

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

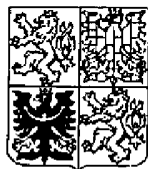
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3336-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.04.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/94401**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(86) PCT číslo: **PCT/JP97/01286**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/38960**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C	31/26
C 07 C	29/76
A 61 K	47/10
A 61 K	31/44
A 61 K	9/20

(71) Přihlašovatel:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,

Osaka, JP;

BAYER AG, Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Yoshinari Tomohiro, Osaka, JP;

Schueckler Fritz, Leverkusen, JP;

Poellinger Norbert, Müllheim, DE;

Maegate Shinji, Shiga, JP;

(74) Zástupce:

**Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

D-mannitol a způsob jeho přípravy

(57) Anotace:

D-mannitol se specifickým povrchem nejméně $1 \text{ m}^2/\text{gram}$. Způsob přípravy spočívá ve zpracování výchozí .delta.-formy krystalů D-mannitolu rozpouštědlem rozpustným ve vodě a následném sušení takto upraveného materiálu za účelem přeměny povrchu nebo vnitřku krystalů na jemné krystaly v b-formě. Takto připravený D-mannitol má zlepšenou lisovatelnost a je vhodný jako excipient.



50µm

CZ 3336-98 A3

UDr. Miloš VŠETEČKA
advokát
120 00 PRAHA 2, Háčkova 2

D-mannitol a způsob jeho přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká nového D-mannitolu a způsobu jeho přípravy. Konkrétně se vynález týká D-mannitolu, který se může používat jako excipient s výbornou lisovatelností v oblasti přípravy léčiv a v potravinářském průmyslu, a způsobu jeho přípravy.

Dosavadní stav techniky

D-mannitol se projevuje jako vynikající bezpečná látka s výbornou kompatibilitou s fyziologicky aktivními látkami. Kromě toho, jelikož není hygroskopický a v podstatě nezadržuje vlhkost, je vysoce ceněn jako pomocná látka do přípravků v tabletách nebo kapslích, zejména s fyziologicky aktivními látkami s vysokou citlivostí na vlhkost. Na druhé straně má ovšem D-mannitol špatnou pojivost při lisování a navíc jeho tření s kovovou stěnou je značné. Tyto nedostatky způsobují náklonnost D-mannitolu k tření při lisování ve formě a k zadírání, takže požadované tablety nemají dostatečnou tvrdost, opotřebovávají se stěny matic a čelní stěny razníků a někdy se dokonce ztěžuje chod tabletovacího stroje. Vzhledem k uvedeným skutečnostem, používání D-mannitolu jako excipientu byl omezen na velmi omezený výběr dávkovacích forem, jako jsou například žvýkací tablety.

D-mannitol je krystalický prášek vyskytující se v polymorfních formách, které se podle rentgenových difrakčních obrazců označují jako α -forma, β -forma

a δ -forma [viz publikace : *Walter-Levy, L., Acad. Sc. Paris, t. 267 Series C, 1779 (1968)*]. Pro zlepšení lisovatelnosti krystalického prášku je obecně z dosavadního stavu techniky známo, že se krystaly musí jemně umlít, aby se zvětšila místa styku a docílila se lepší lisovatelnost. Avšak v případě D-mannitolu pouhé mletí na jemný prášek zvyšuje tření s kovovou stěnou při lisování, a rovněž vyvolává problémy při manipulaci s ním, jako je například prášení a snížení sypkosti.

V publikaci *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53 (2), 188-192 (1964) je zpráva o způsobu získávání D-mannitolu, který co do stlačitelnosti projevuje lepší vlastnosti, přičemž tento postup zahrnuje roztavení D-mannitolu a bezprostřední ochlazení. Avšak zlepšení lisovatelnosti, dodané tímto způsobem, není řešením, které by splňovalo požadavky výrobního procesu. Vedle toho je postup tak specifický, že je obtížné použít jej v průmyslovém měřítku, nehledě na problém nákladnosti tohoto postupu.

Podstata vynálezu

Jedním z cílů tohoto vynálezu je získat jednoduchým postupem D-mannitol, který by měl vynikající vlastnosti prášku a silně zlepšenou lisovatelnost.

Dalším cílem tohoto vynálezu je poskytnout způsob přípravy tohoto D-mannitolu.

Ještě dalším cílem tohoto vynálezu je poskytnout pevnou kompozici, obsahující D-mannitol jako pomocnou látku.

Tyto cíle, jakož i další cíle a výhody tohoto vynálezu odborníkům vyplynou z následujícího popisu s odkazem na doprovodné obrázky.

Popis přiložených obrázků

Na obrázku 1 je znázorněn graf ukazující tvrdost lisovaných produktů připravených postupem podle příkladu 1 a tvrdost produktů připravených v následujícím porovnávacím příkladu 1. Na obrázku 1 prázdné kroužky, případně prázdné čtverečky, ukazují porovnávací lisovaný produkt, připravený z neupravených krystalů δ -formy a β -formy, zatímco plné kroužky, případně čtverečky, ukazují výsledky zjištěné na lisovaných produktech, připravených z upravených krystalů z příkladu 1 a porovnávacího příkladu 1.

Na obrázku 2 je znázorněn snímek D-mannitolu podle tohoto vynálezu, připraveného v příkladu 1, získaný ze skanovacího elektronového mikroskopu.

Na obrázku 3 je znázorněn snímek δ -formy krystalů ze skanovacího elektronového mikroskopu.

Na obrázku 4 jsou odpovídající práškové rentgenové difrakční obrazce D-mannitolu podle tohoto vynálezu a D-mannitolu v krystalové δ -formě a β -formě.

Na obrázku 5 je graficky znázorněna odpovídající tvrdost slisovaných produktů, připravených postupem podle příkladu 2, a slisovaných produktů, připravených podle porovnávacího příkladu 2, viz dále.

Na obrázku 6 je graf, znázorňující odpovídající tvrdost lisovaných produktů získaných postupem podle příkladu 3 a lisovaných produktů získaných postupem podle porovnávacího příkladu 3, viz dále.

Na obrázku 7 je graf, znázorňující odpovídající pevnost lisovaného produktu získaného podle příkladu 4 a lisovaného produktu získaného postupem podle porovnávacího příkladu 4.

Na obrázku 8 je graf, znázorňující vztah množství čištěné vody, použité pro zpracování krystalů δ -formy, s vlastnostmi výsledného D-mannitolu.

Na základě zjištěných skutečností byly podle předmětného vynálezu prováděny intenzivní práce za účelem stanovení postupu přípravy D-mannitolu, který by projevoval vynikající vlastnostmi ve formě prášku a měl zlepšenou lisovatelnost, přičemž by byl získán jednoduchým způsobem. Výsledkem těchto prací bylo zjištění, že uvedením krystalů v δ -formě do styku s rozpouštědlem, rozpustným ve vodě, se tyto krystalky na mezifázovém rozhraní přeměňují na β -formu a vytvářejí jemně krystalickou sraženinu. Tento jev ukázal, že je možné získat D-mannitol, složený z agregátů jemných krystalů. Tento objev byl podle předmětného vynálezu dokončen dalším intenzivním výzkumem, vycházejícím z tohoto podnětu.

Podle předmětného vynálezu byl tedy získán D-mannit, který má specifickou ^{hm} povrchovou ^{em} plochu nejméně asi $1 \text{ m}^2/\text{g}$, zvláště takový D-mannit, který je tvořen směsí krystalů v δ -formě a v β -formě.

Podle dalšího aspektu byl podle předmětného vynálezu vyvinut postup přípravy D-mannitolu se specifickou^{gm} povrchovou^{cm} plochou nejméně asi $1 \text{ m}^2/\text{g}$, který zahrnuje zpracování krystalů D-mannitolu v δ -formě rozpouštědlem, rozpustným ve vodě, s následným sušením. Z tohoto hlediska je výhodné použít rozpouštědlo, rozpustné ve vodě, v množství asi 3 až asi 70 % hmotnostních na hmotnost krystalů D-mannitolu v δ -formě.

Podle dalšího aspektu předmětný vynález poskytuje pevnou kompozici obsahující D-mannit se specifickou^{gm} povrchovou^{cm} plochou nejméně asi $1 \text{ m}^2/\text{g}$. Tato pevná kompozice podle tohoto vynálezu dále výhodně obsahuje farmakologicky účinnou látku, například sloučeninu, která je vysoce citlivá na vlhkost, například 3R,5S-(+)-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoát sodný.

Uvedeným D-mannitolem podle tohoto vynálezu jsou krystaly v β -formě samotné, nebo jejich směs s krystaly v δ -formě, která je agregátem D-mannitolu se specifickou^{gm} povrchovou^{cm} plochou nejméně asi $1 \text{ m}^2/\text{g}$, výhodně nejméně $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$, běžně asi $1,5$ až asi $4 \text{ m}^2/\text{g}$.

V textu předmětného vynálezu uváděná specifická^y povrchová^{povrch} plocha je plocha zjištěná metodou BET, která se všeobecně používá pro tyto účely.

Z hlediska vhodnosti používání jako přísady nebo pomocné látky ve farmaceutických přípravcích nebo v potravinářských produktech je D-mannitol výhodně ve stavu granulí krystalických agregátů, zejména takových, jejichž průměrná velikost je v rozmezí od asi 0,05 milimetru do asi

5 milimetrů, výhodněji od asi 0,08 milimetru do asi 2,0 milimetrů. Formy krystalických agregátů však nejsou specificky vymezeny, přičemž do rozsahu předmětného vynálezu patří jakákoliv forma krystalického agregátu, například forma sítě nebo tenkých destiček, pokud ovšem tento agregát splňuje výše specifikované vlastnosti.

Zde popisované formy, a sice α -forma, β -forma a δ -forma krystalů D-mannitolu, jsou definovány v souladu s klasifikací polymorfních forem, uvedených v publikaci : *Acad. Sci. Paris, t. 267 Series C, 1779 (1968), Walter-Levy, L.*

D-mannitol podle tohoto vynálezu se může připravit způsobem, který zahrnuje zpracování krystalů ve formě δ , použitých jako výchozí materiál, rozpouštědlem rozpustným ve vodě, a sušení takto upraveného materiálu, výhodně podrobením rychlému sušení, přičemž účelem je vyvolání přeměny povrchu nebo vnitřku výchozích krystalů na jemné krystaly v β -formě. Konkrétněji je možno uvést, že tento postup zahrnuje krok zvlhčení povrchu krystalů v δ -formě rozpouštědlem rozpustným ve vodě, přičemž účelem je vyvolání postupné transformace části nebo všech krystalů v δ -formě reakcí s rozpouštědlem směrem od povrchu do vnitřku na β -formu, a krok sušení, při kterém je cílem potlačení růstu výsledných krystalů v β -formě. Vzhledem k výše uvedenému se obvykle D-mannitol podle tohoto vynálezu vyskytuje jako směs krystalů v δ -formě a krystalů v β -formě. Poměr krystalů v δ -formě ke krystalům v β -formě je dán výše uvedeným krokem transformace krystalové formy a krokem růstu krystalů. Ovšem tento poměr není nijak specificky vymezen.

Pro úpravu neboli zpracování krystalů v δ -formě

rozpouštědlem rozpustným ve vodě, se mohou použít všechny prostředky, které mohou zvlhčit povrch jednotlivých krystalů, aniž by je úplně rozpustily v rozpouštědle, rozpustném ve vodě, například rozstříkování rozpouštědla, rozpustného ve vodě na tenkou vrstvu krystalů v δ -formě, nebo míchání při rozstříkování nebo při nakapávání rozpouštědla rozpustného ve vodě na krystaly v δ -formě. Například, jak bude popsáno v příkladech dále, zpracování části směsi, nebo celé směsi konečného produktu rozpouštědlem, rozpustným ve vodě, rovněž spadá do rozsahu tohoto vynálezu.

Jako ilustrativní příklad rozpouštědel, rozpustných ve vodě, je možno uvést čistou vodu, methanol, ethanol, aceton, nebo jejich směs, přičemž poměr smíšení je vhodně volen podle potřeby. Výhodně se používá čistěná voda, ethanol a jejich směs.

Množství rozpouštědla, rozpustného ve vodě, které se má použít, se vhodně volí podle daného zpracování krystalů, podle daného rozpouštědla a podobně, přičemž obvykle je toto množství v rozmezí od asi 3 % hmotnostních do asi 70 % hmotnostních, výhodně od asi 15 % hmotnostních do asi 40 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost výchozích krystalů. Například v případě použití postupu přidání rozpouštědla rozpustného ve vodě k výchozím krystalům a míchání směsi, se rozpouštědlo, rozpustné ve vodě, výhodně přidává v množství asi 5 % hmotnostních nebo v množství větším, přičemž se bere v úvahu rychlost difuze rozpouštědla rozpustného ve vodě.

V kroku sušení je s ohledem na potlačení růstu jemných krystalů, vzniklých výše popsaným způsobem, doba pro usušení podle výhodného provedení co nejkratší. Proto je v mnoha



případech běžně výhodné rychlé sušení. Na druhé straně výchozí krystaly pokračují v transformaci vyvolané zpracováním rozpouštědlem rozpustným ve vodě až do dokončení přeměny na β -formu. Pak je doba sušení při provádění postupu podle tohoto vynálezu určována v závislosti na rychlosti přeměny krystalů, tedy doba sušení není specificky vymezena. Proto například v případě postupu zahrnujícího přimíchání vody k výchozím krystalům je výhodné odstranit čistěnou vodu během 48 hodin, výhodně během 16 hodin, a ještě výhodněji během 8 hodin po homogenním smíchání krystalů s čistěnou vodou. Tato doba se však může měnit například se způsobem úpravy rozpouštědlem a s použitou metodou sušení. K příkladům postupů sušení patří sušení ve vakuu, sušení na vzduchu, sušení ve fluidním loži, dielektrické sušení vysokofrekvenční sušení a podobně, přičemž z těchto postupů je výhodné sušení ve vakuu.

Takto získaný D-mannitol podle tohoto vynálezu má výše popsanou specifickou povrchovou plochu a projevuje vynikající lisovatelnost, takže je možno použít tuto látku jako excipient (pomocnou látku) pro přímé lisování, pro granulaci za mokra nebo pro granulaci za sucha. Mannitol se může používat jako vhodná pomocná látka v oblasti farmaceutických přípravků a potravinářských výrobků. Je zvláště vhodný pro výrobu pevných kompozic, obsahujících farmakologicky účinnou složku, sladidel a podobně.

Pevná kompozice podle tohoto vynálezu obsahuje D-mannitol se specifickou povrchovou plochou nejméně $1 \text{ m}^2/\text{gram}$. Tato kompozice podle tohoto vynálezu dále výhodně obsahuje farmakologicky účinnou látku, sladidlo nebo podobné. Tato kompozice může obsahovat farmakologicky účinnou složku, sladidlo a podobné, v účinných množstvích.

Ve výhodném provedení tato kompozice podle tohoto vynálezu zejména obsahuje farmakologicky účinnou složku.

Jako příklad farmakologicky účinných složek je možno uvést fyziologicky aktivní peptidy, protinádorové léky, antibiotika, antipyretika, analgetika, protizánětlivé léky, antitussika, expectorantia, bronchodilátory, sedativa, svalová relaxantia, antiepileptika, protivředové léky, antidepresiva, antiallergika, kardiotonika, antiarhythmika, vasodilatory, hypotensivní diuretika, antidiabetika, antilipodemní léky, antikoagulantia, hemostatika, antituberkulóza, hormony, antagonisty narkotik, inhibiční činidla proti resorpci kostí, činidla podporující osteogenesi, inhibiční činidla angiogenese, vitamíny a podobné.

K příkladům fyziologicky aktivních peptidů patří agonisty LH-RH (hormon, uvolňující luteinizační hormon), [patenty Spojených států amerických č. 3 853 837, 4 008 209 a 3 972 859; patent Velké Británie č. 1 423 083; publikace *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78, 6509-6512 (1981)], antagonisty LH-RH (patenty Spojených států amerických č. 4 086 219, 4 124 577, 4 253 997, 4 317 815 a 5 480 868), insulin, somatostatin, deriváty somatostatinu (sandostatin, patenty Spojených států amerických č. 4 087 390, 4 093 574, 4 100 117 a 4 253 998), růstový hormon, prolaktin, adrenokortikotropní hormon (ACTH), deriváty ACTH (například ebiratid, atd.), hormon stimulující melanocyty (MSH), hormon uvolňující thyrotropin (TRH) a jeho deriváty (JP-A 50-121273 a JP-A 50-116465), hormon stimulující thyroideu (TSH), luteinizační hormon (LH), hormon stimulující folikuly (FSH), vasopresin, deriváty vasopresinu



[desmopressin [*Nippon Naibunpi Gakkashi*, 54, 5, 676-691 (1978)], oxytocin, calcitonin, parathyroidní hormon (PTH), gulcagon, gastrin, secretin, pancreozymin, cholecystokinin, angiotensin, lidský placetální lactogen, lidský chorionický gonadotropin (HCG), enkefalin, deriváty enkefalinu (patent Spojených států amerických č. 4 277 394, evropský patent EP-A 31567), endorfin, kytorfin, interferony (např. IFN-alfa, beta, gamma, ad.), interleukin (například IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. atd.), tuftsin, thymopoietin, thymosin, thymostimulin, thymický humorální faktor (THF), krevní thymický faktor a jeho deriváty [*Igaku no Azumi*, 125, 10, 835/843 (1983)], faktor nádorové nekrosy (TNP), faktory stimulující kolon (CSF, GSCF, GMCSF, MCSF, atd.), motilin, dynorfin, bombesin, neurotensin, caerulein, bradykinin, urokináza, asparagináza, kallikrein, látka P, růstový faktor, podobný insulínu (IGF-I, IGF-II), faktor růstu nervů (NGF), faktory růstu buněk (EGF, TGF-alfa, TGF- β , PDGF, kyselý FGF, zásaditý FGF, atd.) faktor osteogeneze (BMP), neurotrofní faktory (NT-3, NT-4, CNTF, GDNF, BDNF, atd.) koagulační faktory krve VIII a IX, chlorid lysozymu, polymyxin B, colistin, gramicidin, bacitracin a erythropoietin (EPO), trombopoietin (TPO), polypeptidy s antagonistickou aktivitou endothelinu (evropské patenty EP-A 436189, 457195, a 496452; japonské patenty JP-A 3-94682, JP-A 3-130299) a podobné.

K příkladům léků proti nádorům patří Bleomycin, Methotrexate, Actinomycin D, Mytomycin C, Vinblasine sulfate, Vincristine sulfate, Daunorubicin, Adriamycin, Neocarzinostatin, arabinosid cytosinu, Fluorouracil, tetrahydrofuryl-5-fluorouracil, Klestin, Picibanil, Lentinan, Levamisole, Bestatin, Azimezon, Glycyrrhizin, poly I:C, poly A:U, polyICLC a podobné další látky.



K příkladům antibiotik patří Gentamycin, Dibekacin, Kanendomycin, Lividomycin, Tobramycin, Amikacin, Fradiomycin, Sisomycin, Tetracyklin hydrochloride, Oxytetracyklin hydrochloride, Rolitetracykline, Doxycycline hydrochloride, Ampicillin, Piperacillin, Ticarcillin, Cefalotin, Cefaloridine, Cefotiam, Cefsulodin, Cefmenoxime, Cefmetazole, Cefalozin, Cefotaxime, Cefoperazone, Cefizoxime, Moxalactam, Thienamycin, Sulfazecin, Azthreonam, Cefotiam hexatil hydrochloride, acetoxymethyl (+)-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-3-(3-pyridyl)-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát a podobné další látky

K příkladům antipyretik, analgetik a protizánětlivých látek patří kyselina salicylová, sulpyrin, kyselina flufenamová, diclofenac, indomethacin, morfin, pethidinchlorid, levorphanoltartrát, oxymorfone a podobné další látky.

K příkladům antitussik a expektorantů patří hydrochlorid efedrinu, hydrochlorid methylefedrinu, hydrochlorid noscipinu, fosfát kodeinu, fosfát dihydrokodeinu, hydrochlorid alloclamidu, hydrochlorid clofedanolu, hydrochlorid picoperidaminu, cloperstin, protokylolhydrochlorid, isoproteranolhydrochlorid, salbutamolsulfát, tarbutalinsulfát a podobné další látky.

K příkladům bronchodilátorů patří fenylpropanolaminchlorid, theofyllin, salbutamolsulfát a podobné další látky.

K příkladům sedativ patří chlorpromazin,

prochlorperazin, trifluorperazin, atropinsulfát, methylskopolaminbromid a podobné další látky.

K příkladům svalových relaxantů patří pridinolmethan-sulfonát, tubocurarinchlorid, pancuroniumbromid a podobné další látky.

K příkladům antiepileptik patří phenytoin, ethosuximide, acetazolamide sodný, chlórdiazepoxid a podobné další látky.

K příkladům látek proti vředům patří sloučeniny benzimidazolu (patenty Spojených států amerických č. 4 045 563, 4 255 431 a 4 472 409; evropské patenty EP-A 45200, 5129, 147726, 175464 a 208452; patent Velké Británie GB-A 2 134 523), metoclopramid, histidinchlorid a podobné další látky.

K příkladům antidepresiv patří imipramin, clomipramin, noxiptilin, phenelzinsulfát a podobné další látky.

K příkladům antialergických léků patří diphenhydraminhydrochlorid, chlorpheniraminmaleát, tripelenaminhydrochlorid, methdilazinhydrochlorid, clemizolhydrochlorid, diphenylpyralinhydrochlorid, methoxyphenaminhydrochlorid a podobné další látky.

K příkladům kardiotonik patří trans- π -oxokafr, theophyllol, aminophyllin, etilefrinhydrochlorid a podobné další látky.

K příkladům látek proti arytmii patří propranolol, alprenolol, bufetolol, oxprenolol a podobné další látky.

K příkladům vazodilatátorů patří
oxyfedrinhydrochlorid, diltiazem, tolazolinhydrochlorid,
hexobendin, bamethansulfát a podobné další látky.

K příkladům hypotenzivních diuretik patří
hexamethoniumbromid, pentrinium, mecamlaminhydrochlorid,
ecarazinhydrochlorid, clonidin a podobné další látky.

K příkladům antidiabetik patří látka podporující
citlivost na insulin (EP-A 749751), voglibose, miglitol,
glymidin sodný, glipizid, phenforminhydrochlorid,
buforminhydrochlorid, metformin a podobné další látky.

K příkladům antilipidemických látek patří 3R,5S-(+)-
erythro-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2,6-diisopropyl-5-
methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoát sodný,
pravastatin sodný, simvastatin, clinofibrat, clofibrat,
simfibrat, bezafibrat a podobné další látky.

K příkladům antikoagulačních látek patří heparin sodný
a podobné další látky.

K příkladům hemostatik patří thromboplastin, thrombin,
menadionhydrogensířičutan sodný, acetomenaphton, kyselina
epsilon-aminokapronová, kyselina tranexamová,
karbazochromsulfonát sodný, adrenochrom-
monoaminoguanidinmethansulfonát a podobné další látky.

K příkladům látek proti tuberkuloze patří isoniazid,
ethambutol, kyselina paraminosalicylová a podobné další
látky.

K příkladům hormonů patří prednisolon, prednisolonfosfát sodný, dexamethasonsulfát sodný, betamethasonfosfát sodný, hexoestrolfosfát, hexoestrolacetát, methimazole a podobné.

K příkladům anatagonistů narkotik patří levallorphantrát, nalorphinhydrochlorid, naloxonchlorid a podobné další látky.

K příkladům inhibičních činidel resorpce kostí patří ipriflavon a podobné.

K příkladům látek promotujících osteogenesi patří polypeptidy, jako je například BMP, PTH, TGF- β , IGF-1 a podobné, (2R,4S)-(-)-N-[4-(diethoxyfosforylmethyl)fenyl]-1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-7,8-methylendioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-karboxamid, kyselina 2-(3-pyridyl)ethan-1,1-difosfonová a podobné další látky.

K příkladům látek inhibujících angiogenesi patří inhibiční steroidy angiogenese [*Science*, 221, 719, (1983)], fumagillin (evropský patent EP-A 325199), deriváty fumagillolu (evropské patenty EP-A 357061, 359036, 386667 a 415294) a podobné další látky.

K příkladům vitaminů patří kyanokobalamin, thiamin, kyselina askorbová, kyselina pantothenová a podobné další látky.

Výše uvedené farmakologicky účinné složky mohou být ve formě farmaceuticky přijatelných solí. K příkladům takových solí patří soli s anorganickými kyselinami (například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou

dusičnou, atd.), s organickými kyselinami (kyselinou uhličitou, kyselinou hydrogenuhličitou, kyselinou jantarovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou trifluoroctovou, atd.) s anorganickými zásadami (například alkalických kovů, jako je sodík, draslík, atd., a kovů alkalických zemin, jako je vápník, hořčík atd.) a s organickými zásadami (organickými aminy, jako je například triethylamin atd., a zásaditými aminokyselinami, jako je arginin, atd.)

Z výše popsaných farmakologicky účinných složek jsou látky s vysokou citlivostí na vlhkost schopné během výroby farmaceutických přípravků běžnými farmaceutickými metodami projevovat změny svých vlastností, přičemž je obtížné s nimi manipulovat. Tento vynález je uplatnitelný i v souvislosti s takovými složkami, které jsou vysoce citlivé na vlhkost, přičemž se podle vynálezu poskytuje nový způsob výroby farmaceutických přípravků obsahujících takových farmakologicky účinné složky, které jsou vysoce citlivé na vlhkost.

Pojem "složka, vysoce citlivá na vlhkost" znamená složku, která působením přítomné vody podléhá chemickým změnám (rozklad, zbarvení a podobně), nebo fyziologickým změnám (změna krystalické formy a podobně).

Farmakologicky aktivními složkami jsou výhodně fyziologicky aktivní peptidy, antibiotika, bronchodilátory, antilipidemická činidla a vitaminy. Výhodněji je farmakologicky účinnou látkou antilipidemické činidlo, zejména 3R,5S-(+)-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoát sodný.

K příkladům sladidel patří glukosa, redukováná maltosa, sorbit, sacharosa, fruktosa, laktosa, med, xylit, sacharin, lékořice a její extrakty, kyselina glycyrrhetová, čaj hydrangea, aspartam a podobné. Z nich je výhodný aspartam, který je složkou, vysoce citlivou na vlhkost.

Vedle výše uvedeného D-mannitolu a výše uvedených složek, může pevná kompozice podle tohoto vynálezu dále obsahovat jakákoliv jiné pomocné látky, desintegrátory, pojiva, kluzná činidla, maziva nebo podobné další látky, která se běžně používají při výrobě potravinářských výrobků nebo léčiv. K příkladům takových pomocných látek patří laktosa, škrob, sacharosa, krystalická celulóza, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý a uhličitan vápenatý. Desintegrátory jsou například málo substituovaná hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, karboxymethylcelulóza vápenatá, karmelosa, clocarmelosa sodná, sodná sůl karboxymethylcelulósy, částečně předželatinovaný škrob, klovatina, agar, želatina, tragant, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon a polyvinylalkohol. Kluznými látkami jsou například hydratovaný oxid křemičitý, lehká bezvodá kyselina křemičitá, syntetický silikát hlinitý, syntetický hydrocalcit, sušený gel hydroxidu hlinitého, kaolin, křemičitan vápenatý a metakřemičitoahlinitan hořečnatý. Mazivy jsou například stearát hořečnatý, stearát vápenatý, kyselina stearová, mastek, laurylsulfát sodný, hydrogenovaný rostlinný olej, mikrokrytalický vosk, ester sacharosy s mastnou kyselinou a polyethylenglykol.

I když se pevná kompozice podle tohoto vynálezu může vyrábět běžnými o sobě známými postupy, D-mannitol podle

tohoto vynálezu se ve výrobním kroku může používat ve formě předem připravené, nebo se může přidat ve formě výchozích krystalů, které se ponechají přeměně na požadovaný krystalický tvar během výrobního pochodu, při kterém se připravuje farmaceutický přípravek nebo potravinářský výrobek.

Protože D-mannitol podle tohoto vynálezu, který má zvýšený počet spojovacích míst díky mikrokrytalizaci primárních částic při zachování vlastních chemických a biologických vlastností, má vynikající kompatibilitu a lisovatelnost, je pozoruhodně vhodný jako pomocná látka. Postupem podle tohoto vynálezu se D-mannitol může vyrábět vhodně a bezpečně. Tento vynález tedy ve velké míře přispívá k navrhování nových farmaceutických přípravků a potravinářských výrobků a k rozvoji farmaceutických a potravinářských výrobních postupů.

Příklady provedení vynálezu

V následující příkladové části bude podrobněji popsán D-mannitol a postup jeho přípravy pomocí příkladů podle vynálezu a porovnávacích příkladů, přičemž ovšem tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Ve srovnávacích příkladech a příkladech podle vynálezu se krystaly D-mannitolu ve formě β a ve formě δ připravovaly v podstatě stejným způsobem, jak je popsáno v publikaci *MICROSCOPE*, 18, 279-285 (1970).

P o r o v n á v a c í p ř í k l a d 1

Ke 100 gramům krystalů D-mannitolu ve formě β se přidalo 20 gramů čištěné vody. Směs se míchala po 3 minuty v hmoždíři, aby se krystaly stejnoměrně ovlhčily, a pak se podrobila vakuovému sušení (při teplotě 40° C, po dobu 16 hodin), následovaným proséváním sítím s oky 16 mesh. Takto získané částice (specifická ^y ~~povrchová plocha~~: 0,5 m²/gram) se podrobily lisování za těchto podmínek.

Lisovací stroj: Autograph (Shimadz Seisakusho Ltd.)

Rychlost lisování: 10 mm/minutu

Razník: $\varnothing$ 10 mm, plochý

Hmotnost: 400 miligramů

P o r o v n á v a c í p ř í k l a d 2

V míchacím granulátoru (Powrex, Vertical Granulator VG10 type), se 1500 gramů krystalů D-mannitolu v β -formě stejnoměrně zvlhčilo 375 gramy čištěné vody (200 otáček/minutu, 2 minuty), což bylo následováno vakuovým sušením (při teplotě 40°C, po dobu 16 hodin) a následným mletím v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing$ 1,5 mm). Takto získaný prášek (specifická ^y ~~povrchová plocha~~: 0,5 m²/gram; dále označovaný "krystaly formy β AG"), se smíchal na následující kompozici a tabletoval se za následujících podmínek:

Složení:

krystaly formy β AG	709,2 g
hydrochlorid fenylpropanolaminu	78,8 g
stearát hořečnatý	12,0 g
celkem	800,0 g

Tabletovací stroj: Correct 19 AVC (Kikusui Seisakusho)

Tabletovací tlak: 1200 - 2400 kg/cm²

Frekvence otáčení: 30 otáček/minutu

Razník: ø 8 mm, ploché čelo, zkosené hrany

Hmotnost: 180 miligramů

P o r o v n á v a c í p ř í k l a d 3

V míchacím granulátoru (Powrex, Vertical Granulator VG10 type), se směs obsahující 1267,2 gramů krystalů D-mannitolu v β-formě a 316,8 gramů hydrochloridu fenylpropanolaminu stejnoměrně zvlhčila 240 gramy čištěné vody (200 otáček/minutu, 2 minuty), což bylo následováno vakuovým sušením (při teplotě 40°C, po dobu 16 hodin) a následným mletím v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: ø 1,5 mm). Směs obsahující 792,0 gramů takto získaného prášku a 8,0 gramů stearátu hořečnatého se tabletovala za následujících podmínek.

Tabletovací stroj: Correct 19 AVC (Kikusui Seisakusho)

Tabletovací tlak: 100 - 3000 kg/cm²

Frekvence otáčení: 30 otáček/minutu

Razník: ø 8 mm, ploché čelo, zkosený

Hmotnost: 180 miligramů

P o r o v n á v a c í p ř í k l a d 4

V míchacím granulátoru (Powrex, Vertical Granulator VG10 type), se 1500 gramů krystalů D-mannitolu v β-formě stejnoměrně zvlhčilo 375 gramy čištěné vody (200 otáček/minutu, 2 minuty), což bylo následováno vakuovým sušením (při teplotě 40°C, po dobu 16 hodin) a následným

mletím v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing$ 1,5 mm). Krystaly β -formy AG (specifická ~~povrchová plocha~~: $0,5 \text{ m}^2/\text{gram}$) se smíchaly jako v předchozí kompozici a za sucha se granulovaly. Takto získané granule se mlely v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing$ 2,0 mm).

Složení:

krystaly formy β AG	709,2 g
hydrochlorid fenylpropanolaminu	78,8 g
stearát hořečnatý	12,0 g
celkem	800,0 g

Stroj : Roller compactor (FREUND, Model-mini)

Frekvence otáčení: 3 otáčky/minutu

Rychlost přívodu prášku : 20 otáček/minutu

Lisovací tlak: 50 kg/cm^2

Tloušťka vložek : asi 2 milimetry

P ř í k l a d 1

Ke 100 gramům krystalů D-mannitolu v δ -formě se přidalo 20 gramů čištěné vody. Směs se míchala v hmoždíři po 3 minuty, aby se krystaly stejnoměrně zvlhčily, a pak se podrobila tato směs vakuovému sušení (při teplotě 40°C , po dobu 16 hodin) s následným prosetím přes síto s oky 16 mesh. Takto získané prášky (specifická ~~povrchová plocha~~: $1,9 \text{ m}^2/\text{gram}$) se podrobily lisování za stejných podmínek jako v porovnávacím příkladu 1. Dále se jako srovnávací připravily v podstatě stejným způsobem lisované produkty z neupravených krystalů D-mannitolu ve formě δ (specifická ~~povrchová plocha~~: $0,7 \text{ m}^2/\text{gram}$) a z neupravených krystalů D-mannitolu ve formě β (specifická ~~povrchová plocha~~:

0,5 m²/gram). Tvrdost takto získaných lisovaných produktů a lisovaných produktů podle porovnávacího příkladu 1 se stanovila přístrojem na měření pevnosti tablet v lomu (Toyama Sangyo). Výsledkem bylo, že se nezjistil žádný rozdíl v tvrdosti produktů lisovaných za výše uvedených podmínek z neupravených krystalů v δ -formě, neupravených krystalů v β -formě a z upravených krystalů v β -formě (porovnávací příklad 1). Tvrdost lisovaného produktu, připraveného v tomto příkladu 1 byla výrazně vyšší ve srovnání s lisovanými produkty z neupravených krystalů v δ -formě nebo z upravených krystalů v β -formě (obrázek 1). Kromě toho D-mannitol podle tohoto příkladu 1 byl při pozorování pod řádkovacím elektronovým mikroskopem, na rozdíl od výchozích krystalů (obrázek 3), pórovitou částicí, tvořenou jemně krystalickými agregáty D-mannitolu (obrázek 2), jejichž rentgenové difrakční spektrum prášku bylo určeno z toho důvodu aby se potvrdila přeměna δ -formy na β -formu (obrázek 4).

P ř í k l a d 2

V míchacím granulátoru (Powrex, Vertical Granulator VG10 type), se 1500 gramů krystalů D-mannitolu v δ -formě stejnoměrně zvlhčilo 375 gramy čištěné vody (200 otáček/minutu, 2 minuty), což bylo následováno vakuovým sušením (při teplotě 40°C, po dobu 16 hodin) a následným mletím v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing$ 1,5 mm). Takto získaný prášek (specifická ~~plocha~~ ^y povrchu: 1,9 m²/gram; dále označovaný jako "krystaly δ -formy AG") se smíchal stejným způsobem jako v případě předchozí kompozice a směs se tabletovala. Tvrdost takto získaného lisovaného produktu a lisovaného produktu z porovnávacího příkladu 2 se stanovila přístrojem na měření

pevnosti tablet v lomu (Toyama Sangyo). Výsledky ukázaly, že lisovaný produkt z tohoto příkladu 2 vykázal výrazně vynikající lisovatelnost, přičemž byla docílena dostatečná tvrdost při nízkém tabletovacím tlaku, zatímco lisovaný produkt z porovnávacího příkladu 2 vykázal špatnou lisovatelnost a při tabletovacím tlaku 1800 kg/cm^2 a více nastávalo drhnutí a nevznikly uspokojivé tablety (obr. 5).

Složení:

krystaly formy δ AG	709,2 g
hydrochlorid fenylpropanolaminu	78,8 g
stearát hořečnatý	12,0 g
celkem	800,0 g

Tabletovací stroj: Correct 19 AVC (Kikusui Seisakusho)

Tabletovací tlak: $600 - 1800 \text{ kg/cm}^2$

Frekvence otáčení: 30 otáček/minutu

Razník: $\varnothing 8 \text{ mm}$, ploché čelo, zkosené hrany

Hmotnost: 180 miligramů

P ř í k l a d 3

V míchacím granulátoru (Powrex, Vertical Granulator VG10 type), se směs obsahující 1267,2 gramů krystalů D-mannitolu v δ -formě a 316,8 gramů hydrochloridu fenylpropanolaminu stejnoměrně zvlhčila 240 gramy čištěné vody (200 otáček/minutu, 2 minuty), což bylo následováno vakuovým sušením (při teplotě 40°C , po dobu 16 hodin) a následným mletím v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing 1,5 \text{ mm}$). Směs 792,0 gramů takto získaného prášku a 8,0 gramů stearátu hořečnatého se tabletovala za následujících podmínek. Tvrdost lisovaného produktu se stanovila přístrojem na měření pevnosti tablet

v lomu (Toyama Sangyo). Výsledkem bylo, že lisovaný produkt z tohoto příkladu 3 vykázal výrazně vynikající lisovatelnost a poskytl dostatečnou tvrdost, zatímco lisovaný produkt z porovnávacího příkladu 3, připravený z krystalů D-mannitolu ve formě β , vykázal špatnou lisovatelnost a při tabletovacím tlaku 2000 kg/cm^2 a více nastávalo drhnutí a nevznikly uspokojivé tablety (obr. 6).

Tabletovací stroj: Correct 19 AVC (Kikusui Seisakusho)

Tabletovací tlak: $1000 - 3000 \text{ kg/cm}^2$

Frekvence otáčení: 30 otáček/minutu

Razník: $\varnothing 8 \text{ mm}$, ploché čelo, zkosené hrany

Hmotnost: 180 miligramů

P ř í k l a d 4

V míchacím granulátoru (Powrex, Vertical Granulator VG10 type), se 1500 gramů krystalů D-mannitolu v δ -formě stejnoměrně zvlhčilo 375 gramy čištěné vody (200 otáček/minutu, 2 minuty), což bylo následováno vakuovým sušením (při teplotě 40°C , po dobu 16 hodin) a následným mletím v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing 1,5 \text{ mm}$). Takto získané krystaly v δ -formě AG (specifická ~~povrchová plocha~~: $1,9 \text{ m}^2/\text{gram}$) se smíchaly na následující kompozici a podrobily se granulaci za sucha za podmínek stejných, jako v porovnávacím příkladu 4. Takto získané shluky se mlely v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing 2,0 \text{ mm}$). Pevnost granulí se stanovila přístrojem na měření pevnosti granulí (Okada Seiko, Grano) a výsledky jsou uvedeny na obrázku 7, a pak se z nich vypočítala průměrná pevnost granulí pro oba produkty ($n = 30$; $1,0 - 2,0 \text{ milimetry}$), přičemž se zjistilo že průměrná pevnost granulí z tohoto příkladu 4 činila

601,7 gramů, zatímco pevnost granulí podle porovnávacího příkladu 4 činila 292,0 gramů.

Jak z těchto výsledků plyne, kompozice z tohoto příkladu 4, používající krystaly formy δ AG poskytla tvrdé granule, obsahující malé množství mikroprášku a vykazovala vynikající vlastnosti pro plnění do kapslí. Na druhé straně bylo plnění granulí, získaných z kompozice podle porovnávacího příkladu 4 do kapslí obtížné, protože pevnost granulí, používajících krystaly β formy AG nebyla dostatečná.

Složení:

krystaly formy δ AG	709,2 g
hydrochlorid fenylpropanolaminu	78,8 g
stearát hořečnatý	12,0 g
celkem	800,0 g

P ř í k l a d 5

Do míchacích granulátorů (Powrex, Vertical Granulator VG 10 type), kde každý obsahoval 1000 gramů krystalů δ -formy D-mannitolu, se celkem přidávalo 50, 100, 150, 200, 250 a 300 gramů čištěné vody (5 - 30 % hmotnostních na hmotnost mannitolu). Příslušné směsi se míchaly (2 minuty při 200 otáček/minutu) s následným vakuovým sušením (při teplotě 40°C, po dobu 16 hodin). Každá vysušená látka se mlela v kladívkovém mlýně (Showa Kagaku, P-3, typ s velikostí otvorů: $\varnothing$ 1,5 mm). Takto získané prášky (specifická ~~povrchová plocha~~ : 1,0, 1,4, 1,7, 1,9, 3,5 a 2,7 m²/g) se tabletovaly za následujících podmínek. Tvrdost lisovaného produktu se stanovila přístrojem na

měření pevnosti tablet v lomu (Toyama Sangyo). Specifická povrchová plocha prášků se měřila metodou BET. Výsledky ukázaly, že objem vody, použitý pro úpravu, měl vliv na specifickou povrchovou plochu produktu, získaných zpracováním krystalů, a odpovídajícím způsobem ovlivnil tvrdost lisovaného produktu (obrázek 8). Na obrázku 8 číselné hodnoty v závorkách ukazují hmotnostní % použité čištěné vody vůči hmotnosti krystalů v δ -formě D-mannitolu.

Tabletovací stroj: Correct 19 AWC (Kikusui Seisakusho)

Tabletovací tlak: 2000 kg/cm²

Frekvence otáčení: 30 otáček/minutu

Razník: $\varnothing$ 8 mm, ploché čelo, zkosené hrany

Hmotnost: 180 miligramů.

P ř í k l a d 6

Podle tohoto příkladu se 5,043 kilogramu D-mannitolu v δ -formě zpracovalo v míchačce s vysokým stříhem (Loedige MGT-10) granulační kapalinou, obsahující 6 gramů 3R,5S-(+)-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoátu sodného (cerivastatin), 108 gramů polyvinylpyrrolidonu (polyvidone 25) a 420 gramů čištěné vody. Tato vlhká granulační směs se strouhala a pak sušila v sušičce s fluidním ložem (teplota vstupního vzduchu 60 °C až 80 °C), až se dosáhl zbytkový obsah vlhkosti výhodně 1,5 % nebo méně. Granule se prosály (vibrační síto, 0,8 mm) a pak se smíchaly se 162 gramy crospovidonu a 81 gramem stearátu hořečnatého. Lisování granulátů za následujících podmínek poskytlo tablety v příznivou hodnotou tvrdosti.

Tabletovací stroj : Kilian T 200

15.10.90

Lisovací síla : 6 - 8 kN

Razník : $\varnothing$ 6 mm

9 mm poloměr zaoblení

Hmotnost tablet : 90 miligramů

15. 10. 90

JUDr. Miloš VŠETEČKA
advokát
120 00 PRAHA 2, Hájkova 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

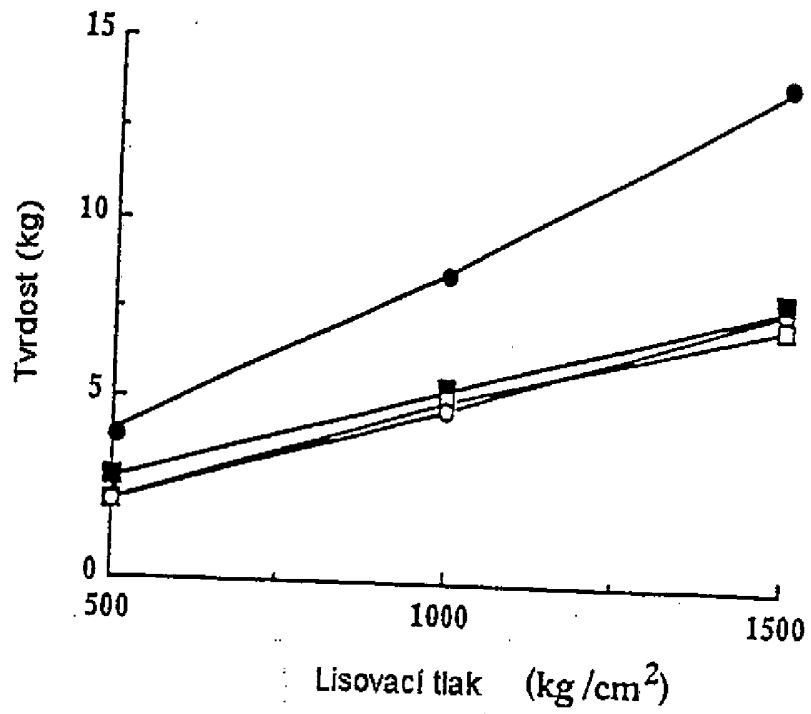
1. D-mannitol se specifickou^{ym} povrchovou^{em} plochou^{em} nejmeně asi 1 m²/gram.
2. D-mannitol podle nároku 1 ve formě směsi krystalů v δ -formě a krystalů v β -formě.
3. Způsob přípravy D-mannitolu se specifickou^{ym} povrchovou^{em} plochou^{em} nejmeně asi 1 m²/gram, vyznačující se tím, že se krystaly D-mannitolu v δ -formě zpracují ve vodě rozpustným rozpouštědlem s následným sušením.
4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se rozpouštědlo, rozpustné ve vodě, použije v množství od asi 3 % do asi 70 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost krystalů D-mannitolu v δ -formě.
5. Pevná kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje D-mannitol se specifickou^{ym} povrchovou^{em} plochou^{em} nejmeně 1 m²/gram.
6. Pevná kompozice podle nároku 5, vyznačující se tím, že dále obsahuje farmakologicky účinnou složku.
7. Pevná kompozice podle nároku 6, vyznačující se tím, že farmakologicky účinnou složkou je složka vysoce citlivá na vlhkost.

15. 10. 95

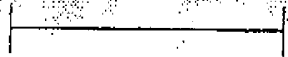
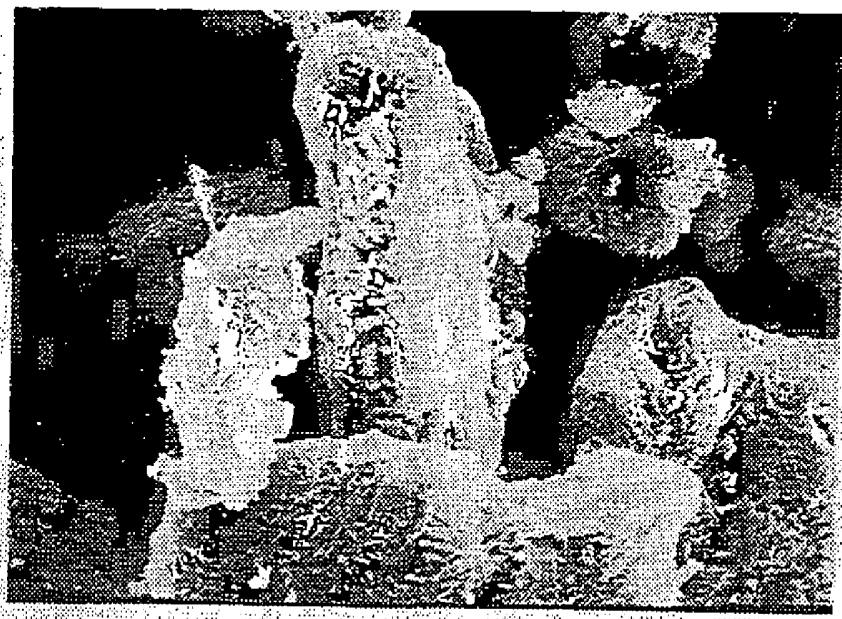
8. Pevná kompozice podle nároku 7, vyznačující se tím, že složkou, vysoce citlivou na vlhkost je
3R,5S-(+)-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoát sodný.

Zastupuje :

Dr. Miloš Všeťčka

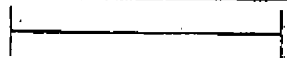
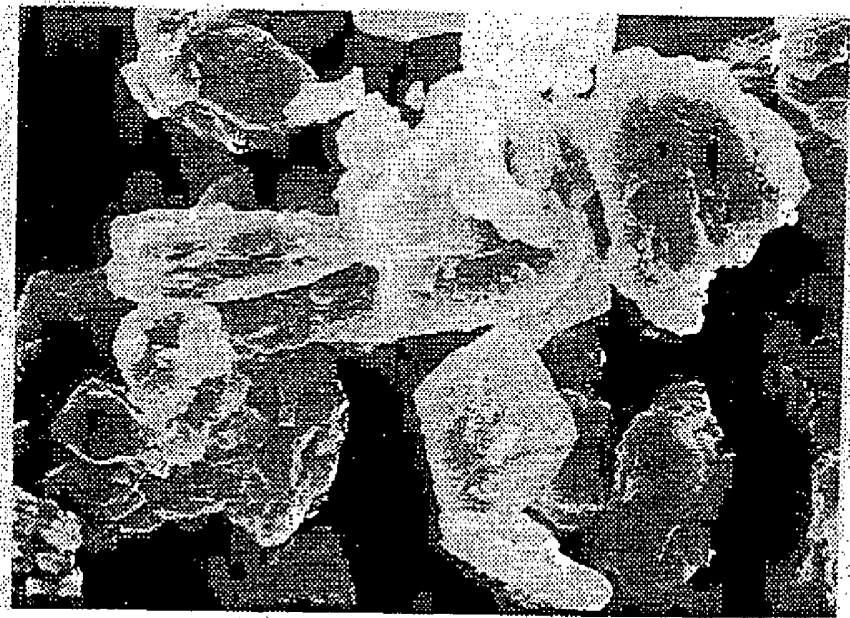


obr. 1



50μm

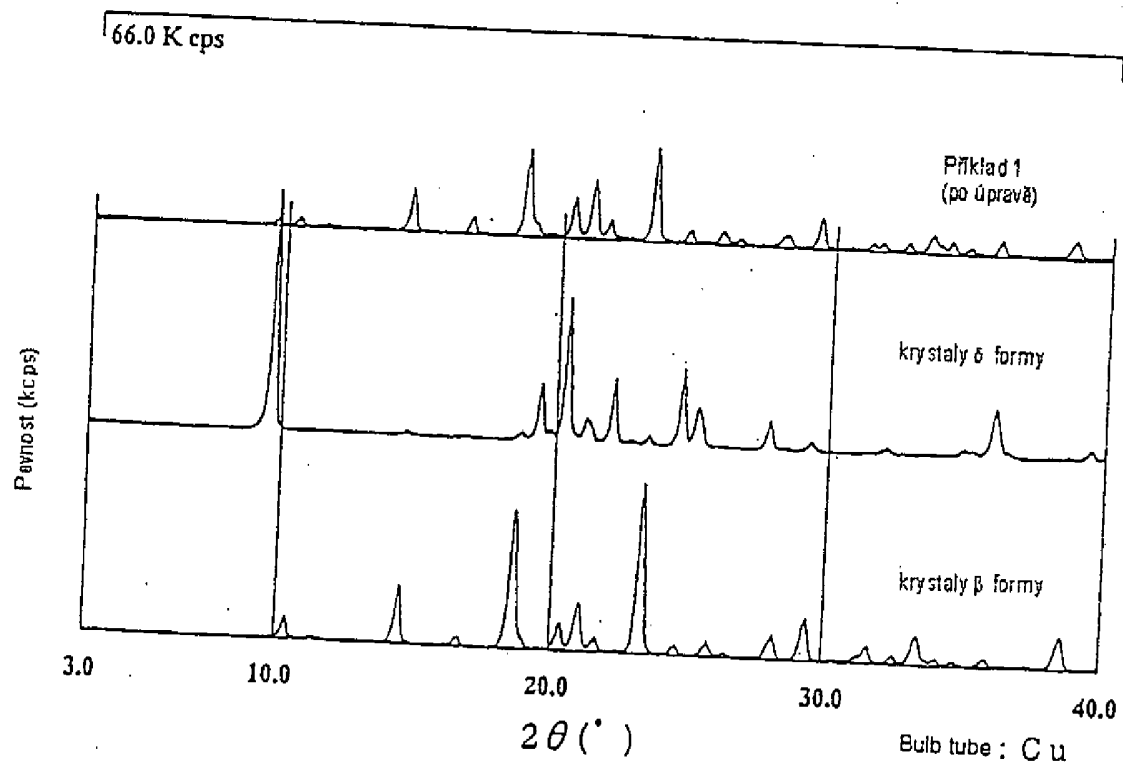
obr. 2



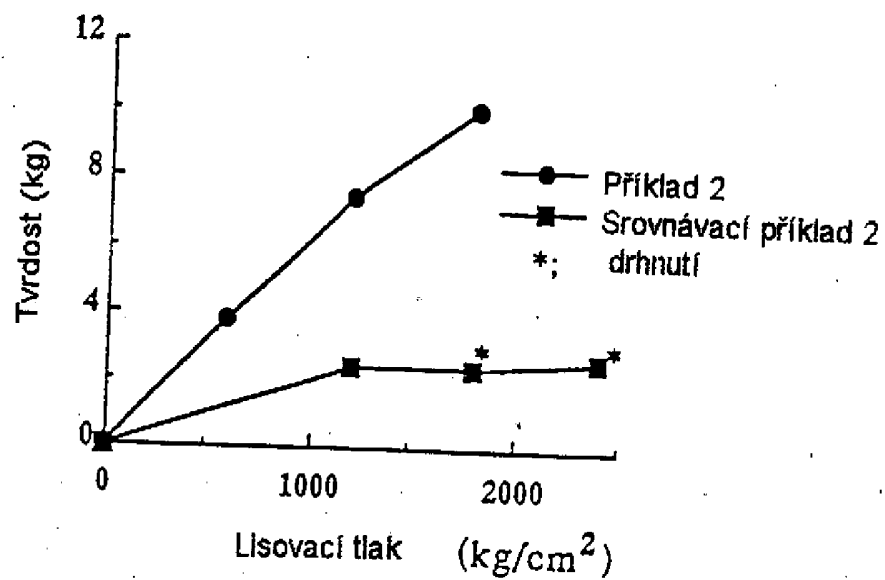
50μm

obr. 3

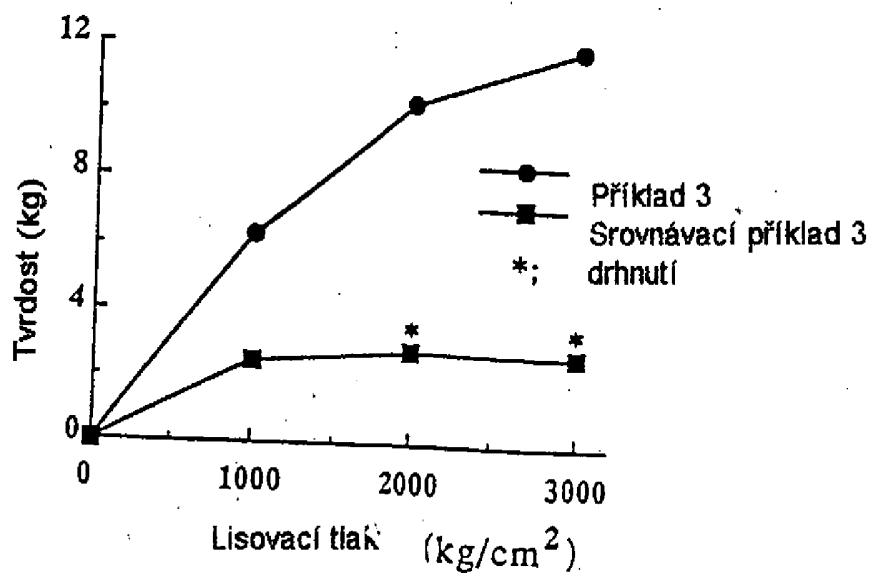
10.10.90



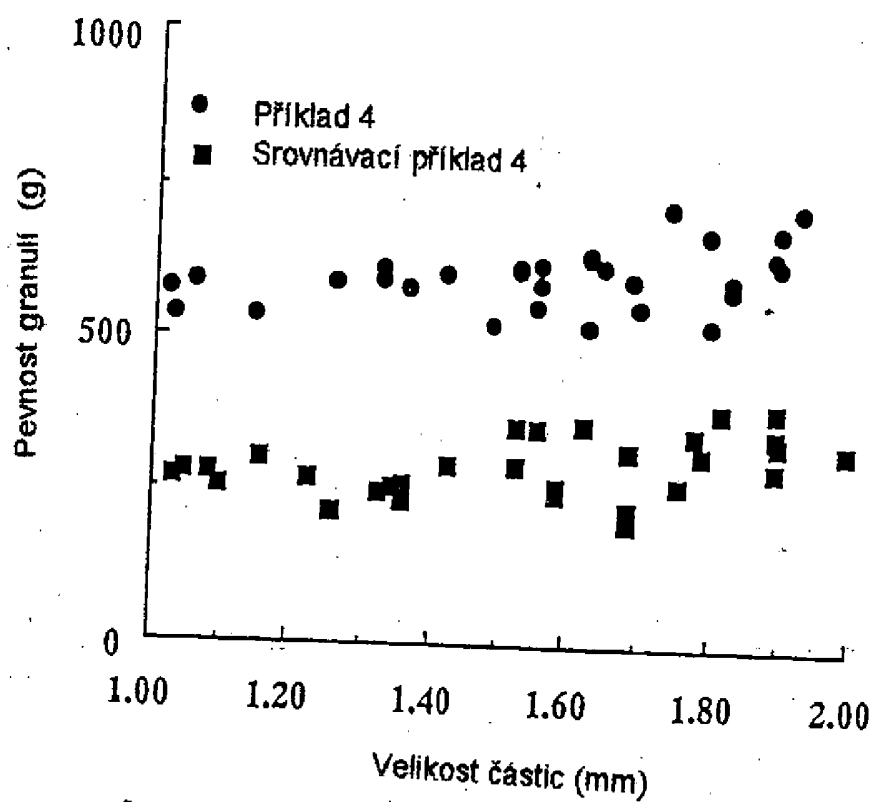
obr. 4



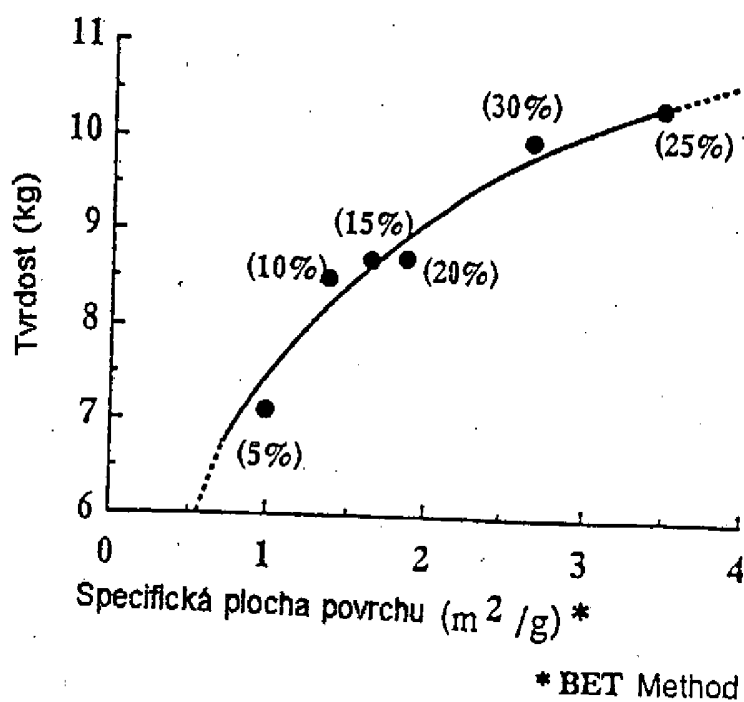
obr. 5



obr. 6



obr. 7



obr. 8