

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2013-496

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.06.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **07.01.2015**
(Věstník č. 1/2015)

C07D 277/56 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Jiří Dohnal, Chomutov, CZ
Jana Šalandová, Praha 13 - Stodůlky, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lenka Kukačková, Praha 5, CZ
Violeta Kiss, Pálfa H-7042, HU

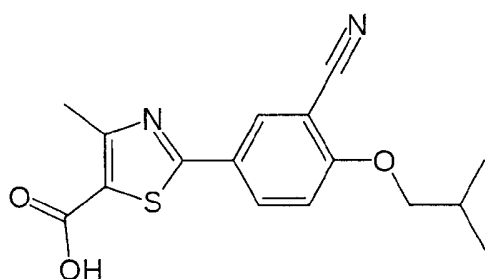
(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Tuhý roztok febuxostatu

(57) Anotace:
Řešení se týká tuhého roztoku febuxostatu sestávajícího se z febuxostatu a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovaadlo. Hmotnostní poměr polymerního nosiče a změkčovaadla je menší nebo roven 1:0,6 včetně mezních hodnot. Dalším řešením je způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu, jenž lze připravit tavením sprejovým sušením, lyofilizací nebo superkritickým sušením. Tuhý roztok lze použít ve farmaceutických formulacích.

Tuhý roztok febuxostatu**Oblast techniky**

Předmětem vynálezu jsou farmaceutické kompozice obsahující febuxostat (2-(3-kyano-4-isobutyloxyphenyl)-4-methyl-5-thiazol karboxylová kyselina) vzorce I ve formě tuhého roztoku a postup jejich přípravy.



(I)

Dosavadní stav techniky

Febuxostat (2-(3-kyano-4-isobutyloxyphenyl)-4-methyl-5-thiazol karboxylová kyselina) je známý svými silnými inhibičními účinky na xanthinoxidázu a používá se jako účinná látka při léčbě dny a hyperurikémie. Poprvé byl febuxostat a jeho účinky popsán v mezinárodní přihlášce WO92/09279.

Febuxostat je v současné době na trhu dostupný ve formě potažených tablet prodávaných pod názvem Adenuric. Tyto tablety obsahují 80 mg nebo 120 mg febuxostatu polymorfní formy A. Jádru tablety je tvořeno účinnou látkou, laktózou, mikrokrytalickou celulózą, stearanem hořečnatým, hydroxypropylmethyl celulózą, sodnou solí kroskarmelózy a koloidním oxidem křemičitým. Potah tablety je tvořen polyvinyl alkoholem, oxidem titaničitým, polyethylen glykolem, mastkem a pigmentem.

Febuxostat může tvořit různé krystalické struktury. Tento jev se nazývá polymorfie a jednotlivé krystalické struktury se nazývají polymorfní formy. V literatuře bylo popsáno velké množství polymorfních forem febuxostatu, avšak v průběhu času se ukázalo, většina z nich

není termodynamicky stabilní a vlivem vnějších podmínek (např. vystavením působení vlhkosti) dochází ke konverzi na jinou, případně jiné polymorfní formy. V mezinárodní přihlášce WO99/65885 byly charakterizovány polymorfní formy A, B, C, D a G. Tyto formy jsou charakteristické svými charakteristickými píky při práškové rentgenové difrakci a specifickými hodnotami absorpce při infračervené spektrální analýze. V této přihlášce je vyzdvihována forma A jako nejvhodnější pro průmyslové využití, aniž by tento fakt byl blíže specifikován a podložen daty.

Další polymorfní formy febuxostatu byly popsány v dokumentech WO2010144685A1 (formy F10, F1 a F2), WO2011080651A2 (formy R1, R2, R3, R4 a R5), WO2011107911A1 (forma R), WO2011134101 (forma N), WO2011161245 (formy I a II), WO2012038971 (formy H1 a H2), WO2012168948 (formy H3 a H4), WO2012048861 (forma III), WO2012056442 (formy VIII a IX), CN102093309 a CN102093308 (formy H, I a J), CN101386605 a CN101817801 (forma K), CN101824007 a CN101891702 (forma M), CN101824006 (forma P), CN101824005 (forma Q), CN101928260 (formy R, S a T), CN102070558 (krystaly tvaru L), CN101805310 (krystalová forma delta), a dále v dokumentech CN101525319, CN101768150, CN101671314, CN101857578, CN102127033 a CN101891703.

Mezinárodní přihláška WO03/082279 popisuje tuhé farmaceutické formulace febuxostatu pro orální užití, v nichž je febuxostat přítomen v jediné krystalické formě, a to ve formě A. Tyto farmaceutické formulace má být možné připravit jak přímým tabletováním, tak s využitím suché granulace anebo vlhké granulace vodou, etanolem, a případně roztoky obsahujícími pojivo. Podle autorů přihlášky WO03/082279 byla forma A vybrána na základě přihlášky WO99/65885, kde byla tato forma upřednostňována nad formami B, C, D a G. Příklady je v WO03/082279 doloženo, že při přípravě farmaceutických formulací s ostatními formami docházelo ke konverzi na jiné krystalické formy. Byla-li jako výchozí použita forma B febuxostatu, docházelo během procesu k částečné konverzi a ve výsledné formulaci byla detekována směs forem B, G a E. Obdobně čistá forma C během přípravy farmaceutické formulace rekrystalovala na směs forem C a E. Výchozí čistá forma D během formulování přešla na směs forem D, G a E a vycházeli-li autoři z čisté formy G, získali ve formulaci směs forem G a E. V textu přihlášky je také zmíněna důležitost velikosti částic febuxostatu v krystalické formě A, která musí být „ve stanoveném rozsahu“ proto, aby disoluční profily výsledných farmaceutických formulací byly jednotné a opakovatelné, a nikoli variabilní. Jako preferované rozpětí velikostí částic je uvedené rozmezí 3 - 50 µm.

Mezinárodní přihláška WO2012140632 popisuje amorfni tuhé disperze febuxostatu, přičemž termín „tuhá disperze“ je vysvětlován jako systém, v němž je febuxostat dispergován ve formě malých tuhých částecek v nosiči v tuhém stavu. Zatímco prvním aspektem vynálezu popsaného v WO2012140632 jsou tuhé disperze febuxostatu, druhým aspektem je proces přípravy amorfni tuhé disperze febuxostatu a nosiče zahrnující rozpuštění febuxostatu a nosiče v rozpouštědle a následné odstranění rozpouštědla z roztoku.

Mezinárodní přihláška WO2012153313 popisuje formulace s okamžitým uvolňováním febuxostatu obsahující vnitřní nosič pokrytý vrstvou obsahující mikronizovaný febuxostat o velikosti částic menší než 50 μm .

Mezinárodní přihláška WO2012172461 popisuje farmaceutické formulace febuxostatu připravené vlhkou granulací, zatímco mezinárodní přihláška WO2013001441 téhož přihlašovatele nárokuje farmaceutické formulace febuxostatu připravené suchými procesy, přičemž ani v jednom případě nejsou tyto metody přípravy nijak vymezené oproti postupům používaným v běžné farmaceutické praxi.

Všechny doposad popsane formulace tedy obsahují částice febuxostatu, které mohou být zdrojem termodynamické nestability formulací. Cílem tohoto vynálezu bylo odstranění tohoto zdroje nestability, což se podařilo přípravou tuhého roztoku febuxostatu a jeho následným použitím ve farmaceutické formulaci.

Výhodou tuhého roztoku febuxostatu v polymeru rozpustném ve vodě je zvýšení rozpouštěcí rychlosti, které vede k rychlejší absorpci do těla pacienta a zvýšení biodostupnosti aktivní látky.

Podstata vynálezu

Febuxostat je ve vodě špatně rozpustná látka pro léčbu dny, která snadno podléhá změnám v krystalické struktuře v přítomnosti vody a vzdušné vlhkosti. Podstatou vynálezu jsou tuhé roztoky febuxostatu sestávající z febuxostatu a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovadlo. V případě použití

změkčovačla je poměr polymerního nosiče a změkčovačla je menší nebo roven 1 : 0,6 včetně mezních hodnot.

Dalším aspektem vynálezu je příprava tuhých roztoků febuxostatu tavením, sprejovým sušením, lyofilizací a superkritickým sušením za účelem stabilizace této látky a zvýšení její biodostupnosti, a použití těchto tuhých roztoků ve farmaceutických formulacích.

Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením se vyznačuje tím, že použitá tavící teplota leží v rozmezí 140 až 160 °C včetně mezních hodnot, doba zdržení tavené směsi leží v rozmezí 3 až 7 min včetně mezních hodnot a tavená směs sestává z febuxostatu a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovačlo.

Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků se vyznačuje tím, že teplota sušícího plynu na vstupu leží v rozmezí 30 až 160 °C včetně mezních hodnot, rychlost sušícího plynu je nejméně 450 l/hod, velikost kapek po nástřiku roztoku leží v rozmezí 10 až 100 µm včetně mezních hodnot a organický roztok febuxostatu sestává z febuxostatu, organického rozpouštědla a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovačlo.

Výhodou tuhých roztoků febuxostatu je stabilizace a ochrana febuxostatu proti působení vzdušné vlhkosti. Další nespornou výhodou tuhého roztoku febuxostatu je snazší uvolňování do roztoku a tím i zvýšení biokompatibility této účinné látky v porovnání s krystalickými formami.

Popis obrázků

Obrázek 1: Rychlost vzniku nečistot při různých teplotách tavení

Obrázek 2: Degradace febuxostatu v závislosti na teplotě při stanovení termogravimetrickou analýzou, rychlost ohřevu 10 °C za minutu; hranice degradace 1% hmotn. febuxostatu patrna při překročení 220 °C (křivka č. 1 – hmotnostní procenta febuxostatu; křivka č. 2 - derivace hmotnostních procent febuxostatu)

Detailní popis vynálezu

Výhodou tuhého roztoku febuxostatu v polymeru rozpustném ve vodě je zvýšení rozpouštěcí rychlosti, které vede k rychlejší absorpci do těla pacienta, a ke zvýšení biodostupnosti aktivní látky.

Febuxostat je látka, která je velice málo rozpustná ve vodě. Zároveň však většina jeho polymorfních forem je termodynamicky nestálá a vlivem vnějších podmínek, zejména vlhkosti, dochází k nekontrolovatelným termodynamickým přechodům mezi jednotlivými polymorfními formami. To má za následek nekonzistentní výsledky při přípravě farmaceutických formulací obsahujících krystalický febuxostat. Takové formulace obsahují směs několika polymorfních forem v předem nedefinovatelném poměru, výsledkem čehož jsou např. nereprodukovatelné disoluční profily. Rozpustnost farmaceutické formulace v disolučních testech je přitom jeden z nejvýraznějších parametrů pro predikci úspěšnosti farmaceutické formulace *in-vivo*. Vzhledem k malé rozpustnosti febuxostatu je pak o to důležitější mít jistotu o kvalitě farmaceutické formulace a jejích vlastnostech.

Poznatky popsané v dřívějších dokumentech, ale také vlastní laboratorní testy autorů tohoto vynálezu, jasně indikují, že formulace obsahující krystalický febuxostat neposkytují vysokou spolehlivost a metody jejich přípravy nejsou robustní. Nejsou tedy příliš vhodné pro standardní průmyslovou výrobu.

Proto se autoři vynálezu přiklonili k hledání farmaceutických formulací, které budou poskytovat bez většího úsilí standardizované výsledky, opakovatelné disoluční profily a které budou polymorfně i chemicky stabilní. Dále byly hledány metody přípravy těchto farmaceutických formulací, které budou robustní a energeticky, časově i technologicky nenáročné.

Cílem tohoto patentu je stabilizace febuxostatu ve formě tuhého roztoku. Tuhý roztok je chemicky i fyzikálně homogenní materiál, neboli sestává z jediné fáze, tak jak se fáze definuje v termodynamickém významu. Toto je nespornou výhodou nejen oproti běžným formulacím, které obsahují částice febuxostatu, ale také oproti tuhé disperzi febuxostatu

v nosiči, v níž jsou částice febuxostatu sice chráněny nosičem, ale mechanickým namáháním během procesu výroby konečné lékové formy (např. mletím, mícháním, tabletováním atd.) může dojít k poškození obalu a vystavení částic febuxostatu na povrch, a tím k destabilizaci febuxostatu.

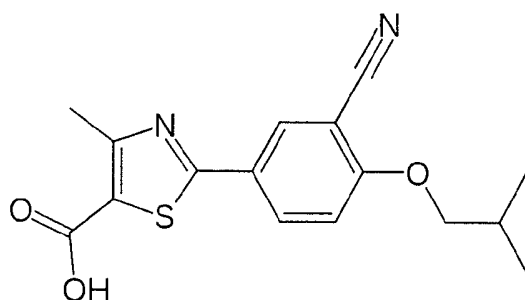
Stabilizace febuxostatu převedením na tuhý roztok chrání febuxostat před termodynamickými strukturními změnami při zachování chemické stability a zvyšuje jeho biodostupnost při uvolňování do organismu.

„Tuhým roztokem“ se rozumí chemicky i fyzikálně homogenní materiál, v němž jsou molekuly rozpouštěné látky homogenně rozptýleny mezi molekulami nosné látky (látky tvořící matici tuhého roztoku) a v němž nejsou detekovatelné částice rozpouštěné látky žádnou metodou známou ze stavu techniky (např. optický a elektronový mikroskop, FTIR mikroskopie, rentgenovou analýzou, NMR).

Tuhý roztok Febuxostatu může být připraven rozpouštěním v tavenině polymeru, sprejovým sušením, lyofilizací nebo superkritickým sušením.

Příprava tuhého roztoku tavením

Výhodou přípravy tuhého roztoku tavením je jednoduchá příprava a lehká manipulace s produktem. Při přípravě tuhého roztoku tavením v polymeru je jednou z nejdůležitějších procesních podmínek nastavení tavicí teploty a doba tavení polymeru a aktivní látky. Samotný krystalický febuxostat degraduje při teplotách 220 až 240 °C, jak potvrzuje termogravimetrická analýza (TGA; viz obr. 1). Nad touto teplotní hranicí je tedy febuxostat destabilizován a bylo zjištěno, že nárůst nečistot je způsoben dekarboxylací febuxostatu, a tedy nárůstem obsahu nečistoty vzorce II.



(II)

Jak je detailně vysvětleno v příkladu 1, při přípravě tuhého roztoku febuxostatu tavením překvapivě docházelo k dekarboxylaci febuxostatu i při mnohem nižších teplotách. Podrobným mapováním kinetiky vzniku nečistot se ukázalo, že dekarboxylace Febuxostatu nastává až po rozpuštění febuxostatu v polymeru, tedy po zkapalnění tavené směsi. Proto je při přípravě tuhého roztoku febuxostatu nutné pracovat s takovými teplotami a takovou dobou zdržení v extrudéru, aby byla hmota ve stavu tekuté viskózní taveniny co nejkratší dobu.

Jako optimální parametry pro tavení směsi v extrudéru tak, aby vznikalo přijatelné množství nečistot, tj. max 1% hmotn., se ukázala teplota tavení do 160 °C. Zároveň však musí být teplota tavení minimálně 140 °C, aby byl veškerý Febuxostat v polymeru zcela rozpuštěn a nikoli pouze dispergován. Doba zdržení tavicí směsi v extrudéru se pohybuje v rozmezí od 3 minut do 7 minut. Tyto meze byly stanoveny na základě testů popsaných v příkladu 1, a to tak, aby nedocházelo ke vzniku nečistot vlivem vysoké teploty tavení, a zároveň aby byl veškerý febuxostat v polymeru zcela rozpuštěn a nikoli pouze dispergován.

Tuhý roztok febuxostatu je tvořen febuxostatem a polymerním nosičem, přičemž do tavicí směsi je možné přidat také jedno nebo více změkčovadel. Polymerním nosičem se rozumí jeden polymer nebo směs dvou nebo více polymerů.

Poměr febuxostatu a polymerního nosiče ovlivňuje množství vzniklé taveniny a výsledného tuhého roztoku a tím i hmotnost finální lékové formy. Vzhledem k následnému použití tuhého roztoku ve finální lékové formě je nutné, aby hmotnostní poměr účinné látky k ostatním pomocným látkám (polymernímu nosiči nebo polymernímu nosiči s přídavkem změkčovadla) byl nejméně 1:3, aby hmotnost a tedy i velikost finální lékové formy byla co nejmenší a co nepříjemnější pro pacienty. Zároveň je ale nutné respektovat maximum 60% hmotn.

febuxostatu ve výsledném tuhém roztoku, protože nad tuto koncentrační mez již není možné zaručit, že veškerá účinná látka bude rozpuštěna a nevznikne nežádoucí tuhá disperze. Hmotnostní poměr febuxostatu k ostatním pomocným látkám (polymernímu nosiči nebo směsi polymerních nosičů, případně s přidavkem změkčovadla) tedy musí ležet v rozmezí 1:3 až 3:2.

Jako polymerní nosiče vhodné pro přípravu tuhých roztoků febuxostatu tavením lze uvést následující výčet, aniž by byl rozsah vynálezu tímto výčtem omezen: ethylcelulóza, polyethylen glykol, glycerin triacetát, polyethylen oxid, polymetakryláty, hydroxypropyl celulóza, hydroxypropyl methylcelulóza ftalát, celulóza acetát butyrát, polyvinyl alkohol, polykaprolaktam, kopolymer metakrylátové kyseliny s methylmetakrylátem, kopolymer polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu, celulóza, polyvinylpyrrolidon (povidon, PVP). Jako polymerní nosič může být použit jeden polymer nebo směs více polymerů.

Do tavicí směsi je možné přidat také jedno nebo více změkčovadel, a to v takovém množství, aby hmotnostní poměr polymerního nosiče a změkčovadla maximálně 1:0,6. Jako změkčovadla mohou být použity polyvinylpyrrolidon (povidon, PVP), polyethylen oxid, polyethylen glykol, hydroxypropylmethyl celulóza, hydroxypropyl celulóza, kopolymer polyvinylpyrrolidonu s vinilacetátem, ethyl celulóza, celulóza, polyvinyl kaprolaktam, polyvinylacetát, butyl stearát, glycerol monostearát, stearyl alkohol, triethyl citrát, tributyl citrát, propylen glykol, minerální olej, diethyl ftalát, dibutyl ftalát a další.

Tuhý roztok připravený tavením je v dalším kroku nutno upravit běžně používanými metodami tak, aby jeho velikost částic umožňovala použití tuhého roztoku ve farmaceutických formulacích. Velikost částic namletého tuhého roztoku se pohybuje v rozmezí 5 až 120 μm , s výhodou 5 až 80 μm , nejvýhodněji 5 až 25 μm , stanoveno jako hodnota D90 metodou statického rozptylu světla. Hodnota D90 udává takovou velikost částic, že 90 % hmotn. všech částic je menších než tato hodnota.

Příprava tuhého roztoku sprejovým sušením

Další možností přípravy tuhého roztoku febuxostatu je sprejové sušení vodných a organických roztoků polymeru a febuxostatu. Výhodou tohoto způsobu přípravy je snadná kontrola procesních parametrů a rychlost produkce. Vzniklé částice mají úzkou distribuci velikosti, což usnadňuje jejich další použití k přípravě tuhých léčivých forem.

Kritickým parametrem tohoto procesu je teplota sušení roztoku, která nesmí přesáhnout 220°C. Při vyšších teplotách dochází k dekarboxylaci febuxostatu. Důležitá je také rychlost sušení, neboť při nedostatečné rychlosti sušení dochází uvnitř sušených částic ještě před úplným dosušením k segregaci febuxostatu od polymerního nosiče a výsledný produkt není ve formě požadovaného tuhého roztoku, ale ve formě tuhé disperze.

Při použití příliš nízkých teplot sušení z **vodných roztoků** však byla pozorována nežádoucí rekrystalizace febuxostatu v částicích. Pravděpodobně je tento jev způsoben nedostatečnou rychlostí sušení, čímž dochází ještě před dosušením částic k segregaci febuxostatu od polymerního nosiče a tím ke vzniku krystalické formy febuxostatu v částicích. Teplota sušení z vodných roztoků proto musela být vyšší než 140°C, maximálně však 220°C. Výhodné teplotní rozmezí je 140-200°C a nejvýhodněji 160-180°C. Limitací sušení vodných roztoků Febuxostatu je jeho malá rozpustnost ve vodě, protože k získání tuhých roztoků je nutné zajistit, aby výchozí kapalina byla úplným pravým roztokem, nikoli suspenzí nebo částečnou suspenzí febuxostatu. Při pH roztoků menším než pH 6 je febuxostat prakticky nerozpustný (rozpustnost 0,09 mg/ml při pH 5,5) a v roztocích, které mají hodnotu pH vyšší než pH 6, se jeho rozpustnost mírně zvyšuje (rozpustnost 1,7 mg/ml ve vodě o pH 6,8). Další zvýšení rozpustnosti febuxostatu je možné přidáním povrchově aktivních látek (např. lauryl síran sodný, polyoxyethylen, estery mastných kyselin a sorbitanu, polyoxyethylen alkyl etery, polyethylenglykoly, cukerné estery mastných kyselin a glyceridy mastných kyselin; nejvýhodněji lauryl síran sodný) do roztoku. Polymery vhodné pro přípravu vodných matečných roztoků pro sušení jsou např. polyvinyl pyrrolidon, polyethylen glykol, polyethylen oxid, polymetakryláty, poly(methyl metakrylát), poly(ethyl akrylát), celulóza, maltodextrin, chitosan, alginát sodný, methyl metakrylát a další. Použití vodných roztoků však není optimální vzhledem k nutnosti použití většího objemu sušené kapaliny a vzhledem k delšímu času sušení za použití vyšších teplot.

Sprejové sušení z roztoků polymerů a febuxostatu v **organických rozpouštědlech** umožňuje použití nižší sušící teploty a je tedy vhodnější pro přípravu tuhých roztoků febuxostatu. Také

rozpuštnost febuxostatu v organických rozpouštědlech je vyšší a proto je objem sušené kapaliny menší a celková doba sušení je kratší, což činí celý proces energeticky méně náročný. Teploty sušení se pohybují v rozmezí 30 – 160°C na vstupu v závislosti na použitém organickém rozpouštědle (např. pro sušení etanolového roztoku je teplota sušení 45 °C), rychlost nástřiku se pohybuje v rozmezí 3 ml/min až 15 ml/min. Teploty na výstupu se pohybují v rozmezí 20 až 120 °C.

Podstatným parametrem se ukázala být rychlost sušení, která musí být dostatečná, aby nemohlo dojít ještě před úplným dosušením jednotlivých částic k segregaci febuxostatu od polymerního nosiče a tím ke vzniku krystalické formy febuxostatu v částicích.

Rychlost sušení jednotlivých částic je ovlivněna rychlostí průtoku sušícího plynu, která musí být minimálně 450 l/h. Pokud byla použita rychlost nižší, ač běžně používaná při sprejovém sušení, byl výsledný produkt ve formě nežádoucí tuhé disperze.

Dalším parametrem podstatným pro zajištění dostatečné rychlosti dosušení částic je velikost kapek na počátku sušení. V praxi lze dosáhnout podle typu použitého zařízení rozmezí velikostí částic přibližně 10 až 500 µm, nejčastěji se však používá rozmezí 100 až 200 µm. Během testování se však ukázalo, že toto rozmezí nelze použít a velikost kapek je nutné snížit na 10 až 100 µm, s výhodou na 10 až 50 µm a nejvýhodněji 10 až 25 µm. Při větších velikostech kapek byl opět gradient sušení příliš malý a vznikala tuhá disperze.

Vzhledem k následnému použití tuhého roztoku ve finální lékové formě je nutné, aby hmotnostní poměr účinné látky k ostatním pomocným látkám (polymernímu nosiči nebo směsi polymerních nosičů) byl nejméně 1:3, aby hmotnost a tedy i velikost finální lékové formy byla co nejmenší a co nepřijatelnější pro pacienty. Zároveň je ale nutné respektovat maximum 60 % hmotn. febuxostatu ve výsledném tuhém roztoku, protože nad tuto koncentrační mez již není možné zaručit, že veškerá účinná látka bude rozpuštěna a nevznikne nežádoucí tuhá disperze. Hmotnostní poměr febuxostatu k ostatním pomocným látkám (polymernímu nosiči nebo směsi polymerních nosičů) tedy musí ležet v rozmezí 1:3 až 3:2.

Velikost částic tuhého roztoku vzniklého tuhého roztoku se pohybuje v rozmezí 5 až 99 µm, s výhodou 5 až 49 µm, nejvýhodněji 5 až 24 µm, stanoveno jako hodnota D90 metodou

statického rozptylu světla. Hodnota D90 udává takovou velikost částic, že 90% hmotn. všech částic je menších než tato hodnota.

Jako příklad vhodných polymerů pro přípravu tuhých roztoků sprejovým sušením z organických rozpouštědel lze uvést např. polyvinylpyrrolidon, kopolymer polyvinyl pyrrolidonu a vinilacetátu, polyethylen glykol, polyethylen oxid, poly(butyl metakrylát), poly(methyl metakrylát), poly(ethyl metakrylát), poly(ethyl akrylát) chlorid poly(trimethylaminoethylmetakrylátu) a další polymetakryláty, ethylcelulóza a další polymery rozpustné v organických rozpouštědlech. Výhodným polymerem je polyvinylpyrrolidon.

Organická rozpouštědla vhodná pro přípravu organických roztoků jsou etanol, metanol, isopropanol, aceton, toluen, chloroform, benzen, hexanol, cyklohexanol, n-butanol, tetrachlormetan a další. Výhodným rozpouštědlem je etanol.

Lyofilizace a superkritické sušení

Lyofilizace roztoku polymeru (např. polyethylen oxidu, polyvinylpyrrolidonu, chitosanu, matlodextrinu, methyl metakrylátu atd.) společně s febuxostatem je další možnost jak připravit tuhý roztok. V tomto případě je roztok polymeru s Febuxostatem je rychle zmrazen pomocí tekutého dusíku nebo tuhého oxidu uhličitého (suchého ledu) na teplotu pod $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, čímž je zajištěno velice rychlé ztuhnutí roztoku, omezení segregace jednotlivých látek v průběhu mražení a tím homogenita tuhého roztoku. Zmrzlý roztok je pak vložen do lyofilizátoru a sušen v silném podtlaku. Tlak v lyofilizátoru nesmí překročit 300 Pa (3 mbar) za pokojové teploty cca $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, jinak dochází k tání ledu, poškození homogenity tuhého roztoku a vzniku krystalků febuxostatu. Vznik těchto krystalků je nežádoucí (jak již bylo dříve zmíněno). Jedním z hlavních parametrů v průběhu lyofilizace je teplota na namrazovacím tělese, která nesmí být vyšší než $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dalším parametrem ovlivňujícím kvalitu vymrazování je tepelný tok z okolí směrem ke zmraženému roztoku a velikost vrstvy zmraženého roztoku. V případě, že by teplota okolí vystoupila nad $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ je nebezpečí vzniku kapalně fáze zmraženého roztoku a čímž nastává situace popsaná výše. Také v případě vrstvy zmraženého roztoku, který tvoří kompaktní blok a má tloušťku větší než 1,5 cm je nebezpečí nedostatečného odtahu ledových par v důsledku čehož je pak opět vznikne nebezpečí tvorby kapalně podílu. Z tohoto důvodu je doporučeno zmražený roztok rozdrtit na kusy menší než

1,5 cm před vložením do lyofilizátoru. V případě lyofilizace je nutné zachovat minimální poměr febuxostatu k polymeru v hmotnostním poměru 1:1,5 v závislosti na typu použitého polymeru.

Superkritické sušení je další možnou technikou použitelnou k produkci tuhých roztoků febuxostatu. Vodný roztok febuxostatu se sacharózou, trehalózou, chitosanem, maltodextrinem apod. jsou sprejovány do sušícího plynu (oxidu uhličitého aj.) převedeného do stavu superkritické kapaliny (v případě CO₂ 7 Mpa, 30 °C). Voda je tímto plynem extrahována z roztoku superkritickou kapalinou a odváděna. Výhodou tohoto procesu je jeho šetrnost k aktivní látce. Díky nízkým procesním teplotám nedochází k dekarboxylaci Febuxostatu. Nevýhodou tohoto procesu je velká spotřeba superkritické kapaliny (oxidu uhličitého) a finanční náročnost procesu. V případě přípravy tuhých roztoků superkritickým sušením je nezbytné dodržet maximální koncentraci účinné látky v hmotnostním poměru febuxostatu k polymeru 1:1,5.

Využití tuhého roztoku febuxostatu ve farmaceutické formulaci

Pro použití tuhého roztoku febuxostatu ve farmaceutické formulaci je nutné zajistit, aby velikost částic tuhého roztoku febuxostatu byla v rozmezí 5 až 120 µm, s výhodou 5 až 80 µm, nejvýhodněji 5 až 25 µm, stanoveno jako hodnota D90 metodou statického rozptylu světla. Hodnota D90 udává takovou velikost částic, že 90 % hmotn. všech částic je menších než tato hodnota. Pokud nevznikají částice těchto velikostí již při samotném procesu přípravy tuhého roztoku, např. sprejovým sušením, lze těchto velikostí dosáhnout rozdrčením nebo rozemletím tuhého roztoku pomocí kladívkového, koloidního nebo kuličkového mlýnu.

Farmaceutická formulace obsahující tuhý roztok febuxostatu může být ve formě kapslí nebo tablet nebo jiných známých forem farmaceutických formulací pro orální užití.

Farmaceutické formulace febuxostatu ve formě tuhého roztoku pro orální užití obsahují

- 10 až 70 % hmotn. tuhého roztoku febuxostatu

- 30 až 80 % hmotn. plniva (např. laktóza bezvodá a/nebo hydratovaná, mikrokrytalická celulóza, sorbitol, mannitol, hydráty hydrogen fosforečnanu vápenatého a/nebo sacharóza a/nebo jakékoli plnivo známé ze stavu techniky)
- pojiva až do koncentrace 8 % hmotn. (např. povidon, kopovidon, hydroxypropylcelulóza a/nebo hydroxyethylcelulóza a/nebo jakékoli pojivo známé ze stavu techniky)
- rozvolňovadla až do koncentrace 10 % hmotn. (např. sodná sůl kroskarmelosy, krosopovidon, škrob, hydroxypropylcelulosa nízko substituovaná, koloidní oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu a/nebo jakékoli rozvolňovadlo známé ze stavu techniky)
- kluzné látky až do koncentrace 10 % hmotn. (např. koloidní oxid křemičitý, uhličitán hořečnatý, kyselina stearová nebo její soli, jako je stearan hořečnatý, stearylumarát sodný, magnezium palmitát, magnézium oleát, hydrogenovaný rostlinný olej, hydrogenovaný ricinový olej, mastek, makrogoly (polytylenglykoly) různých molekulových hmotností a/nebo jakákoli kluzná látka známá ze stavu techniky)
- zvlhčovadla až do koncentrace 7 % (např. stearylumarát sodný, kyselina stearová nebo její soli, jako je stearan hořečnatý, stearan vápenatý, mastek, bezvodý koloidní oxid křemičitý a/nebo jakékoli zvlhčovadlo známé ze stavu techniky)

Farmaceutické formulace febuxostatu ve formě tuhého roztoku pro orální užití mohou být dále potaženy běžnými metodami.

Všechny popsané metody jsou vhodné pro přípravu tuhých roztoků febuxostatu. Preferovanými metodami jsou příprava tuhého roztoku tavením a příprava tuhého roztoku sprejovým sušením z roztoků v organických rozpouštědlech pro jejich nenáročnost, spolehlivost při dodržení nalezených a výše popsaných podmínek a pro jejich ekonomičnost.

Jednotlivými aspekty vynálezu jsou:

- Tuhý roztok febuxostatu sestávající z febuxostatu a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovadlo.

- Tuhý roztok febuxostatu, který dále obsahuje změkčovaadlo a poměr polymerního nosiče a změkčovaadla je menší nebo roven 1 : 0,6 včetně mezních hodnot.
- Tuhý roztok febuxostatu vyznačující se dále tím, že polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybranými ze skupiny ethylcelulóza, polyethylen glykol, glycerin triacetát, polyethylen oxid, polymetakryláty, hydroxypropyl methylcelulóza ftalát, hydroxypropyl celulóza, celulóza acetát butyrát, polyvinyl alkohol, polykaprolaktam, kopolymer metakrylátové kyseliny s methylmetakrylátem, kopolymer polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu, celulóza, polyvinylpyrrolidon, maltodextrin, chitosan, alginát sodný, methyl metakrylát, ethakrylát methyl metakrylát, kopolymer kopolymer polyvinyl pyrrolidonu a vinilacetátu, poly(butyl metakrylát), poly(methyl metakrylát), poly(ethyl metakrylát), poly(ethyl akrylát), chlorid poly(trimethylaminoethylmetakrylátu) a jejich směsi.
- Tuhý roztok febuxostatu vyznačující se dále tím, že polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybranými ze skupiny polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl kaprolaktam, polyvinyl acetát, polyethylen glykol, hydroxypropyl celulóza, hydroxypropylmethyl celulóza a jejich směsi.
- Tuhý roztok febuxostatu, v němž je polymerní nosič tvořen směsí polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu.
- Tuhý roztok febuxostatu podle nároku, v němž je polymerní nosič hydroxypropyl celulóza.
- Tuhý roztok febuxostatu, který obsahuje jedno nebo více změkčovaadel vybraných ze skupiny polyvinylpyrrolidon, polyethylen oxid, polyethylen glykol, hydroxypropylmethyl celulóza, hydroxypropyl celulóza, kopolymer polyvinylpyrrolidonu s vinilacetátem, ethyl celulóza, celulóza, polyvinyl kaprolaktam, polyvinylacetát, butyl stearát, glycerol monostearát, stearyl alkohol, triethyl citrát, tributyl citrát, propylen glykol, minerální olej, diethyl ftalát, dibutyl ftalát.
- Tuhý roztok febuxostatu, který obsahuje jako změkčovaadlo polyethylen glykol a/nebo polyethylen oxid.
- Tuhý roztok febuxostatu, který sestává z febuxostatu a směsi polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu v hmotnostním poměru 2 : 1 : 1.
- Tuhý roztok febuxostatu, který sestává z febuxostatu a směsi hydroxypropyl celulózy a polyethylen oxidu v poměru 1,5 : 1.

- Tuhý roztok febuxostatu, který sestává z 50 % hmotn. febuxostatu a polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu v hmotnostním poměru 2 : 1 : 1.
- Tuhý roztok febuxostatu, který sestává z febuxostatu, hydroxypropyl celulózy a polyethylen oxidu v hmotnostním poměru 1 : 1,5 : 1.
- Tuhý roztok febuxostatu, který sestává z febuxostatu a polyvinyl pyrrolidonu v hmotnostním poměru 2 : 3.
- Tuhý roztok febuxostatu, který sestává z febuxostatu a maltodextrinu v hmotnostním poměru 1 : 2.
- Tuhý roztok febuxostatu, který sestává z febuxostatu a maltodextrinu v hmotnostním poměru 1 : 1,5.
- Tuhý roztok připravený tavením, sprejovým sušením, lyofilizací nebo superkritickým sušením.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, vyznačující se tím, že použitá tavící teplota leží v rozmezí 140 až 160 °C včetně mezních hodnot, doba zdržení tavené směsi leží v rozmezí 3 až 7 min včetně mezních hodnot a tavená směs sestává z febuxostatu a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovadlo.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybranými ze skupiny ethylcelulóza, polyethylen glykol, glycerin triacetát, polyethylen oxid, polymetakryláty, hydroxypropyl methylcelulóza ftalát, hydroxypropyl celulóza, celulóza acetát butyrát, polyvinyl alkohol, polykaprolaktam, kopolymer metakrylátové kyseliny s methylmetakrylátem, kopolymer polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu, celulóza, polyvinylpyrrolidon (povidon, PVP).
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž použitý polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybranými ze skupiny polyvinyl pyrrolidon, polyvinyl kaprolaktam, polyvinyl acetát, polyethylen glykol, hydroxypropyl celulóza, hydroxypropylmethyl celulóza a jejich směsi.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž použitý polymerní nosič je tvořen směsí polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž použitý polymerní nosič je hydroxypropyl celulóza.

- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž jako změkčovadlo je použita jedna nebo více látek vybraných ze skupiny polyvinylpyrrolidon, polyethylen oxid, polyethylen glykol, hydroxypropylmethyl celulóza, hydroxypropyl celulóza, kopolymer polyvinylpyrrolidonu s vinilacetátem, ethyl celulóza, celulóza, polyvinil kaprolaktam, polyvinylacetát, butyl stearát, glycerol monostearát, stearyl alkohol, triethyl citrát, tributyl citrát, propylen glykol, minerální olej, diethyl ftalát, dibutyl ftalát.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž jako změkčovadlo je použit polyethylen glykol a/nebo polyethylen oxid.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž pro tavení je použit febuxostat a směs polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu v hmotnostním poměru 2 : 1 : 1.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, přičemž pro tavení je použit febuxostat a směs hydroxypropyl celulózy a polyethylen oxidu v poměru 1,5 : 1.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, vyznačující se tím, že použitá tavící teplota je 140 °C, doba zdržení tavené směsi je 5 min a tavená směs sestává z 50% hmotn. febuxostatu a polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu v hmotnostním poměru 2 : 1 : 1.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením, vyznačující se tím, že použitá tavící teplota je 160 °C, doba zdržení tavené směsi je 4 min a tavená směs sestává z febuxostatu, hydroxypropyl celulózy a polyethylen oxidu v hmotnostním poměru 1 : 1,5 : 1.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z vodných roztoků, vyznačující se tím, že použitá sušící teplota leží v rozmezí 140 až 200 °C včetně mezních hodnot a vodný roztok sestává z febuxostatu, vody a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovadlo.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z vodných roztoků, přičemž polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery rozpustnými ve vodě vybranými ze skupiny polyvinyl pyrrolidon, polyethylen glykol, polyethylen oxid, polymetakryláty, poly(methyl metakrylát), poly(ethyl akrylát), celulóza, hydroxypropyl celulóza, maltodextrin, chitosan, alginát sodný, methyl metakrylát.

- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z vodných roztoků, vyznačující se tím, že použitá teplota sušícího vzduchu je 180 °C, rychlost sušícího vzduchu je 450 l/h a velikost kapek při nástřiku je 24 µm.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků, vyznačující se tím, že teplota sušícího plynu na vstupu leží v rozmezí 30 až 160 °C včetně mezních hodnot, rychlost sušícího plynu je nejméně 450 l/hod, velikost kapek po nástřiku roztoku leží v rozmezí 10 až 100 µm včetně mezních hodnot a organický roztok febuxostatu sestává z febuxostatu, organického rozpouštědla a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovaadlo.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků, přičemž polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybraných ze skupiny polyvinylpyrrolidon, kopolymer kopolymer polyvinyl pyrrolidonu a vinilacetátu, polyethylen glykol, polyethylen oxid, poly(butyl metakrylát), poly(methyl metakrylát), poly(ethyl metakrylát), poly(ethyl akrylát) chlorid poly(trimethylaminoethylmetakrylátu) a další polymetakryláty, ethylcelulóza, hydroxypropyl celulóza.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků přičemž použitý polymerní nosič je polyvinyl pyrrolidon.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků, přičemž jako organické rozpouštědlo je použito jedno nebo více rozpouštědel ze skupiny etanol, metanol, isopropanol, aceton, toluen, chloroform, benzen, hexanol, cyklohexanol, n-butanol a tetrachlormetan.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků, přičemž jako organické rozpouštědlo je použit etanol.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků, přičemž teplota sušícího plynu na vstupu je 45 °C, rychlost sušícího plynu je 450 l/hod, velikost kapek po nástřiku roztoku leží v rozmezí 10 až 90 µm včetně mezních hodnot a organický roztok febuxostatu sestává z 50 ml etanolu a z febuxostatu a polyvinyl pyrrolidonu v hmotnostním poměru 2 : 3.
- Příprava tuhého roztoku febuxostatu lyofilizací, přičemž 50 ml vodného roztoku febuxostatu a maltodextrinu v hmotnostním poměru 1:2 je zmrazeno tekutým dusíkem tak, aby vzniklá vrstva ledu byla vysoká 1,3 až 1,5 cm, zmrazený roztok je vložen do

lyofilizátoru a sušen pod tlakem 0,1 mbar při teplotě na mrazícím tělese -56 °C po dobu 24 hod.

- Farmaceutické formulace obsahující febuxostat ve formě tuhého roztoku pro orální užití.

Příklady

Příklad 1 – příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením

a/ bez využití vynálezu – degradace febuxostatu

Směs polymerního nosiče tvořeného polyvinyl kaprolaktamem, polyvinyl acetátem a polyethylen glykolem v hmotnostním poměru 2:1:1 byla smíchána s febuxostatem. Podíl aktivní látky byl 50 %. Směs byla tavena při teplotě 200 °C po 20 minut. Poté byla tavenina analyzována pomocí XPRD analýzy, která potvrdila úplné rozpuštění Febuxostatu v tavenině polymeru. HPLC analýza detekovala nečistotu, která byla identifikována jako dekarboxylovaný febuxostat. Nečistota tvořila 30% celkového množství původní koncentrace febuxostatu, což je nepřijatelné.

b/ hledání podmínek tavení

Dalším krokem bylo opakování experimentu při snížené teplotě tavení. Febuxostat byl smíchán s polymerním nosičem stejného složení jako v příkladu 1a/ v různých hmotnostních poměrech a takto získané vzorky byly taveny při teplotách 120, 140, 160 a 180 °C po dobu 10 až 20 minut. Výsledky těchto experimentů jsou shrnuty v tabulce 1. Při teplotě 120 °C nebylo dosaženo požadovaného stupně roztavení a rozpuštění Febuxostatu v polymeru a vzniklý produkt byl ve formě tuhé disperze. V případě C (viz tabulka) byl změněn poměr polymerů ve směsi přidáním polyethylen glykolu. Přídavek byl 10 hmotn. % původní směsi. Díky tomu byla dosažena nižší tavící a rozpouštěcí teplota. Zároveň však vzniklo v průběhu tavení i víc nečistot než při tavení za stejných podmínek s použitím původní směsi.

Tabulka 1: Závislost vniku nečistot na složení směsi, době tavení a teplotě tavení. Vzorky A a C obsahovaly přídavek 10 hmotn. % změkčovadla pro snížení teploty tavení.

	Poměr	Teplota	Čas (min)	% nečistoty	disperze / roztok
A	1:1	120	30	0,06	disperze
	1:2	120	30	0,05	disperze
	1:4	120	30	0,05	disperze
	1:6	120	30	0,05	disperze
B	1:1	140	20	1,80	roztok
	1:2	140	20	1,80	roztok
	1:4	140	20	1,80	roztok
	1:6	140	20	1,70	roztok
C	1:1,2	140	20	4,80	roztok
	1:2,7	140	20	4,00	roztok
	1:4,6	140	20	3,60	roztok
	1:6,1	140	20	2,60	roztok
D	1:1	160	20	10,82	roztok
	1:2	160	20	7,34	roztok
	1:4	160	20	5,60	roztok
	1:6	160	20	3,28	roztok
E	1:1	180	10	10,40	roztok
	1:2	180	10	6,90	roztok
	1:4	180	10	5,15	roztok
	1:6	180	10	2,75	roztok

Vzhledem k rozdílným výsledkům získaných u směsí B a C je zřejmé, že dekarboxylace Febuxostatu nastává až v případě rozpuštění febuxostatu v polymeru (přídavek změkčovadla ve vzorku C měla za následek snížení teploty tavení a vzorek byl tedy déle v tekutém stavu). Tyto výsledky ukazují, že je nutné pracovat s takovými teplotami a takovou dobou zdržení v extrudéru aby byla hmota ve stavu tekuté viskózní taveniny co nejkratší dobu. Z těchto dat byla vyhodnocena reakční kinetika vzniku nečistoty – dekarboxylovaného febuxostatu na základě matematického modelu využívající teorie prostupu tepla. Výsledky jsou znázorněny na obrázku 2: aby nedošlo k překročení hranice obsahu nečistoty 1% hmotn., je nutné používat tavící teplotu do 160 °C po dobu maximálně 7 minut, přičemž minimální doba tavení, aby byl zajištěn vznik roztoku a nikoli disperze, byla 3 minuty.

c/ příprava podle vynálezu – vznik roztoku s obsahem nečistot do 1% hmotn.

V závislosti na této kinetice byly zvoleny parametry pro tavení směsi v extrudéru tak, aby vznikalo přijatelné množství nečistot – max 1% hmotn. Teplota v extrudéru byla nastavena na 140 °C přičemž rychlost posunu materiálu byl nastaven na 5 minut. Výsledkem tohoto experimentu byla tavenina obsahující roztok febuxostatu v polymeru s obsahem nečistot

0,67 % hmotn. Nepřítomnost částic formy febuxostatu byla potvrzena XPRD analýzou. Byla prokázána stabilita tuhého roztoku pomocí zátěže 40 °C a 75% relativní vlhkosti po dobu jednoho měsíce.

Příklad 2 – příprava tuhého roztoku febuxostatu tavením

Směs Febuxostatu s Klucelem (hydroxypropyl celulóza) a polyethylen oxidem jako změkčovadlem v hmotnostním poměru 1 : 1,5 : 1 byla tavena při teplotě 160 °C v extrudéru se šroubovým posunem materiálu. Doba zdržení materiálu v extrudéru byla 4 min. Rychlost posunu materiálu uvnitř extrudéru byl 5 cm/min. Výsledkem tohoto experimentu byla tavenina obsahující tuhý roztok febuxostatu v polymeru. Nepřítomnost krystalické formy febuxostatu byla potvrzena XPRD analýzou. Byla prokázána stabilita tuhého roztoku pomocí zátěže 40 °C a 75% relativní vlhkosti po dobu jednoho měsíce.

Příklad 3 – příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením

a/ příprava podle vynálezu – vznik roztoku

6 g Febuxostatu a 9 g polyvinylpyrrolidonu byly rozpuštěny v etanolu a sušeny ve sprejové sušárně (Büchi B-290) pomocí dvojfázové trysky. Velikost kapek byla 10 µm. Teplota sušícího vzduchu na vstupu byla 45 °C a jeho průtok 450 l/h. Průtok roztoku tryskou byl 4 ml/min. Výsledkem sušení byly částice o velikosti částic charakterizovaných hodnotou D90 6 µm. Tyto částice obsahovaly tuhý roztok febuxostatu, což bylo potvrzeno XPRD analýzou. Stabilita tuhého roztoku byla testována a prokázána pomocí zátěže 40 °C a 75% relativní vlhkosti po dobu jednoho měsíce.

b/ demonstrace vlivu velikosti kapek roztoku na vstupu – vznik disperze

6 g Febuxostatu a 9 g polyvinylpyrrolidonu byly rozpuštěny v etanolu a sušeny ve sprejové sušárně (Büchi B-290) pomocí dvojfázové trysky. Velikost kapek byla 110 µm. Teplota sušícího vzduchu na vstupu byla 45 °C a jeho průtok 450 l/h. Průtok roztoku tryskou byl 4 ml/min. Výsledkem sušení byly částice o velikosti částic charakterizovaných hodnotou D90 104 µm. XPRD analýzou bylo zjištěno, že vzniklý produkt byl ve formě nežádoucí tuhé disperze.

c/ demonstrace vlivu velikosti kapek roztoku na vstupu – vznik roztoku

6 g Febuxostatu a 9 g polyvinylpyrrolidonu byly rozpuštěny v etanolu a sušeny ve sprejové sušárně (Büchi B-290) pomocí dvojfázové trysky. Velikost kapek byla 90 μm . Teplota sušícího vzduchu na vstupu byla 45 °C a jeho průtok 450 l/h. Průtok roztoku tryskou byl 4 ml/min. Výsledkem sušení byly částice o velikosti částic charakterizovaných hodnotou D90 86 μm . XPRD analýzou bylo zjištěno, že vzniklý produkt byl ve formě nežádoucí tuhé disperze.

d/ demonstrace vlivu průtoku sušícího plynu – vznik disperze

6 g Febuxostatu a 9 g polyvinylpyrrolidonu byly rozpuštěny v etanolu a sušeny ve sprejové sušárně (Büchi B-290) pomocí dvojfázové trysky. Velikost kapek byla 90 μm . Teplota sušícího vzduchu na vstupu byla 45 °C a jeho průtok 270 l/h. Průtok roztoku tryskou byl 4 ml/min. Výsledkem sušení byly částice o velikosti částic charakterizovaných hodnotou D90 87 μm . XPRD analýzou bylo zjištěno, že vzniklý produkt byl ve formě nežádoucí tuhé disperze.

Příklad 4 – příprava tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením

10g Febuxostatu a 15 g maltodextrinu byly rozpuštěny ve vodě a sušeny ve sprejové sušárně (Büchi B-290) pomocí dvojfázové trysky. Teplota sušícího vzduchu na vstupu byla 180 °C a jeho průtok 450 l/h. Průtok roztoku tryskou byl 4ml/min. Velikost kapek byla 24 μm . Výsledkem sušení byly částice o velikosti částic charakterizovaných hodnotou D90 22 μm . Tyto částice obsahovaly amorfni formu Febuxostatu což bylo potvrzeno XPRD analýzou. Stabilita amorfni fáze uvnitř pevného roztoku byla testována pomocí zátěže 40 °C a 75% relativní vlhkosti po dobu jednoho měsíce.

Příklad 5 – lyofilizace

50ml vodného roztoku 90mg Febuxostatu s 180mg maltodextrinem v hmotnostním poměru 1:2 bylo zmrazeno v kádince tekutým dusíkem. Vrstva ledu v kádince byla vysoká cca 1,3cm. Takto zmražený roztok byl vložen do lyofilizátoru a sušen pod tlakem 0,1 mbar-u. Teplota na mrazícím tělese lyofilizátoru byla -56 °C. Po jednom dni byl roztok zcela vysušen. XPRD analýza vzorku prokázala nepřítomnost krystalické formy Febuxostatu. Stabilita amorfni fáze uvnitř tuhého roztoku byla testována pomocí zátěže 40 °C a 75% relativní vlhkosti po dobu jednoho měsíce.

Patentové nároky

- 1) Tuhý roztok febuxostatu vyznačující se tím, že sestává z febuxostatu a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovaadlo.
- 2) Tuhý roztok febuxostatu podle nároku 1, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr polymerního nosiče a změkčovaadla je menší nebo roven 1 : 0,6 včetně mezních hodnot.
- 3) Tuhý roztok febuxostatu podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybranými ze skupiny ethylcelulóza, polyethylen glykol, glycerin triacetát, polyethylen oxid, polymetakryláty, hydroxypropyl methylcelulóza ftalát, hydroxypropyl celulóza, celulóza acetát butyrát, polyvinyl alkohol, polykaprolaktam, kopolymer metakrylátové kyseliny s methylmetakrylátem, kopolymer polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu, celulóza, polyvinylpyrrolidon, maltodextrin, chitosan, alginát sodný, methyl metakrylát, ethakrylát methyl metakrylát kopolymer, kopolymer polyvinyl pyrrolidonu a vinilacetátu, poly(butyl metakrylát), poly(methyl metakrylát), poly(ethyl metakrylát), chlorid poly(trimethylaminoethylmetakrylátu) a jejich směsi.
- 4) Tuhý roztok febuxostatu podle nároku 3, vyznačující se tím, že polymerní nosič je tvořen směsí polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu.
- 5) Tuhý roztok febuxostatu podle nároku 3, vyznačující se tím, že polymerní nosič je hydroxypropyl celulóza.
- 6) Tuhý roztok febuxostatu podle kteréhokoli z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že obsahuje jedno nebo více změkčovadel vybraných ze skupiny polyvinylpyrrolidon, polyethylen oxid, polyethylen glykol, hydroxypropylmethyl celulóza, hydroxypropyl celulóza, kopolymer polyvinylpyrrolidonu s vinilacetátem, ethyl celulóza, celulóza, polyvinyl kaprolaktam, polyvinylacetát, butyl stearát, glycerol

monostearát, stearyl alkohol, triethyl citrát, tributyl citrát, propylen glykol, minerální olej, diethyl ftalát, dibutyl ftalát.

- 7) Tuhý roztok febuxostatu podle nároku 6, vyznačující se tím, že obsahuje jako změkčovadlo polyethylen glykol a/nebo polyethylen oxid.
- 8) Tuhý roztok febuxostatu podle nároku 1, vyznačující se tím, že sestává z febuxostatu a směsi polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu v hmotnostním poměru 2 : 1 : 1.
- 9) Tuhý roztok febuxostatu podle nároku 1, vyznačující se tím, že sestává z febuxostatu a směsi hydroxypropyl celulózy a polyethylen oxidu v poměru 1,5 : 1.
- 10) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu charakterizovaného v nárocích 1 až 9, vyznačující se tím, že se připravuje tavením, sprejovým sušením, lyofilizací nebo superkritickým sušením.
- 11) Způsob přípravy podle nároku 10 tavením, vyznačující se tím, že použitá tavící teplota leží v rozmezí 140 až 160 °C včetně mezních hodnot, doba zdržení tavené směsi leží v rozmezí 3 až 7 min včetně mezních hodnot a tavená směs sestává z febuxostatu a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovadlo.
- 12) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 11, vyznačující se tím, že polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybranými ze skupiny ethylcelulóza, polyethylen glykol, glycerin triacetát, polyethylen oxid, polymetakryláty, hydroxypropyl methylcelulóza ftalát, hydroxypropyl celulóza, celulóza acetát butyrát, polyvinyl alkohol, polykaprolaktam, kopolymer metakrylátové kyseliny s methylmetakrylátem, kopolymer polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu, celulóza, polyvinylpyrrolidon.

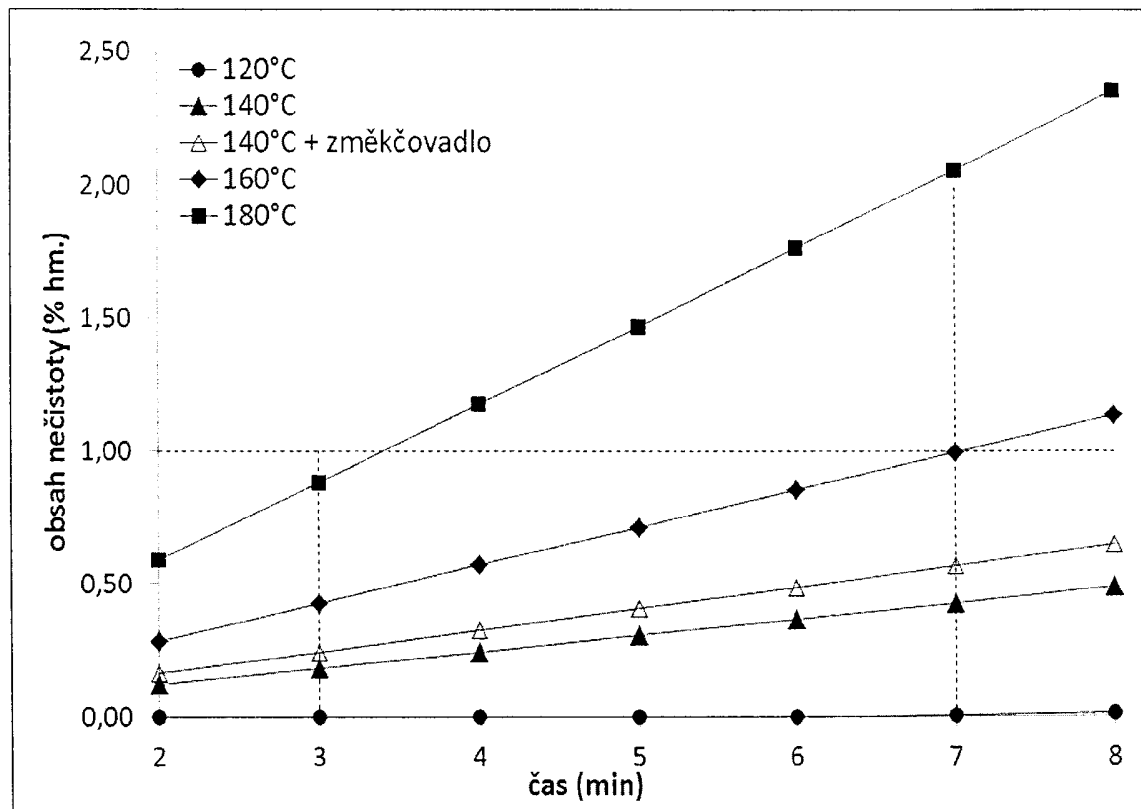
- 13) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 12, vyznačující se tím, že použitý polymerní nosič je tvořen směsí polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu.
- 14) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 12, vyznačující se tím, že použitý polymerní nosič je hydroxypropyl celulóza.
- 15) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle kteréhokoli z nároků 11-14, vyznačující se tím, že jako změkčovaadlo je použita jedna nebo více látek vybraných ze skupiny polyvinylpyrrolidon, polyethylen oxid, polyethylen glykol, hydroxypropylmethyl celulóza, hydroxypropyl celulóza, kopolymer polyvinylpyrrolidonu s vinilacetátem, ethyl celulóza, celulóza, polyvinil kaprolaktam, polyvinylacetát, butyl stearát, glycerol monostearát, stearyl alkohol, triethyl citrát, tributyl citrát, propylen glykol, minerální olej, diethyl ftalát, dibutyl ftalát.
- 16) Způsob přípravy roztoku febuxostatu podle nároku 15, vyznačující se tím, že jako změkčovaadlo je použit polyethylen glykol a/nebo polyethylen oxid.
- 17) Způsob přípravy roztoku febuxostatu podle nároku 11, vyznačující se tím, že pro tavení je použit febuxostatu a směs polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu v hmotnostním poměru 2 : 1 : 1.
- 18) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 11, vyznačující se tím, že pro tavení je použit febuxostat a směs hydroxypropyl celulózy a polyethylen oxidu v poměru 1,5 : 1.
- 19) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z vodných roztoků, vyznačující se tím, že použitá sušící teplota leží v rozmezí 140 až 200 °C včetně mezních hodnot a vodný roztok sestává z febuxostatu, vody a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovaadlo.

- 20) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 19, vyznačující se tím, že polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery rozpustnými ve vodě vybraných ze skupiny polyvinyl pyrrolidon, polyethylen glykol, polyethylen oxid, polymetakryláty, poly(methyl metakrylát), poly(ethyl akrylát), celulóza, hydroxypropyl celulóza, maltodextrin, chitosan, alginát sodný, methyl metakrylát.
- 21) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu sprejovým sušením z organických roztoků, vyznačující se tím, že teplota sušícího plynu na vstupu leží v rozmezí 30 až 160 °C včetně mezních hodnot, rychlost sušícího plynu je nejméně 450 l/hod, velikost kapek po nástřiku roztoku leží v rozmezí 10 – 100 μm včetně mezních hodnot a organický roztok febuxostatu sestává z febuxostatu, organického rozpouštědla a pomocných látek, přičemž hmotnostní poměr febuxostatu k pomocným látkám leží v rozmezí 1:3 až 3:2 včetně mezních hodnot a pomocnými látkami jsou polymerní nosič a popřípadě změkčovadlo.
- 22) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 21, vyznačující se tím, že polymerní nosič je tvořen jedním nebo více polymery vybraných ze skupiny polyvinylpyrrolidon, kopolymer kopolymer polyvinyl pyrrolidonu a vinilacetátu, polyethylen glykol, polyethylen oxid, poly(butyl metakrylát), poly(methyl metakrylát), poly(ethyl metakrylát), poly(ethyl akrylát) chlorid poly(trimethylaminoethylmetakrylátu) a další polymetakryláty, ethylcelulóza, hydroxypropyl celulóza.
- 23) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 22, vyznačující se tím, že použitý polymerní nosič je polyvinyl pyrrolidon.
- 24) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle kteréhokoli z nároků 21-24, vyznačující se tím, že jako organické rozpouštědlo je použito jedno nebo více rozpouštědel ze skupiny etanol, metanol, isopropanol, aceton, toluen, chloroform, benzen, hexanol, cyklohexanol, n-butanol a tetrachlormetan.
- 25) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu podle nároku 24, vyznačující se tím, že jako organické rozpouštědlo je použit etanol.

26) Způsob přípravy tuhého roztoku febuxostatu lyofilizací, vyznačující se tím, že 50 ml vodného roztoku febuxostatu a maltodextrinu v hmotnostním poměru 1:2 je zmrazeno tekutým dusíkem tak, aby vzniklá vrstva ledu byla vysoká 1,3 až 1,5 cm, zmrazený roztok je vložen do lyofilizátoru a sušen pod tlakem 10 Pa při teplotě na mrazícím tělese -56 °C po dobu 24 hod.

27) Použití tuhého roztoku febuxostatu podle kteréhokoli z předcházejících nároků ve farmaceutické formulaci.

Obrázek 1



Obrázek 2

