(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20040435 A2

HR P20040435 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: A 61 K 9/16
A 61 K 9/20
A 61 K 9/50
A 61 K 31/495
A 61 P 17/00
A 61 P 17/06
A 61 P 19/02
A 61 P 25/00

(21) Broj prijave u HR: P20040435A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 17.05.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/11229
Datum podnošenja međunarodne prijave 07.10.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/035037
Datum međunarodne objave 01.05.2003.

(31) Broj prve prijave: 101 52 351.3 (32) Datum podnošenja prve prijave: 18.10.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE
(72) Izumitelji: Heiko Kranz, Spandauer Damm 62, 14059 Berlin, DE
Christoph Völkel, Iltisweg 1, 07749 Jena, DE
Ralph Lipp, Holzungsweg 63, 14169 Berlin, DE
Johannes Tack, Tharsanderweg 28, 13595 Berlin, DE
Herbert Wiesinger, Luitpoldstr. 36, 10781 Berlin, DE
(74) Punomoćnik: Dragutin Sikirić, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **ČVRSTA FARMACEUTSKA FORMULACIJA REAGENSA ZA DERIVAT PIPERAZIN UREE**

(57) Sažetak: Opisuje se čvrsta farmaceutska formulacija reagensa koji sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi) metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njezinu sol.

HR P20040435 A2

OPIS IZUMA

Ovaj se izum odnosi na čvrstu farmaceutsku formulaciju reagensa koja sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoks) metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njezinu sol.

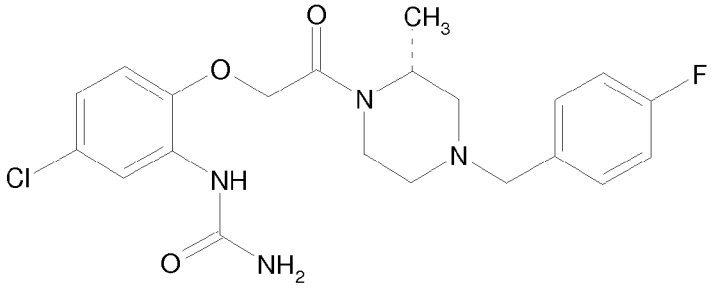
WO 98/56771 opisuje supstance benzilpiperazin uree i posebice (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2 -metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin i njegove soli. Ove supstance su antagonisti CCR-1 receptora i koriste se u tretmanu upalnih bolesti, kao što su primjerice multipla skleroza i reumatoidni artritis. Nadalje se koriste i kod tretmana psoriaze i atopičkog dermatitisa. Slabo su topive pri bazičnim pH vrijednostima. Pri pH 1, oko 5 mg/ml biva otopljeno iz (2R)-1 -((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin hidrogen sulfata, dok pri pH vrijednostima od 6.35 ili 6.8, otopi se samo oko 0.15 mg/ml ili 0.1 mg/ml u svakom pojedinačnom slučaju. Zahvaljujući tako slaboj topivosti u intestinalnom traktu, ne mogu se doseći terapeutski neophodne uniformne razine u plazmi, s time da se u slučaju primjene konvencionalne oralne formulacije izbjegavaju značajni prateći efekti. Nadalje bi bilo pogodno u vezi povećanja topivosti u intestinalnom traktu, da otpuštanje aktivnog sastojka bude izvedeno na kontrolirani način tijekom produljenog perioda, stoga da se postigne da intervali doziranja mogu biti značajno produljeni. U isto vrijeme međutim, industrijska proizvodnja lijeka također treba biti moguća.

U literaturi se opisuju različite metode povećanja apsorpcije slabo topivih aktivnih sastojaka (primjerice u "Techniques of Solubilization of Drugs" (Tehnike povećanja topivosti lijekova) S. H. Ialkowski Ed. u "Drugs and the Farmaceutical Sciences" (Lijekovi i farmaceutska znanost)). Posebno se preporučuje korištenje tvari koje povećavaju topivost, kao što su primjerice surfaktanti u slučaju vrlo slabo topivih supstanci (WO01/05376). No ova je metoda je nažalost samo ograničeno zadovoljavajuća u rješavanju rečenog problema. Dodavanje surfaktanta SDS u (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido) fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin hidrogen sulfata rezultiralo je neznatnom povećanju otpuštanja (pogledaj Ilustraciju 2).

Druge se publikacije bave problemom otpuštanja koje je neovisno o vrijednosti pH. Streubel et al. (2000, J Controlled Release 67, 101-110) opisuje dodavanje kiselina u farmaceutsku supstancu. Opisana farmaceutska supstanca se veoma dobro otapa, no međutim čak i bez dodavanja kiselina pri pH 6.35 (više od 100 mg/ml). Cilj kojeg u ovom radu postavljaju Streubel et al. bio je izjednačavanje fluktuacija koje su bile u ovisnosti o pH. To je postignuto na način dodavanja kiselina. U kontekstu ovog izuma, problem koji se postavlja je izjednačavanje ne samo fluktuacija koje su uzrokovane sa pH, već i samo povećanje topivosti. Svojstva farmaceutskih supstanci koja opisuje Streubel se značajno razlikuju od onih koja posjeduje aktivni ingredijent (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4 -fluorobenzil) piperazin. Nadalje, formulacija se koristi samo za pojedinačnu proizvodnju tableta, a ne za proizvodnju velikih količina. Stoga je bilo nesigurna činjenica da li se ova metoda može koristiti za predlaganje rješavanja problema koji se razmatra u kontekstu ovog izuma.

Ovaj izum rješava problem povećanja topivosti i otpuštanje koje je povezano s vrijednostima pH, kao i simultanu industrijsku proizvodnju čvrste farmaceutske formulacije reagensa koji sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi) metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegovu sol, s time da farmaceutska formulacija reagensa dodatno sadržava polimerni matriks, organsku kiselinu i jedan ili više adjuvansa za usmjerenu kontrolu otpuštanja farmaceutske supstance koje je ovisno o pH (modifikacija otpuštanja) za prilagodbu mehaničke čvrstoće doznih oblika, i s tim da su veličine čestica u praškastim smjesama u 90% slučajeva vrijednosti između 0.1 i 750 μm.

(2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin se nadalje navodi kao piperazin urea i ima slijedeću strukturu:



Dobivanje (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazina i njegovih soli se izvodi u skladu sa metodom koja je opisana u WO98/56771, Primjer 2.

Njegove su soli primjerice hidroklorid, dihidrogen fosfat, hidrogen sulfat, sulfat, mezilat, etil sulfonat, malat, fumarat i tartarat.

Čvrste formulacije farmaceutskih reagensa u kontekstu razmatranja ovog izuma su sustavi koji se sastoje od jedne jedinice kao što su primjerice tablete, te i multipartikulativni sustavi. Multipartikulativni sustavi mogu biti primjerice granularna zrna, kuglice ili mini-tablete. Sadržaj se može puniti u čvrste ili mekane želatinske kapsule i može biti kompresiran u oblik tableta. U većini slučajeva, originalno oblikovana jedinica se otapa u želucu u mnogo pod-jedinica. Takvi mini-depoi se potom sukcesivno prelijevaju iz želuca u intestinalni trakt. U ovom slučaju, mini-depoi mogu općenito uzevši proći u pilorus ukoliko je sfinkter zatvoren.

Polimerni matriks može biti odabran iz grupe koja se sastoji od derivata celuloze, kao što su primjerice metil celuloza, hidroksipropil metil celuloza, (npr. hidroksipropil metil celuloza K 4 M, hidroksipropil metil celuloza K 15 M), hidroksipropil celuloza, hidroksietil celuloza, natrij-karboksi metil celuloza, etil celuloza (npr., etil celuloza 100), celuloza acetat (npr., celuloza acetat CA-398-10 NF), celuloza acetat ftalat, celuloza acetat propionat, celuloza acetat butirat (npr., celuloza acetat butirat 171-15 PG), celuloza butirat, celuloza nitrat, hidroksipropil metil celuloza ftalat, hidroksipropil metil celuloza acetat sukcinat]; akrilni derivati [npr., poliakrilati, umreženi poliacrilati (npr., polimetakrilati, polietilakrilati, etil akrilati polimetilične kiseline, metil metakrilati polimetilične kiseline, polimetilakrilat trimetilamonij etil metakrilat kloridi, polietilakrilat trimetilamonij etil metakrilat kloridi, dimetilaminoetil metakrilat metakrilat kopolimeri, Carbopol® 971 P, Carbopol® 974 P, Carbopol® 71 G)], vinil polimeri (npr., polivinil pirolidoni, polivinil acetati, polivinil acetat ftalati), polictilen glikoli, polianhidridi, policster poliortoesteri, poliuretani, polikarbonati, polifosfazeni, poliacetali, polisaharidi (npr., ksantani, ksantanska guma), šećerni esteri (npr., saharoza stearat, saharoza palmitat, saharoza laurat, saharoza behenat, saharoza oleat, saharoza erukat i saharoza ester s miješanim masnim kiselinama), dietilen glikol-monoetil eteri (npr., Transcutol(R) P), dietilen glikol monopalmitostearat (npr., Hidrine(R)), etilen glikol monopalmitostearat (npr., Montile(R)), glicerol behenati i glicerol dibehenati (npr., Compritol(R) 888 ATO, Compritol(R) HD 5 ATO i Compritol(R) E), glicerol distearati, glicerol dipalmitostearati i glicerol palmitostearati (npr., Precirol(R) ATO 5 i Precirol(R) WL 2155), glicerol-monooleat 40 (npr., Peceol(R)), glicerol -monostearat 40-55 (npr., Geleol(R)), makrogolglicerol-laurati (npr., Gelucire(R) 44/14 i Labrafil(R) M 2130 CS), makrogolglicerol-stearati (npr., Gelucire(R) 50/13), propilen glikol-monopalmitostearat (npr., Monosteol(R)), hitosan, galaktomanan, pektin, šelak i alginati. Posebno je odgovarajućih svojstava fizikalna smjesa koja će poslužiti kao polimerni matriks, a sastoji se od polivinil acetata koji nije topiv u vodi i polivinil pirolidona topivog u vodi. Ova smjesa koja dodatno sadržava natrij lauril sulfat i silikon dioksid se prodaje primjerice pod imenom Kollidon SR(R) (Kollidon SR, Tehničke karakteristike, ME 397e, BASF, Srpanj 2000: 80% polivinil acetat, 19% polivinil pirolidon, 0.8% natrij lauril sulfat i 0.2% silikon dioksid).

Organska kiselina je odabrana iz grupe koja se sastoji od fumarne kiseline, limunske kiseline, trinatrij citrata, Na-hidrogen citrata, askorbinske kiseline, maleinske kiseline, anhidrida maleinske kiseline, tartarne kiseline, adipinske kiseline, Na-hidrogen fosfata, sukcinske kiseline, glutarne kiseline, anhidrida glutarne kiseline, kalij sorbata i sorbinske kiseline. Preferira se fumarna kiselina.

Za usmjerenu kontrolu otpuštanja farmaceutske supstance koje je neovisno o vrijednosti pH, te za vršenje utjecaja na mehaničku čvrstoću doznog oblika, mogu se koristiti adjuvansi koji su topivi u vodi ili drugi netopivi u vodi, kao što su primjerice laktoza, kalcij difosfati, manitol, sorbitol, saharoza, fruktoza, glukoza, škrob ili njegovi derivati. Mogu se također koristiti smjese koje se sastoje od jednog ili više adjuvansa. Preferira se laktoza. Posebno je pogodna zrnata laktoza.

Kao dodatni adjuvans za usmjerenu kontrolu otpuštanja farmaceutskih supstanci koje se neovisne o pH vrijednostima (modificirano otpuštanje) kao i za vršenja utjecaja na mehaničku čvrstoću doznog oblika, mogu se koristiti celuloza ili dervati celuloze. Posebno se preferira mikrokristalinična celuloza. Sadržaj se otpušta u vodeni okoliš što rezultira u poboljšanom otpuštanju piperazin uree i njezinih soli neovisno o vrijednosti pH.

Nadalje se u jednostruke doze kao što su primjerice tablete, mogu dodavati lubrikanti u svrhu reduciranja interpartikulatne frakcije i reduciranja klizanja između materijala i stijenke matriksa. Kao lubrikanti se koriste supstance koje uslijed svoje lamelarne strukture, posjeduju slojeve koji međusobno mogu klizati. Farmaceutski korisne organske supstance su npr. divalentni metalni sapuni, viši masni alkoholi i polietilen glikoli viših molecularnih težina. Posebice se preferiraju soli magnezija i kalcija viših masnih kiselina.

U slučaju jednostrukih dozirajućih oblika, može se dodati reagens za reguliranje protoka u svrhu poboljšanja svojstva protočnosti materijala od kojeg se oblikuju tablete. Ovo će rezultirati na način da materijal od kojeg se dobivaju tablete

ispunjava matriks jednoliko, podrazumijevajući dovoljnu gustoću pakiranja. Dodavanje reagensa za regulaciju protoka može biti neophodno u slučaju neposrednog tabletiranja. Supstance s jednostavnim djelovanjem na regulaciju protoka su uglavnom visoko dispergirane silicijske kiseline, ako što su primjerice mikronizirani silika gelovi i pirolitički dobivene silicijske kiseline. Škrobovi i talk su supstance koje se mogu koristiti kao reagensi za reguliranje protoka, kao dekompozicijski adjuvansi ili kao lubrikanti.

U slučaju jednostrukih dozirajućih oblika, važno je za industrijsku proizvodnju da materijal ta tablete ima svojstva granulata i dobru protočnost, visoku gustoću i definiranu distribuciju čestica prema veličini. Veličina čestica materijala za tabletiranje ovisit će u ovom slučaju o veličini tableta koje se planiraju proizvoditi, i općenito uzevši varira između 0.1-750 μm. U materijalu za tabletiranje, važno je postići uniformnu distribuciju čestica prema veličini u svrhu preveniranja separacije (npr., tijekom vibriranja aparature za tabletiranje) te se na taj način također sprječava akumulacija većih čestica u gornjem sloju materijala, pošto u suprotnom slučaju može doći do veće fluktuacije u dozi. Definirana veličina čestica i definirana distribucija čestica prema veličini biva postignuta svojevrsnom klasifikacijom (npr., vlažna ili suha klasifikacija) ili putem granulacije startnih supstanci. Veličina čestica se može mjeriti uz pomoć procesa koji je opisan u Primjeru 5. Veličina čestica bi trebala biti u 90% slučajeva između 0.1-750 μm. Preferira se raspon veličine 20-400 μm.

Piperazin urea ili njezine soli se mogu homogeno disperzirati u matriksu ili biti okružene matriksom. Aktivni oblici ingredijenta mogu činiti jezgru koja je okružena ljuskom matriksa.

Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u kontekstu ovog izuma može također biti omotana bojom u svrhu poboljšanja optičkih ili uvjeta okusa. Materija se općenito uzevši sastoji od vezne supstance kao što su to primjerice hidroksipropil metil celuloza, polivinil pirolidon, polietilen glikol; lubrikanta (npr. talk) i pigmenata (npr. pigment željeznog oksida, titan dioksid).

Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa koja se preferira sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil -2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegovu sol, laktozu, Kollidon SR$^{(R)}$, silikon dioksid i magnezij stearat, s time da oko je 90% čestica veličine čije su dimenzije 0.1-750 μm. Posebice se preferira korištenje hidrogen sulfata kao soli. Tableta s ovakvom formulacijom pokazuje 60% otpuštanja piperazin uree nakon 6 sati.

Jedan drugi oblik čvrste formulacije farmaceutskog reagensa koja se preferira sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido) fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegovu sol, mikrokristaliničnu celulozu, laktozu, Kollidon SR$^{(R)}$, silikon dioksid i magnezij stearat, s time da oko je 90% čestica veličine čije su dimenzije 0.1-750 μm. Posebice se preferira korištenje hidrogen sulfata kao soli. Tableta s ovakvom formulacijom pokazuje 80-90% otpuštanja piperazin uree nakon 4 sata.

Jedan drugi oblik čvrste formulacije farmaceutskog reagensa koja se preferira sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido) fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegovu sol, laktozu, Kollidon SR$^{(R)}$, silikon dioksid i magnezij stearat, s time da oko je 90% čestica veličine čije su dimenzije 0.1-750 μm, a tableta potom biva prevučena bojom koja se sastoji od hidroksipropil metil celuloze, talka, titan oksida i pigmenta željeznog oksida. Tableta s ovakvom formulacijom pokazuje 60% otpuštanja piperazin uree nakon 6 sati.

Formulacija farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, karakterizirana je značajno povećanom topivošću i otpuštanjem piperazin uree i njezinih soli. Pošto u ovom slučaju konvencionalna formulacija koja sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegovu sol, laktozu, kukuruzni škrob, polivinil pirolidon, kroskarmelozu natrij i magnezij stearat, pokazuje samo oko 10% otpuštanja nakon 8-10 sati pti vrijednosti pH 6.8, rzina otpuštanja biva povećana do oko 60-90% upotrebom formulacije koja se4 razmatra u kontekstu ovog izuma. Prednost formulacije farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma se također pokazuje kroz klinička ispitivanja. U usporedbi s konvencionalnom oralnom formulacijom, razine u plazmi (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazina kod pojedinaca koji bivaju tretirani, bivaju povećane prilikom duže vremenske aplikacije formulacije u skladu s ovim izumom (pogledaj Ilustraciju 11).

Formulacija u skladu s ovim izumom posjeduje sva svojstva koja su neophodna za industrijsku proizvodnju, kao što su primjerice dobra svojstva protočnosti, visoka gustoća, doba mogućnost točnosti doziranja, visoka plastička deformabilnost i malena kompresibilnost koja je s time vezana, ako i visoka mehanička čvrstoća tableta koje bivaju proizvedene.

Predmet razmatranja ovog izuma je također i postupak za dobivanje čvrstih formulacija farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, s time da se (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4
-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol miješa s polimernim matriksom, organskom kiselinom, lubrikantom i adjuvansom, nakon čega se dovodi u formu tablete (neposredno tabletiranje). Neposredna produkcija tableta se izvodi u ovom slučaju u osnovi putem miješanja praškastih komponenti, doziranje putem aparature za punjenje tableta, te kompresijom miješanog praška. U slučaju neposrednog tabletiranja, veličina čestica i distribucija čestica prema veličini piperazin uree koja se koristi kao i njezinih soli, polimernog matriksa, organske kiseline i adjuvansa, imaju značajan utjecaj na proces industrijske proizvodnje tableta. Materijal se stoga može klasificirati zasebno prije miješanja praškastih komponenti. Kao alternativa, cjelokupna količina praškaste smjese ili pojedinačne komponente praškaste smjese mogu biti zajednički klasificirane. Praškaste komponente se važu, kao što se navodi u Primjerima, te potom miješaju tijekom dovoljno dugog perioda u gravitacijskom mikseru (npr., turbulentni mikser, V-mikser) ili cirkulacijskom mikseru. Posebno treba napomenuti da se reagens za reguliranje protoka i lubrikant (oba se zajedno također navode kao FST kompleks) dodaju samo kratko vrijeme prije no što se puni aparatura za tabletiranje. U ovom slučaju, FST kompleks bi konačno trebao biti uklopljen u prethodno izmiješani tabletni materijal, te dodatno miješan kao što se to naprijed navodi, s time da vrijeme miješanja treba biti prilagođeno tako da ne bude suviše kratko (nehomogena distribucija), niti suviše dugačko (pretjerano miješanje materijala).

Nadalje se izum odnosi na postupak dobivanja čvrstih formulacija farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, s time da se (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)-metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans izlažu operaciji granulacije prije miješanja i tabletiranja. Nakon granulacije i dodavanja lubrikanta, materijal se dovodi u oblik tablete kao što se to naprijed navodi. Granulacija se može izvesti u ovom slučaju povećavanjem korak-po-korak ili aglomeracijom primarnih čestica praškaste smjese, sve do željene sekundarne veličine (građevna granulacija) ili pak dijeljenjem praškastog materijala od kojeg je načinjena pasta do željene veličine granuliranih čestica (dekompozirajuća granulacija). Građevna granulacija podrazumijeva, npr. cirkularnu granulaciju i fluidiziranu granulaciju. Dekompozirajuća granulacija može biti izvedena na način npr. kompaktiranjem startnih supstanci i odmah potom mehaničkim odjeljivanjem i uklapanjem kompresiranog materijala. U ovom slučaju, dekompozirajuća i građevna granulacija može biti izvedena u vlažnim uvjetima (npr. adhezivni ili površinski granulati) ili u suhim (npr. briketi ili taljenje-solidifikacijski granulati).

Slijedeći predmet razmatranja ovog izuma je postupak dobivanja čvrste formulacije multipartikulativnog farmaceutskog reagensa u skladu s ovim izumom, s time da su (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluoro benzil)piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans (preferabilno celuloza, derivati celuloze i laktoza) procesirani u kuglice na način ekstruzije i odmah potom će uslijediti sferizacija.

Slijedeći predmet razmatranja ovog izuma je postupak dobivanja čvrste formulacije multipartikulativnog farmaceutskog reagensa u skladu s ovim izumom, s time da su (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluoro benzil)piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans (preferabilno celuloza, derivati celuloze i laktoza) procesirani u kuglice na način ekstruzije i odmah potom će uslijediti sferizacija.

Kuglice koje sadržavaju aktivni sastojak se potom omataju u polimerni matriks (preferabilno derivati celuloze, akril derivati, vinil polimeri i šelak). Pod određenim uvjetima, kuglice koje sadržavaju aktivni sastojak mogu biti prevučene s ddatnom ovojnicom (preferabilno derivati celuloze i vinil polimeri) prije no što se aplicira polimerni matriks. Svrha ovakvog omotača je inhibiranje inkompatibilnosti između (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazina ili njegove soli i polimernog matriksa, ili pak prerane difuzije (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido) fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazina ili njegove soli u polimerni matriks tijekom skladištenja kuglica.

Slijedeći predmet razmatranja ovog izuma je postupak dobivanja čvrste formulacije multipartikulativnog farmaceutskog reagensa u skladu s ovim izumom, s time da su (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4
-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol i adjuvansi (preferabilno celuloza, derivati celuloze i laktoza) procesirani u kuglice na način ekstruzije i odmah potom će uslijediti sferizacija. Kuglice koje sadržavaju aktivni sastojak se potom prevlače s organskom kiselinom i polimernim matriksom (preferabilno derivati celuloze, akril derivati, vinil polimeri i šelak). Pod određenim uvjetima, kuglice koje sadržavaju aktivni sastojak mogu biti prevučene s dodatnom ovojnicom (preferabilno derivati celuloze i vinil polimeri) prije no što se aplicira polimerni matriks.

Slijedeći predmet razmatranja ovog izuma je postupak dobivanja čvrste formulacije multipartikulativnog farmaceutskog reagensa u skladu s ovim izumom, s time da su (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluoro benzil)piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organsk akiselina i adjuvansi procesirani u kuglice na neposredan

način. U ovom slučaju se startne supstance miješaju i procesiraju u kuglice na način da se koristi otopina vezne komponente (vlažna granulacija) ili pak uz pomoć rastopljenih aditiva (npr. masti).

Slijedeći predmet razmatranja ovog izuma je postupak dobivanja čvrste formulacije multipartikulativnog farmaceutskog reagensa u skladu s ovim izumom, s time da su (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organsk akiselina i adjuvansi procesirani u kuglice na način sprejnog sušenja ili sprejnog učvršćivanja.

Slijedeći predmet razmatranja ovog izuma je postupak dobivanja čvrste formulacije multipartikulativnog farmaceutskog reagensa u skladu s ovim izumom, s time da su (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluoro benzil)piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organsk akiselina i adjuvansi procesirani u kuglice uz pomoć korištenja rotacijske granulacije.

Izum se također odnosi na postupak dobivanja čvrste formulacije farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, s time da polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans bivaju procesirani u kuglice na način slojevitog nanošenja na (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazina ili njegovu sol (slojanje).

Izum se također odnosi na postupak dobivanja čvrste formulacije farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, s time da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazina ili njegova sol, polimerni matriks, organiska kiselina i adjuvans bivaju procesirani u kuglice slojevitim nanošenjem na jezgru koja je oslobođena sadržaja aktivne supstance. U ovom postupku (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido) fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol se općenito uzevši, prvo nanose na rečenu jezgru. Potom se aplicira organska kiselina. Na završetku postupka, kuglice se prevlače s polimernim matriksom (preferabilno derivati celuloze, akril derivati, vinil polimeri i šelak). Pod određenim uvjetima, kuglice koje sadržavaju aktivni sastojak mogu biti prevučene s dodatnom ovojnicom (preferabilno derivati celuloze i vinil polimeri) prije no što se aplicira polimerni matriks.

Ovaj se izum također odnosi na postupak punjenja kuglica oblikovanih u kapsule, a koje se koriste u farmaceutici (preferabilno želatinske kapsule, kapsule škroba ili kapsule s derivatima celuloze) ili pak na tiještenje kuglica u tablet. Punjenje kuglica u kapsulama ili procesiranje kuglica u tablete može opcionalno biti izvedeno uz dodavanje drugih adjuvansa (preferabilno celuloza, derivati celuloze, laktoza, lubrikanti i reagensi za reguliranje protoka).

Predmet razmatranja ovog izuma je također i postupak dobivanja čvrste formulacije farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, s time da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluoro benzil)piperazin ili njegova sol biva miješana s polimernim matriksom, organskom kiselinom, lubrikantom i adjuvansom i potom biva procesirana na način neposrednog tabletiranja u minitablete (dijametar tableta koji se preferira je 1-5 mm).

Nadalje se ovaj izum odnosi na postupak dobivanja čvrste formulacije farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, s time da se (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans podvrgavaju operaciji granulacije prije miješanja i tabletiranja. Nakon granulacije i dodavanja lubrikanta, startne supstance se procesiraju u minitablete (preferirani dijametar tableta je 1-5 mm).

Nadalje se ovaj izum odnosi na postupak punjenja minitableta koje bivaju oblikovane u kapsule koje se koriste za farmaceutske svrhe (preferabilno želatinske kapsule, škrobne kapsule ili kapsule iz derivata celuloze). Punjenje minitableta može opcionalno biti izvedeno dodavanjem drugih adjuvansa (preferabilno celuloze, derivata celuloze, laktoze).

Predmet razmatranja ovog izuma je također korištenje čvrstih formulacija farmaceutskog reagensa u skladu s kontekstom razmatranja ovog izuma, u svrhu proizvodnje lijekova za tretman inflamatornih bolesti. Inflamatorna bolest može biti primjerice multipla skleroza, reumatoidni artritis, psoriasa ili atopički dermatitis. Tretman pacijenta koji pati od inflamatorne bolesti se preferabilno izvodi putem aplikacije jedne tablete dnevno.

Opis Ilustracija

Ilustracija 1 opisuje topiv ost piperazin urea-hidrogen sulfata koja je u ovisnosti s vrijednošći pH.

Ilustracija 2 pokazuje efekte dodavanja SDS (natrij dodecil sulfat) na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata u fosfatnoj puferskoj otopini, pH 6.8 (33% piperazin urea-hidrogen sulfata i 25% Kollidon SR(R), relativna vrijednost u odnosu na ukupnnu težinu tablete).

Ilustracija 3 pokazuje efekt fumarne kiseline (%, relativna vrijednost u odnosu na ukupnu težinu tablete) na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata u fosfatnoj puferskoj otopini, pH 6.8 (33% piperazin urea-hidrogen sulfata i 25% Kollidon SR(R), relativna vrijednost u odnosu na ukupnnu težinu tablete).

Ilustracija 4 pokazuje efekt dodavanje različitih koncentracija fumarne kiseline (%, relativna vrijednost u odnosu na ukupnu težinu tablete) na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata u fosfatnoj puferskoj otopini, pH 6.8 (33% piperazin urea-hidrogen sulfata i 25% Kollidon SR(R), relativna vrijednost u odnosu na ukupnnu težinu tablete).

Ilustracija 5 pokazuje efekt vrijednosti pH na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata u fosfatnoj puferskoj otopini, pH 6.8 (33% piperazin urea-hidrogen sulfata i 25% Kollidon SR(R) i 16% fumarna kiselina, relativna vrijednost u odnosu na ukupnu težinu tablete).

Ilustracija 6 pokazuje efekt vrijednosti pH na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata u fosfatnoj puferskoj otopini, pH 6.8 (33% piperazin urea-hidrogen sulfata i 12.5% Kollidon SR(R) i 16% fumarne kiseline, relativna vrijednost u odnosu na ukupnu težinu tablete).

Ilustracija 7 pokazuje efekt vrijednosti pH na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata (33% piperazin urea-hidrogen sulfata i 12.5% Kollidon SR(R) i 16% fumarne kiseline i 10% mikrokrtistalinične celuloze, relativna vrijednost u odnosu na ukupnu težinu tablete).

Ilustracija 8 pokazuje distribuciju čestica prema veličini, koja je određena uz pomoć lasersko difraktometrije, tipične praškaste supstance koja se koristi za tabletiranje.

Ilustracija 9 prikazuje efekt dodavanja različitih polimernih matriksa (Primjeri 3-9) na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata u otopini fosfatnog pufera, pH 6.8.

Ilustracija 10 prikazuje efekt dodavanja različitih organskih kiselina (Primjeri 10-13) na otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata u otopini fosfatnog pufera, pH 6.8.

Ilustracija 11 semilogaritmetrijski prikazuje efekt formulacije farmaceutske supstance na in-vivo razine u plazmi kod čovjeka nakon što je aplicirano 100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata u obliku konvencionalne oralne formulacije, kao i nakon aplikacije formulacija koje se spominju u Primjeru 1 (matriks tablete C) i 2 (matriks tablete E).

Primjeri

Primjer 1

Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
69 mg laktoze
75 mg Kollidon SR(R)
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR(R) se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje visoko dispersirani prosijani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat, se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 2

Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
39 mg laktoze
75 mg Kollidon SR(R)
50 mg fumarna kiselina
30 mg mikrosristalinična celuloza

3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR(R) i mikrokristalinična celuloza se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 3
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
104 mg laktoze
40 mg Precirol® ATO 5
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Precirol® ATO 5 (glicerol dipalmitostearat) se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 4
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
104 mg laktoze
40 mg Compritol® 888 ATO
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Compritol® 888 ATO (glicerol dibehenat) se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 5
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
69 mg laktoze
40 mg Carbopol® 71 G
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Carbopol® 71 G (umreženi poliakrilatat) se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve

komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 6

Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
69 mg laktoze
40 mg KSantural® 75
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i KSantural® 75 (ksantanska guma) se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 7

Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
84 mg laktoze
60 g etilceluloze 100
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i etilceluloza 100 se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 8

Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
10 mg laktoze
134 mg celuloza acetat butirat 171-15 PG
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i celuloza acetat butirat 171-15 PG (celuloza acetat butirat) se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 9
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
94 mg laktoze
50 mg hidroksipropil metil celuloza K 15 M
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i hidroksipropil metil celuloza K 15 M se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Posijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 10
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
69 mg laktoze
75 mg Kollidon SR®
50 mg glutarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana glutarna kiselina, sieved, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 11
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
69 mg laktoze
75 mg Kollidon SR®
50 mg tartarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana tartarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, sieved, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 12
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata

69 mg laktoze
75 mg Kollidon SR®
50 mg adipička kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana adipička kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, sieved, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 13

Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
69 mg laktoze
75 mg Kollidon SR®
50 mg askorbinska kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana askorbinska kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 14

Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja nakon čega uslijedi prevlačenje zaštitnim filmom

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
82.5 mg laktoze
60 mg Kollidon SR®
50 mg fumarna kiselina
3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
4.5 mg magnezij stearata
7.6 mg hidroksipropil metil celuloze, visk. 5
1.5 mg talka
5.9 mg titan dioksida, E 171
0.02 mg žutog pigmenta željeznog oksida, E 172 (EOP yellow)

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete. Talk, žuti pigment željeznog oksida i titan dioksid se suspendiraju u vodi uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Hidroksipropil metil celuloza se otapa u vodi (otopina vezivnog materijala) uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Rečena suspenzija i otopina vezivnog materijala se združuju (prevlačenje filmom) uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Tako dobiveni materijal filma za presvlačenje se raspršuje na jezgru tablete u bubnju uz održavanje topline, dok voda koja se pri tome koristi evaporira.

Primjer 15
Produkcija matriksa tablete na način neposrednog tabletiranja nakon čega uslijedi prevlačenje zaštitnim filmom

Sastav osnovne jedinice:
300 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
247.5 mg laktoze
180 mg Kollidon SR®
150 mg fumarna kiselina
9 mg visoko disperziranog silikon dioksida
13.5 mg magnezij stearata
10.1 mg hidroksipropil metil celuloze, visk. 5
2 mg talka
7.8 mg titan dioksida, E 171
0.03 mg žutog pigmenta željeznog oksida, E 172 (EOP yellow)

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete. Talk, žuti pigment željeznog oksida i titan dioksid se suspendediraju u vodi uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Hidroksipropil metil celuloza se otapa u vodi (otopina vezivnog materijala) uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Rečena suspenzija i otopina vezivnog materijala se združuju (prevlačenje filmom) uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Tako dobiveni materijal filma za presvlačenje se raspršuje na jezgru tablete u bubnju uz održavanje topline, dok voda koja se pri tome koristi evaporira.

Primjer 16
Produkcija minitableta na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
10 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
6.9 mg laktoze
7.5 mg Kollidon SR®
5 mg fumarne kiseline
0.3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
0.3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete. Minitablete koje su proizvedene se oblikuju u čvrste želatinske kapsule.

Primjer 17
Produkcija minitableta na način neposrednog tabletiranja

Sastav osnovne jedinice:
10 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
8.25 mg laktoze
6 mg Kollidon SR®
5 mg fumarne kiseline
0.3 mg visoko disperziranog silikon dioksida
0.45 mg magnezij stearata
0.76 mg hidroksipropil metil celuloze, visk. 5
0.15 mg talka
0.59 mg titan dioksida, E 171

0.002 mg žutog pigmenta željeznog oksida, E 172 (EOP yellow)
Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat i Kollidon SR® se pojedinačno prosijavaju i miješaju u gore rečenu smjesu u turbuli tijekom 10 minuta. Dodaje se potom prosijana fumarna kiselina, te se potom sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Potom se dodaje prosijani visoko dispersirani silikon dioksid, te se nakon toga sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 5 minuta. Prosijani Magnezij stearat se raspršuje nakon čega se sve komponente miješaju u turbuli tijekom slijedećih 30 sekundi. Tabletiranje praškaste supstance u minitablete se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete. Talk, žuti pigment željeznog oksida i titan dioksid se suspendiraju u vodi uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Hidroksipropil metil celuloza se otapa u vodi (otopina vezivnog materijala) uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Rečena suspenzija i otopina vezivnog materijala se združuju (prevlačenje filmom) uz miješanje (npr. Ultra-Turraks mikser ili koloidni mlin). Dobiveni materijal koji će poslužiti za dobivanje flima se raspršuje na jezgru tablete u bubnju uz održavanje topline, dok se voda koja se pri tome koristi evaporira. Minitablete koje su proizvedene se oblikuju u čvrste želatinske kapsule.

Primjer 18
Produkcija matriksa tablete nakon granulacije

Sastav osnovne jedinice:
100 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
72 mg laktoze
75 mg Kollidon SR®
50 mg fumarna kiselina
3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat, Kollidon SR® i fumarna kiselina se uvode u fluidizirajući granulator i podvrgavaju granulaciji uz raspršivanje vode. Magnezij stearat se raspršuje na suhi granulat i miješa u turbuli tijekom 30 sekundi. Tabletiranje granulata se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete.

Primjer 19
Produkcija minitableta nakon granulacije

Sastav osnovne jedinice:
10 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
7.2 mg laktoze
7.5 mg Kollidon SR®
5 mg fumarna kiselina
0.3 mg magnezij stearata

Laktoza, piperazin urea-hidrogen sulfat, Kollidon SR® i fumarna kiselina se uvode u fluidizirajući granulator i podvrgavaju granulaciji uz raspršivanje vode. Magnezij stearat se raspršuje na suhi granulat i miješa u turbuli tijekom 30 sekundi. Tabletiranje granulata u minitablete se potom izvodi na način da se primjenjuje ekscentrična kompresija tablete ili rotacijska kompresija tablete. Minitablete koje se na taj način dobivaju, oblikuju se u čvrste želatinske kapsule.

Primjer 20
Produkcija kuglica na način ekstruzije i sferon izacije

Sastav po kapsuli:
60 mg piperazin urea-hidrogen sulfata
30 mg mikroskristalinične celuloze
10 mg fumarne kiseline
25.5 mg Eudragit® NE 30 D
4.25 mg talka
0.18 mg anhidridnog visoko disperziranog silikon dioksida

Piperazin urea-hidrogen sulfat, mikroskristalinična kiselina i fumarna kiselina se procesiraju u kuglice na način Nica-paletizirajućeg sustava. U ovom se postupku najprije miješaju piperazin urea-hidrogen sulfat, mikrokristalinična celuloza i fumarna kiselina u suhom stanju. Praškasta se smjesa potom ekstrudira uz dodavanje vode. Procesiranje

ekstrudata u kuglice se izvodi uz korištenje sferonizatora. Vodena suspenzija koja se sastoji od Eudragit® NE 30 D i talka se raspršuje na kuglice uz održavanje topline na način da se koristi fluidizirani granulator Wurster. Dobivanje kuglica koje su prevučene filmom u tvrdim želatinskim kapsulama, izvodi se dodavanjem silikon dioksida.

Primjer 21

Mjerenje otpuštanja piperazin urea-hidrogen sulfata

Mjerenje otpuštanja aktivne supstance se izvodi u skladu sa metodom jednog odjeljka (vane-miješalica aparatura), kao što je to opisano u U.S. Farmacopeia USP KSKSIV. Otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata se ispituje pri pH 1 (0.1 N klorovodična kiselina) i u otopini fosfatnog pufera 4.5 i 6.8 (kompozicija, vidjeti USP KSKSIV). Da bi se prilagodili uvjeti protoka koji omogućavaju da je otpuštanje piperazin urea-hidrogen sulfata kontrolirano prvenstveno formulacijom, ako je potrebno može se dodati surfaktant (SDS) ili hidroksipropil-β-ciklodekstrin u otpuštajući mediji.

Primjer 22

Mjerenje veličine čestica

Veličina čestica piperazin urea-hidrogen sulfata, laktoze, Kollidon SR(R), fumarne kiseline, mikrokristalinične celuloze ili praškastih smjesa se navodi u Primjerima 1 do 9 i određuje se uz pomoć laserske difraktometrije (Müller, R. H., Schuhmann, R., Teilchengrößenmessung in der Laborpraksis [Mjerenje veličine čestica u laboratorijskoj praksi], Wissenschaftliche erlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996). Kao parametri mjerenja koriste se vrijednosti volumne distribucije čestica po veličini.

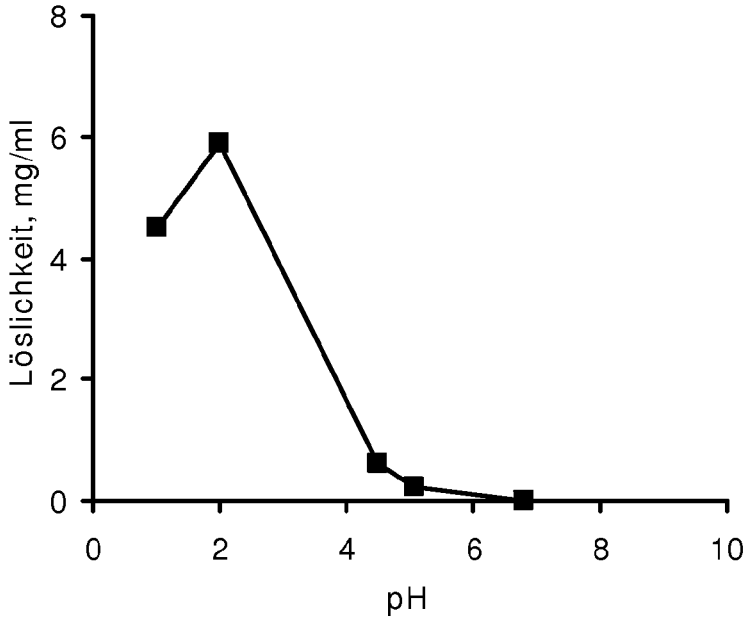
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa koja sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegovu sol, koja je **naznačena time** da nadalje sadržava polimerni matriks, organsku kiselinu, lubrikant i jedan ili više adjuvansa, te da je u 90% slučajeva veličina čestica u praškastim smjesama između 0.1 i 750 μm.
2. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevom 1, koja je **naznačena time** da je polimerni matriks odabran iz grupe koja se sastoji od derivata celuloze, akril derivata, vinil polimera, polianhidrida, poliester poliortoestera, poliuretana, polikarbonata, polifosfazena, poliacetala, polisaharida, šećernih estera, dietilen glikol-monoetil etera, dietilen glikol monopalmitostearata, etilen glikol-monopalmitostearata, glicerol behenata i glicerol dibehenata, glicerol distearata i glicerol palmitostearata, glicerol-monooleata 40, glicerol-monostearata 40-55, makrogolglicerol-laurata, makrogolglicerol-stearata, propilen glikol-monopalmitostearata, kitosana, galaktomanana, pektina, šelaka i alginata.
3. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima 1 ili 2, koja je **naznačena time** da se polimerni matriks sastoji od smjese polivinil pirolidona topivog u vodi i polivinil acetata netopivog u vodi.
4. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 3, koja je **naznačena time** da polimerni matriks ima slijedeći sastav: 80% polivinil acetata, 19% polivinil pirolidona, 0.8% natrij lauril sulfata i 0.2% silikon dioksida.
5. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 4, koja je **naznačena time** je organska kiselina odabrana iz grupe koja se sastoji od fumarne kiseline, limunske kiseline, tri-natrij citrata, Na-hidrogen citrata, askorbinske kiseline, maleinske kiseline, anhidrida maleinske kiseline, tartarne kiseline, adipičke kiseline, Na-hidrogen fosfata, sukcinske kiseline, glutarne kiseline, anhidrida glutarne kiseline, kalij sorbata i sorbinske kiseline.
6. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 5, koja je **naznačena time** da se nadalje dodaje i lubrikant.
7. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 6, koja je **naznačena time** da je adjuvans laktoza, kalcij difosfat, manitol ili škrob.
8. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 7, koja je **naznačena time** da sadržava mikrokristaliničnu celulozu kao dodatni adjuvans.
9. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 8, koja je **naznačena time** dodatno sadržava reagens za reguliranje protoka.
10. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 9, koja je **naznačena time** da je veličina čestica praškaste smjese u 90% slučajeva vrijednosti između 20 i 400 μm.
11. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 10, koja je **naznačena time** da je (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol homogeno disperzirana u matriksu.

12. Čvrsta formulacija farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 11, koja je **naznačena time** da je (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol okružena matriksom.
13. Postupak dobivanja čvrste formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koji je **naznačen time** da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol bivaju miješani s jednim ili više adjuvansa, polimernim matriksom, organskom kiselinom i lubrikantom, i potom dovedeni do forme tablete, s time da su sve supstance prisutne u praškastoj formi i klasificirane su ili pojedinačno prije miješanja ili zajedno nakon miješanja.
14. Postupak dobivanja čvrste formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koji je **naznačen time** da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njegova sol bivaju miješani s jednim ili više adjuvansa, polimernim matriksom, organskom kiselinom i potom bivaju podvrgnuti postupku granulacije, nakon čega se dodaje lubrikant, nakon čega slijedi tabletiranje.
15. Postupak dobivanja čvrste multipartikulatne formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koji je **naznačen time** da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans bivaju procesirani u kuglice na način ekstruzije i odmah potom će uslijediti sferonizacija.
16. Postupak dobivanja čvrste multipartikulatne formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koji je **naznačen time** da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans bivaju miješani i procesirani u kuglice na način da se koristi otopina vezivnog materijala ili otopljeni aditivi.
17. Postupak dobivanja čvrste multipartikulatne formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koji je **naznačen time** da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans bivaju procesirani u kuglice na način sprejnog sušenja i sprejnog skrutnjavanja.
18. Postupak dobivanja čvrste multipartikulatne formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koji je **naznačen time** da (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil) piperazin ili njegova sol, polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans bivaju procesirani u kuglice na način da se koristi rotorska granulacija.
19. Postupak dobivanja čvrste multipartikulatne formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koji je **naznačen time** da polimerni matriks, organska kiselina i adjuvans bivaju procesirani u kuglice na način da se vrši slojevita aplikacija na (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)
piperazin ili njegovu sol.
20. Korištenje čvrste multipartikulatne formulacije farmaceutskog reagensa u skladu sa patentnim zahtjevima od 1 do 12, koje je **naznačeno time** da je u svrhu produkcije lijekova za tretiranje inflamatornih bolesti.
21. Korištenje u skladu sa patentnim zahtjevom 20, koje je **naznačeno time** da je rečena inflamatorna bolest multipla skleroza.
22. Korištenje u skladu sa patentnim zahtjevom 20, koje je **naznačeno time** da je rečena inflamatorna bolest reumatoidni artritis.
23. Korištenje u skladu sa patentnim zahtjevom 20, koje je **naznačeno time** da je rečena inflamatorna bolest psorijaza.
24. Korištenje u skladu sa patentnim zahtjevom 20, koje je **naznačeno time** da je rečena inflamatorna bolest atopijski dermatitis.
25. Korištenje u skladu sa patentnim zahtjevom 20, koje je **naznačeno time** da je rečena inflamatorna bolest psorijaza.

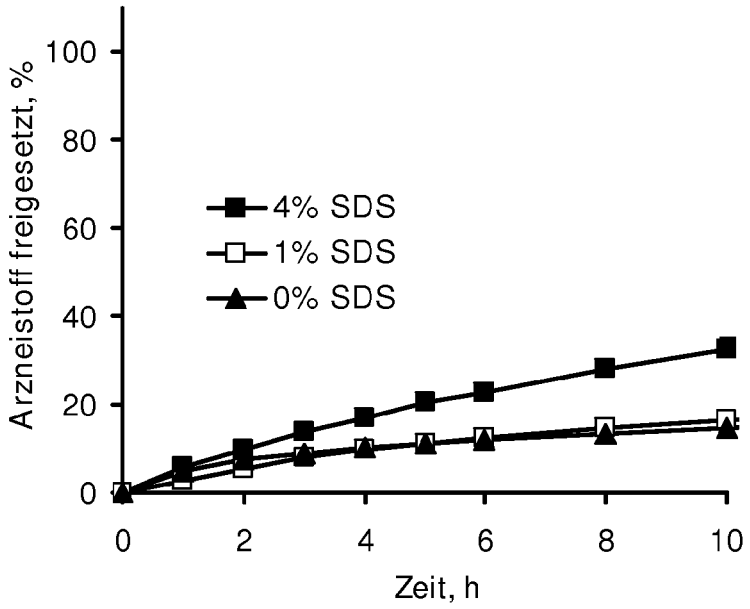
SAŽETAK

Opisuje se čvrsta farmaceutska formulacija reagensa koji sadržava (2R)-1-((4-kloro-2-(ureido)fenoksi)metil)karbonil-2-metil-4-(4-fluorobenzil)piperazin ili njezinu sol.



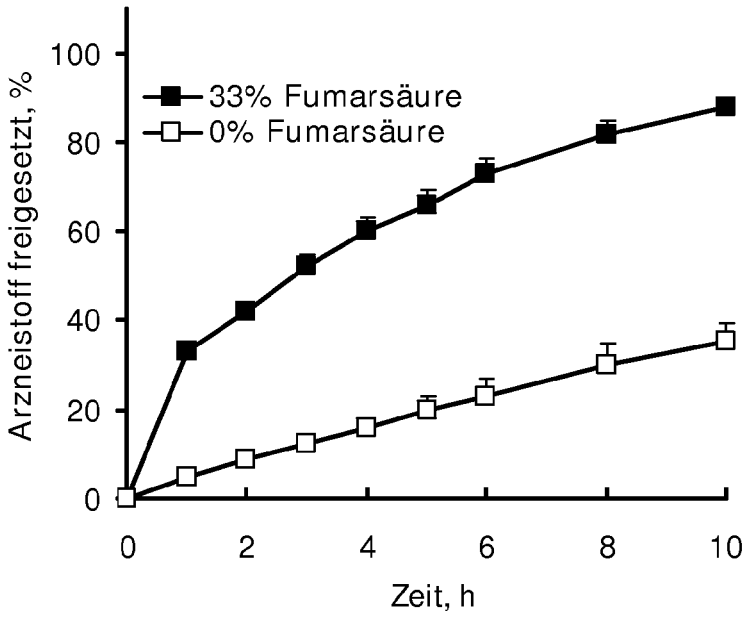
ILUSTRACIJA 1

[Pojašnjenje Ilustracije 1:]
Löslichkeit, mg/ml = Topivost, mg/ml



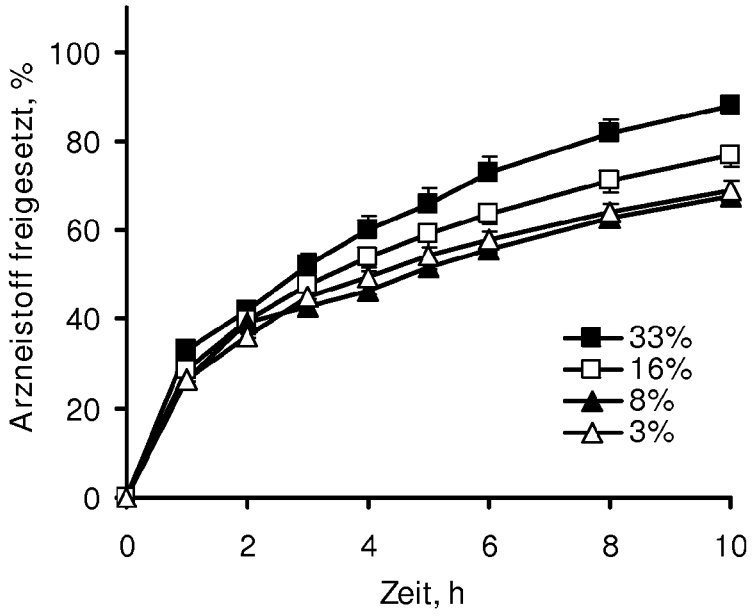
ILUSTRACIJA 2

[Pojašnjenje Ilustracije 2:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Zeit, h = Vrijeme, sati



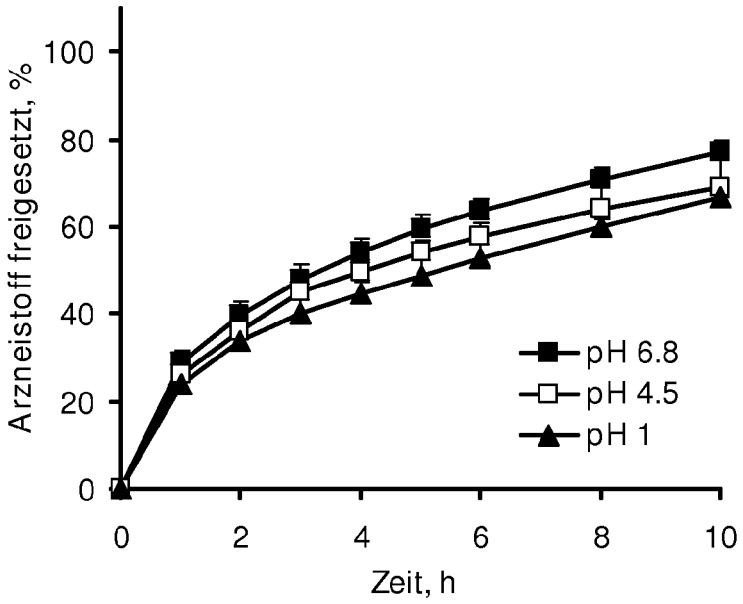
ILUSTRACIJA 3

[Pojašnjenje Ilustracije 3:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Fumarsäure = Fumarna kiselina
Zeit, h = Vrijeme, sati



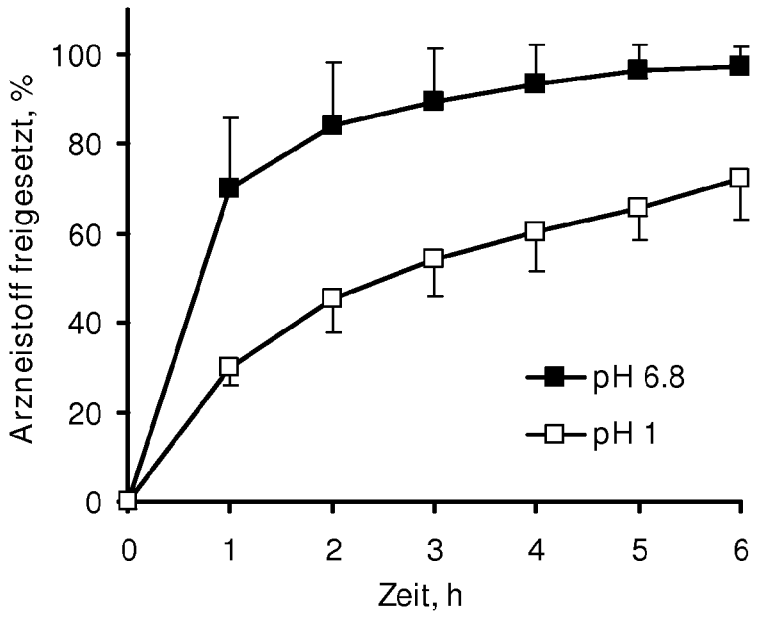
ILUSTRACIJA 4

[Pojašnjenje Ilustracije 4:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Zeit, h = Vrijeme, sati



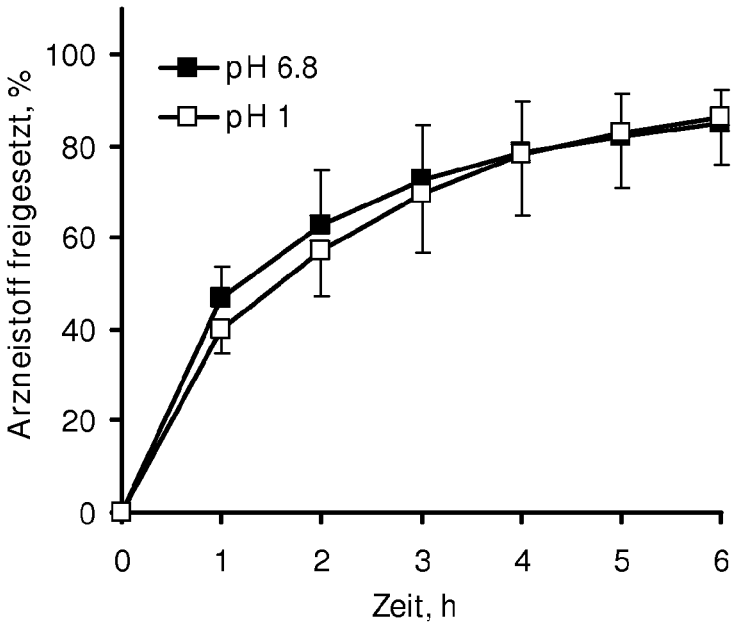
ILUSTRACIJA 5

[Pojašnjenje Ilustracije 5:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Zeit, h = Vrijeme, sati



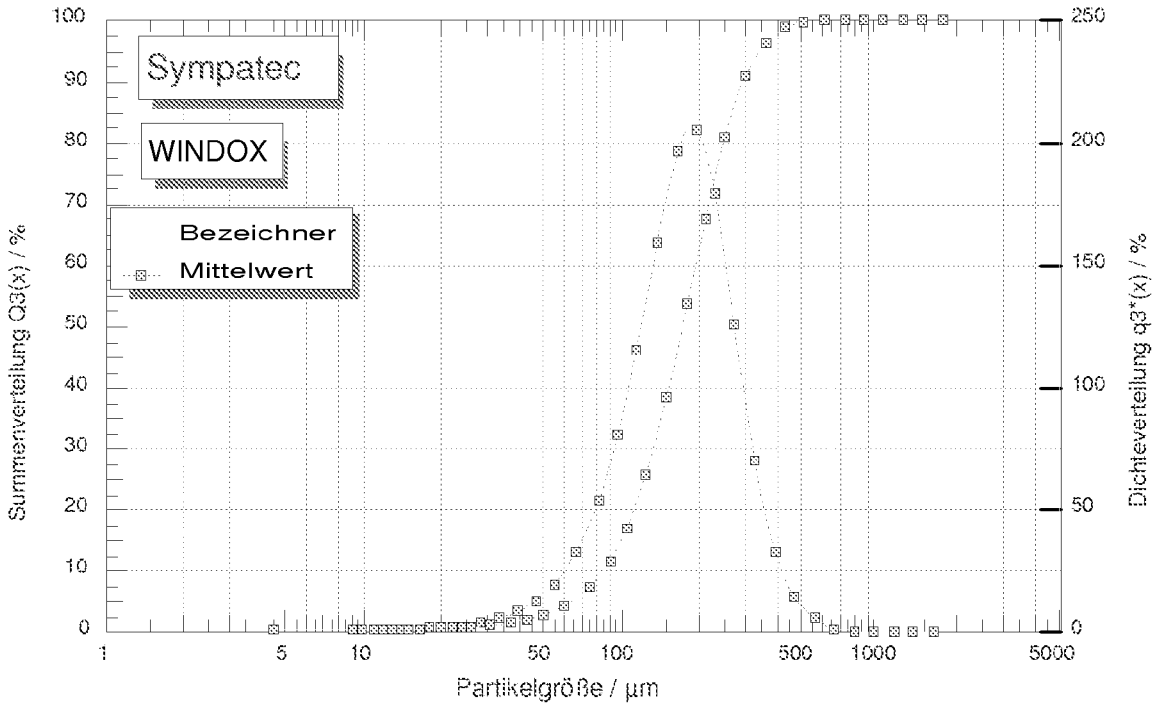
ILUSTRACIJA 6

[Pojašnjenje Ilustracije 6:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Zeit, h = Vrijeme, sati



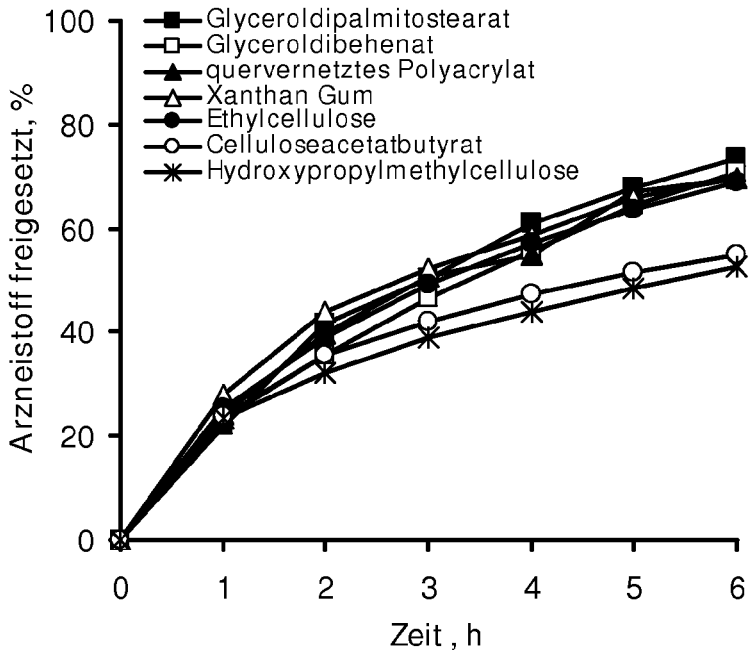
ILUSTRACIJA 7

[Pojašnjenje Ilustracije 7:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Zeit, h = Vrijeme, sati



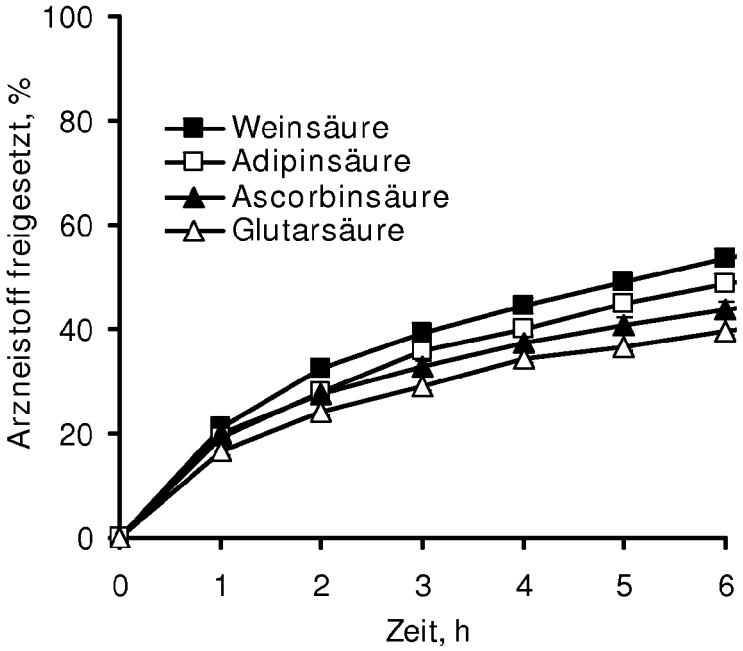
ILUSTRACIJA 8

[Pojašnjenje Ilustracije 8:]
Summenverteilung Q3(ks)/% = Funkcija distribucije Q3(ks)/%
Bezeichner Mittelwert = Identifikator procesa
Partikelgröße/µm = Veličina čestica/µm
Dichteverteilung q3*(ks)/% = Densiti distribution q3*(ks)/%



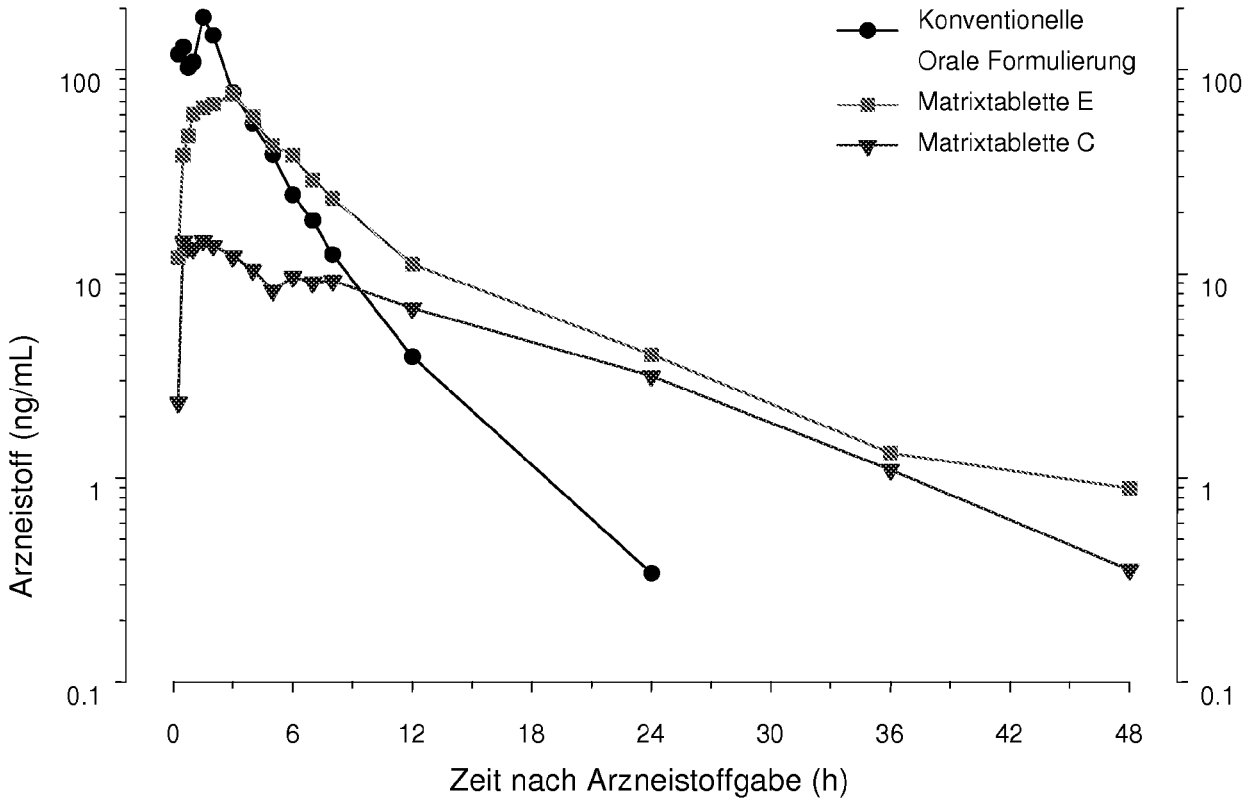
ILUSTRACIJA 9

[Pojašnjenje Ilustracije 9:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Gliceroldipalmitostearat = Glicerol dipalmitostearat
Glicerodibehenat = Glicerol dibehenat
quervernetztes Poliacrilat = Umreženi poliakrilat
KSanthan Gum = KSantan guma
Etilceluloza = Etil celuloza
Celulozaacetatbutirat = Celuloza acetat butirat
Hidroksipropilmetilceluloza = Hidroksipropil metil celuloza
Zeit, h = Vrijeme, sati



ILUSTRACIJA 10

[Pojašnjenje Ilustracije 10:]
Arzneistoff freigesetzt, % = Otpuštanje farmaceutske supstance, %
Weinsäure = Tartarna kiselina
Adipinsäure = Adipička kiselina
Ascorbinsäure = Askorbinska kiselina
Glutarsäure = Glutarna kiselina
Zeit, h = Vrijeme, sati



ILUSTRACIJA 11

[Pojašnjenje Ilustracije 11:]
Arzneistoff (ng/mL) = Farmaceutska supstanca (ng/ml)
Konventionelle Orale Formulierung = Konvencionalna oralna formulacija
Matrikstablette = Matriks tableta
Zeit nach Arzneistoffgabe (h) = Vrijeme nakon aplikacije farmaceutske supstance (sati)