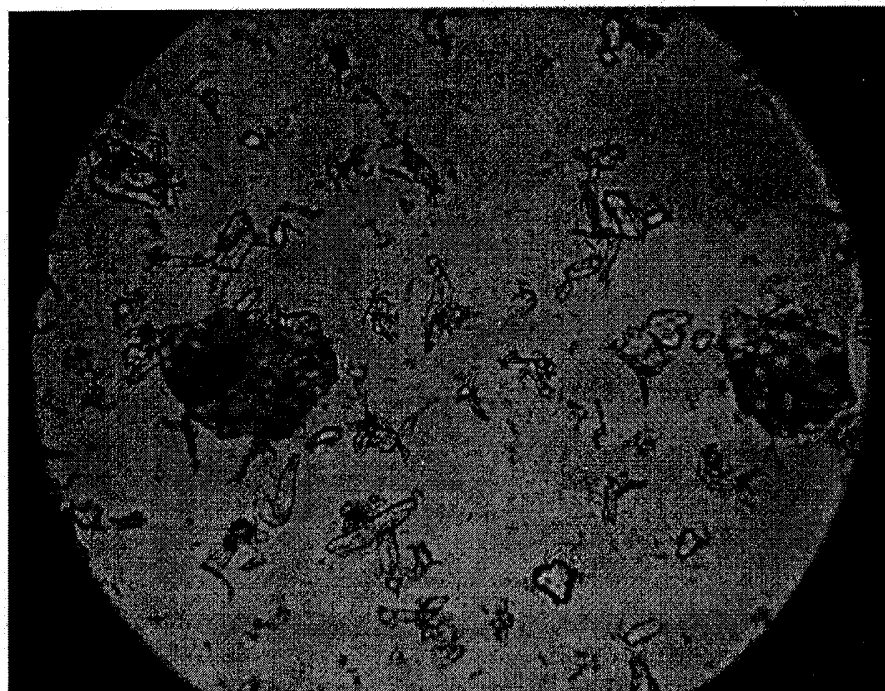
Obr. 7C

S(+)-ibuprofen z ethylmethylketonu



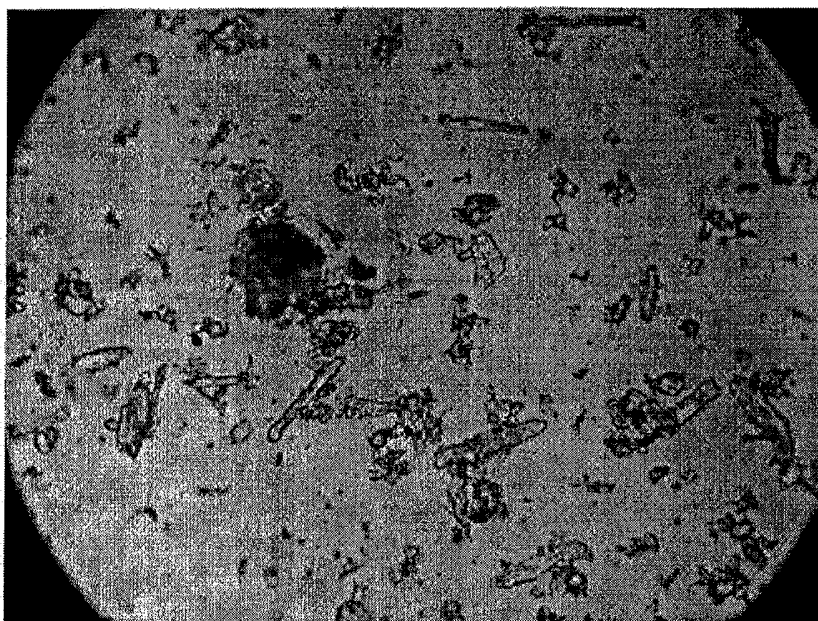
Obr. 7D

S(+)-ibuprofen z kyseliny octové



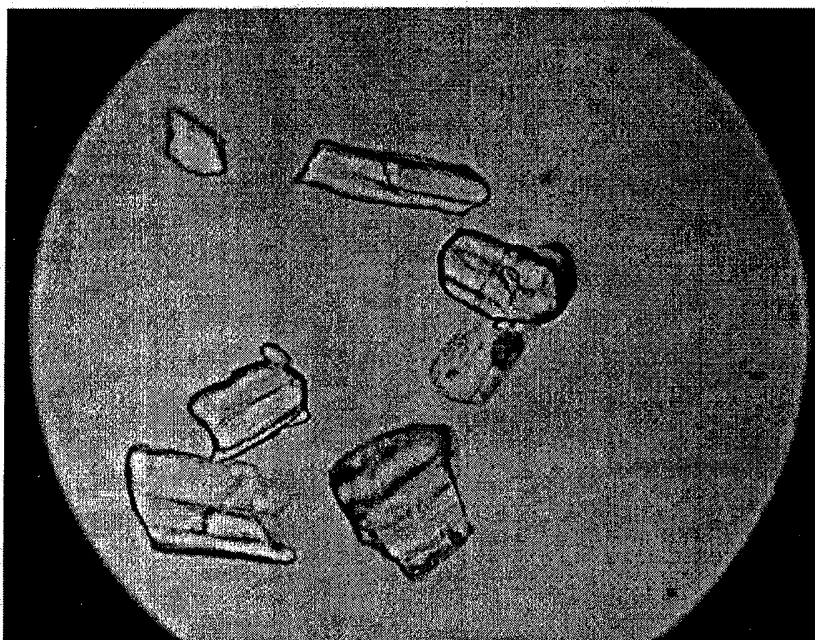
Obr. 7E

Racemický ibuprofen



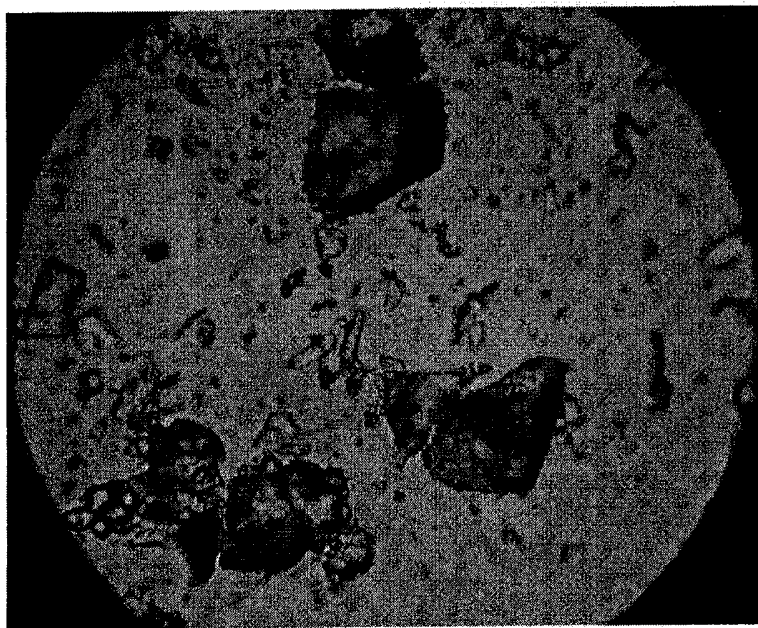
Obr. 7F

Hrubě krystalický S(+)-ibuprofen

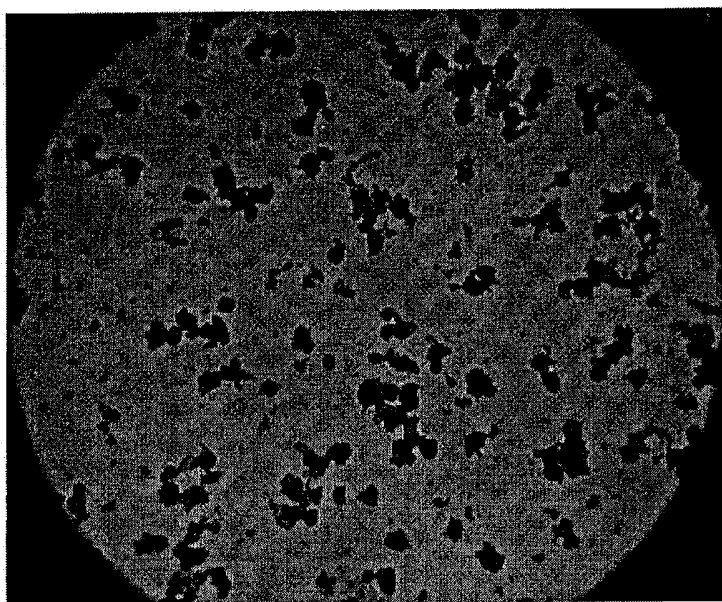


Obr. 8

Piroxicam hrubě krystalický



Piroxicam z ethylmethyleketonu



Konec dokumentu
