

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **240419**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **432492**

(22) Data zgłoszenia: **01.01.2020**

(51) Int.Cl.

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(54) **Sposób otrzymywania fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej
na bazie amorficznej symwastatyny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
05.07.2021 BUP 14/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
28.03.2022 WUP 13/22

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET ŚLĄSKI W KATOWICACH,
Katowice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MARIAN PALUCH, Imielin, PL
JUSTYNA KNAPIK-KOWALCZUK,
Świętochłowice, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Mariusz Grzesiczak

PL 240419 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania fizycznie stabilnej, zarówno w szkłe jak i cieczy przechłodzonej, kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny.

Choroby układu krążenia są obecnie główną przyczyną zgonów na świecie. Jak podaje Główny Urząd Statystyczny (GUS) w 2016 roku to właśnie te choroby były przyczyną prawie połowy zgonów odnotowanych w Polsce. Ponieważ podwyższony poziom frakcji „złego” (LDL) cholesterolu we krwi jest najczęstszą przyczyną schorzeń układu krążenia, zapobieganie oraz leczenie hipercholesterolemii jest jednym z ważniejszych zadań współczesnej medycyny. Obecnie najczęściej stosowanymi lekami obniżającymi lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL-C) są statyny (Tamio Teramoto, *The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C*, *Expert Opin. Pharmacother.*, 2012, 13(6), 859–865). Działają one poprzez hamowanie reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), blokując w ten sposób syntezę cholesterolu (Roner F. da Costa, Valder N. Freire, Eveline M. Bezerra, Benildo S. Cavada, Ewerton W. S. Caetano, Jose' L. de Lima Filho and Eudnilson L. Albuquerque, *Explaining statin inhibition effectiveness of HMG-CoA reductase by quantum biochemistry computations*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, 14, 1389–1398). Atorwastatyna oraz symwastatyna to dwie, uznawane za najsilniejsze, statyny, które znajdują się na liście pięciu najczęściej przepisywanych leków na receptę (Fuentes, A.; Pineda, M.; Venkata, K. *Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice*. *Pharmacy* 2018, 6, 43). Warto podkreślić, że efektywność działania statyn nie jest wprost proporcjonalna do ich dawki. Zwiększenie dawki tych farmaceutyków zapewnia ograniczony efekt obniżania frakcji LDL cholesterolu (efekt nasycenia), a jednocześnie powoduje zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Powyżej opisany problem wynika z faktu, iż statyny charakteryzują się bardzo niską dostępnością biologiczną. Przyczyną niskiej, bo jedynie 5% biodostępności symwastatyny jest niezwykle słaba rozpuszczalność w wodzie tego farmaceutyku równa 1.45 mg/L (Rao, M.; Mandage, Y.; Thanki, K.; Bhise, S. *Dissolution improvement of simvastatin by surface solid dispersion technology*. *Dissolut. Technol.* 2010, 17, 27–34).

Jedną z efektywniejszych metod prowadzącą do poprawy rozpuszczalności niemal nierozpuszczalnych w wodnie krystalicznych substancji leczniczych jest ich amorfizacja (Hancock, B.C.; Parks, M. *What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals?* *Pharm. Res.* 2000, 17, 397–404; Craig, D.Q.; Royall, P.G.; Kett, V.L.; Hopton, M.L. *The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: Glassy drugs and freeze-dried systems*. *Int. J. Pharm.* 1999, 179, 179–207). Polega ona na wytworzeniu produktu, którego cząsteczki nie posiadają uporządkowania dalekozasięgowego charakterystycznego dla krystalicznego materiału. Wspomniany brak uporządkowania sprawia, że substancje amorficzne charakteryzują się wyższą energią swobodną Gibbsa w porównaniu do swoich krystalicznych odpowiedników, co bezpośrednio wpływa na ich lepszą rozpuszczalność, a tym samym i wyższą biodostępność. Świetnym przykładem istotnej zmiany rozpuszczalności będącym wynikiem amorfizacji substancji czynnej może być glipizyd, lek przeciwcukrzycowy, którego rozpuszczalność 9-krotnie się poprawiła po przekonwertowaniu do jego amorficznej formy (S.B. Murdande, M.J. Pikal, R.M. Shanker, R.H. Bogner, *Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: II Application of quantitative thermodynamic relationship for prediction of solubility enhancement In structurally diverse insoluble pharmaceuticals*, *Pharm Res*, 2010, 27, 12, 2704–2714). Warto podkreślić, że dzięki poprawie rozpuszczalności, a tym samym i biodostępności leku możliwa jest redukcja jego dawki, jaką należy podać pacjentowi, aby uzyskać oczekiwany efekt terapeutyczny. Zmniejszenie dawki farmaceutyku jest korzystne zarówno dla producenta jak i konsumenta substancji leczniczej. Pacjent, otrzymując mniejszą ilość substancji czynnej, narażony jest na mniejszą ilość skutków ubocznych wywoływanych między innymi zaleganiem nadmiaru nierozpuszczonego leku w kosmkach jelita cienkiego. Producent natomiast, zmniejszając ilość substancji czynnej w tabletkach, może obniżyć koszt produkcji danego produktu leczniczego. Dodatkowo dzięki wprowadzeniu do masy tabletkowej substancji czynnej w formie amorficznej, która bardzo często charakteryzuje się lepszą prasowalnością, można zredukować również ilość substancji pomocniczych odpowiedzialnych za spoistość tabletki. Finalnie, redukując zarówno ilości substancji leczniczo czynnej jak i substancji pomocniczych, można znacznie zmniejszyć wielkość tabletki, co bezpośrednio przekłada się na poprawę komfortu pacjentów związanego z łatwością zażywania tabletek o niewielkich rozmiarach.

Wspomniana wyżej, lepsza rozpuszczalność farmaceutyków nieposiadających, charakterystycznego dla substancji krystalicznych, dalekozasięgowego cząsteczkowego uporządkowania, związana

jest z wyższą energią wewnętrzną takiego układu. Nadmiar energii układu amorficznego sprawia, że amorficzne substancje czynne są termodynamicznie niestabilne (Shi, Q.; Moinuddin, S.M.; Cai, T. *Advances in coamorphous drug delivery systems. Acta Pharm. Sin. B* 2019, 9, 19–35). Oznacza to, że w trakcie ich przechowywania lub podczas procesu produkcji leki te mogą powracać do swojej niskoenergetycznej, to jest krystalicznej formy, tracąc tym samym swoje pozytywne właściwości wynikające z nieuporządkowania (Laitinen, R.; Löbmann, K.; Strachan, C.J.; Grohgan, H.; Rades, T. *Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. Int. J. Pharm.* 2013, 453, 65–79). Opisana termodynamiczna niestabilność leków amorficznych jest głównym powodem braku ich powszechności na rynku. Aby amorficzny farmaceutyk można było wprowadzić na rynek niezbędne jest przeprowadzenie szeregu eksperymentów mających na celu potwierdzenie jego fizycznej stabilności. Jeśli lek w formie amorficznej nie spełnia kryterium fizycznej stabilności konieczne jest znalezienie odpowiedniej metody jego stabilizacji.

Jak wyżej wspomniano symwastatyna o nazwie chemicznej 2,2-dimetylobutanian (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroksy-6-oksotetrahydro-2H-piran-2-yl]etylo]-3,7-dimetylo-1,2,3,7,8,8a-heksahydronaftalen-1-ylu, stosowana jako lek obniżający stężenie frakcji LDL cholesterolu we krwi, jest przykładem leku, którego krystaliczna forma charakteryzuje się bardzo niską biodostępnością (5%) wynikającą z jej słabej rozpuszczalności w wodzie. Symwastatyna jest zatem farmaceutykiem, co do którego istnieje zapotrzebowanie na opracowanie jego wysoce fizycznie stabilnej amorficznej formy.

Obecnie produkty farmaceutyczne zawierające krystaliczną formę symwastatyny jako substancji leczniczo czynnej są dostępne na rynku pod wieloma nazwami handlowymi, na przykład ZOCOR, Tevasimvastatin, Ag-simvastatin. Syntezę symwastatyny polegającą na deacylacji lowastatyny, a następnie acylowaniu otrzymanego produktu z ugrupowaniem 2,2-dimetylobutyrylu opisano w patencie US. 4,444,784 z 1984 roku. Ze względu na wspomniany fakt słabej rozpuszczalności w wodzie krystalicznej formy tego leku poszukiwano metod mających na celu poprawienie jego rozpuszczalności. Poprawę rozpuszczalności statyn rozpoczęto poprzez konwertowanie ich do postaci soli wapnia. Odkrycie to stało się przedmiotem patentu o numerze WO 2003/016317 A1 W kolejnym etapie pracy nad lepiej rozpuszczalną formą symwastatyny opracowano metodę amorfizacji soli wapnia symwastatyny, która stała się przedmiotem europejskiego patentu EP1585717 A1 z 2003 roku. W 2006 roku w patencie nr US 2006/0223882 A1 zaproponowano również metodę otrzymywania amorficznej formy zasady symwastatyny poprzez dodanie do jej krystalicznej formy organicznego rozpuszczalnika, a następnie jego odparowaniu.

Badania twórców niniejszego wynalazku wykazały jednak, że symwastatyna w formie amorficznej przechowywana w obszarze cieczy przechłodzonej (tzn. w temperaturach z zakresu od 32°C do 140°C) z łatwością powraca do swojej krystalicznej formy. Dla zilustrowania wysokiej tendencji do re-krystalizacji symwastatyny, na fig. 1 przedstawiono wyniki trzygodzinnego izotermicznego pomiaru przeprowadzonego w T = 90°C, który został wykonany metodą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC). Jak można zaobserwować na termogramie DSC symwastatyny przechowywanej w podwyższonej temperaturze zarejestrowano egzotermiczny pik odzwierciedlający proces re-krystalizacji. Początek re-krystalizacji symwastatyny zarejestrowano po niecałej godzinie. Warto podkreślić, że całkowitą konwersję do formy krystalicznej otrzymano po dwóch godzinach. Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie najbardziej zalecanymi metodami produkcji amorficznych farmaceutyków są metody bezrozpuszczalnikowe, takie jak Hot Melt Extrusion lub 3D printing, w trakcie których substancja lecznicza narażona jest na działanie podwyższonej temperatury, istotnym jest znalezienie jak najefektywniejszej metody stabilizacji tego farmaceutyku.

Istnieje kilka znanych metod prowadzących do poprawy fizycznej stabilności leków w formie amorficznej. Amorficzne substancje lecznicze o dużej tendencji do re-krystalizacji bardzo często łączy się z polimerami charakteryzującymi się wysoką temperaturą przejścia szklistego (Eerdenbrugh, B.; Taylor, L. S. *Small Scale Screening To Determine the Ability of Different Polymers To Inhibit Drug Crystallization upon Rapid Solvent Evaporation.* 7(4) (2010) 1328–1337; Taylor, T. S.; Zografi, G. *Spectroscopic Characterization of Interactions Between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions.* 14(12) (1997) 1691–1698). Polimerowy dodatek poprawia fizyczną stabilność leku głównie dzięki spowolnieniu jego dynamiki molekularnej (efekt antyplastyfikacyjny) (Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohgan, H.; Gordon, K. C.; Strachan, C.; Rades T. *Coamorphous Drug Systems: Enhanced Physical Stability and Dissolution Rate of Indomethacin and Naproxen.* *Mol. Pharmaceutics* 2011, 8, 1919–1928). Substancje polimerowe mogą również spełniać rolę zawaad sferycznych lub oddziaływać z dodanym do nich lekiem, co także utrudnia re-krystalizację amorficznej substancji czynnej (Kothari, K., Ragoonanan, V.; Suryanarayanan, R. *The Role of Drug-Polymer Hydrogen Bonding Interactions on the Molecular Mobility and Physical Stability of Nifedipine Solid Dispersions.* *Mol. Pharmaceutics* 2015, 12, 162–170;

Miyazaki, T. Yoshioka, S.; Aso, Y. Physical Stability of Amorphous Acetanilide Derivatives Improved by Polymer Excipients. *Chem. Pharm. Bull.* 2006 54(8) 1207–1210; Matsumoto, T.; Zografi, G. Physical Properties of Solid Molecular Dispersions of Indomethacin with Poly(Vinylpyrrolidone) and Poly-(Vinylpyrrolidone-Co-Vinyl-Acetate) in Relation to Indomethacin Crystallization. *Pharm. Res.* 1999, 16 (11), 1722–1728). Mnogość mechanizmów hamujących dewitryfikację bezpostaciowych leków sprawia, że polimery są najczęściej stosowanymi stabilizatorami amorficznych substancji leczniczych. Innym, świetnie rokującym sposobem poprawy fizycznej stabilności leków w formie amorficznej jest łączenie ich ze znacznie mniejszymi molekularnie od polimerów substancjami. Do takich związków zaliczyć można cukry (K. Grzybowska, M. Paluch, P. Włodarczyk, A. Grzybowski, K. Kaminski, L. Hawelek, D. Zakowiecki, A. Kasprzycka, I. Jankowska-Sumara, Enhancement of Amorphous Celecoxib Stability by Mixing It with Octaacetylmaltose: The Molecular Dynamics Study, *Mol. Pharmaceutics*, 2012, 9(4), 4894–904), aminokwasy (K. Löbmann, H. Grohgan, R. Laitinen, C. Strachan, T. Rades, Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs – Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, 85(3), 873–881; K. Tarp Jensen, K. Löbmann, T. Rades, H. Grohgan, Improving Co-Amorphous Drug Formulations by the Addition of the Highly Water Soluble Amino Acid, Proline, *Pharmaceutics* 2014, 6(3), 416–435) lub inne substancje farmaceutyczno czynne (Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohgan, H.; Gordon, K.C.; Strachan, C.; Rades, T. Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol. Pharm.* 2011, 8, 1919–1928; Knapik-Kowalczyk, J.; Wojnarowska, Z.; Rams-Baron, M.; Jurkiewicz, K.; Cielecka-Piontek, J.; Ngai, K.L.; Paluch, M. Atorvastatin as a promising crystallization inhibitor of amorphous probucol. Dielectric studies at ambient and elevated pressure. *Mol. Pharm.* 2017, 14, 2670–2680). Od niedawna rozwija się również drogę stabilizacji amorficznych leków poprzez umieszczanie ich wewnątrz porów nanoporowatych materiałów, takich jak krzemionki (Nishio, K.; Kōga, J.; Yamaguchi, T.; Yonezawa, F. Molecular dynamics study on the stability of amorphous Ar inside a nanopore *J. Non-Cryst. Solids* 2007, 353, 3550–3554 DOI: 10.1016/j.jnoncrysol.2007.05.114; Zhang, P.; Forsgren, J.; Strømme, M. Stabilisation of amorphous ibuprofen in Upsalite, a mesoporous magnesium carbonate, as an approach to increasing the aqueous solubility of poorly soluble drugs *Int. J. Pharm.* 2014, 472, 185–191 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.06.025). Umieszczone wewnątrz nanometrycznych porów cząsteczki farmaceutyku mogą (pod warunkiem odpowiednio dobranej wielkości porów) nie być w stanie stworzyć zarodków krystalizacji. Skutkuje to pełną stabilizacją leku (J. Knapik, Z. Wojnarowska, K. Grzybowska, K. Jurkiewicz, A. Stankiewicz, M. Paluch, Stabilization of the Amorphous Ezetimibe Drug by Confining Its Dimension, *Mol. Pharmaceutics*, 2016, 13 (4), 1308–1316). Niestety otrzymanie, na skalę przemysłową, materiału porowatego o ściśle zdefiniowanej wielkości porów jest niezwykle trudne. Podkreślić należy, że metoda całkowitego napełnienia porów połączona z oczyszczeniem zewnętrznej powierzchni porowatych cząsteczek z farmaceutyku również nie należy do najprostszych. Dodatkowo umieszczone wewnątrz porów cząsteczki leków znacznie wolniej uwalniają się z tabletki niż w przypadku standardowych formułacji. Dlatego też, opisaną powyżej metodę stabilizacji zaleca się wykorzystywać jedynie w przypadku farmaceutyków, z których planuje się przygotować produkty lecznicze o przedłużonym uwalnianiu.

Z publikacji: Wu Chao, et al., Synthesis of novel core-shell structured dual-mesoporous silica nanospheres and their application for enhancing the dissolution rate of poorly water-soluble drugs, *Materials Science & Engineering, C: Materials for Biological Applications* (20141101), 44, pp. 262–267, znana jest metoda otrzymywania amorficznej symwastatyny poprzez rozpuszczenie jej w etanolu w obecności krzemionkowych materiałów nanoporowatych po czym odparowaniu zastosowanego rozpuszczalnika. Autorzy przytoczonej publikacji dowiedli, że amorfizacja symwastatyny z udziałem krzemionkowych materiałów nanoporowatych pozwala efektywnie zwiększyć rozpuszczalność symwastatyny. Nie wykazano jednak, że przygotowany w opisany sposób układ charakteryzuje się długoterminową fizyczną stabilnością, co jak wcześniej podkreślano jest bardzo istotne w przypadku pracy nad amorficznymi lekami.

Celem twórców niniejszego wynalazku było opracowanie efektywnego sposobu otrzymywania wysoce fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny.

Istotę wynalazku stanowi sposób otrzymywania fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny, polegający na tym, że krystaliczną substancję farmaceutyczną w postaci symwastatyny (2,2-dimetylobutanian (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroksy-6-oksotetrahydro-2H-piran-2-yl]etylo]-3,7-dimetylo-1,2,3,7,8,8a-heksahydronaftalen-1-ylu) o wzorze 1 oraz krzemionkowy materiał porowaty o rozmiarze ziaren do 5 µm, korzystnie między 2 a 5 µm, oraz powierzchni

między 200 a 400 m²/g, łączy się, korzystnie w procesie mieszania i ucierania, aż do uzyskania jednorodnej i nieelektryzującej się mieszaniny, przy czym proporcje dobiera się tak, by układ zawierał co najmniej 9% materiału krzemionkowego, następnie tak uzyskaną mieszaninę poddaje się wityfikacji, to jest stopieniu w temperaturze z przedziału od 403 K do temperatury niższej od temperatury degradacji układu, korzystnie ≤ 433 K, najkorzystniej 423 K, w której przetrzymuje się układ przez czas co najmniej 0,2 minuty, korzystnie ≤ 30 minut, najkorzystniej 2 minuty, po czym chłodzi się mieszaninę, korzystnie z prędkością ≥ 10 K/min do temperatury niższej niż temperatura przejścia szklistego układu, która zwykle mieści się w granicach 303–308 K.

Korzystnie, proces łączenia symwastatyny z krzemionkowym materiałem przeprowadza się w mieszalniku albo młynku albo ekstruderze albo moździerzu, na przykład w moździerzu agatowym.

Korzystnie, temperaturę przejścia szklistego układu ustala się za pomocą spektroskopii dielektrycznej lub reologii, lub najkorzystniej – z uwagi na szybkość i prostotę metody – na podstawie pomiaru kalorymetrycznego.

Zastosowanie wyżej opisanego stabilizatora w postaci krzemionkowego materiału charakteryzującego się rozmiarem ziaren do 5 μm oraz powierzchni między 200 a 400 m²/g umożliwiło twórcom wynalazku otrzymanie wysoce fizycznie stabilnej, zarówno w szkłe jak i cieczy przechłodzonej, amorficznej formy symwastatyny. Jak dotąd nie ma żadnych doniesień literaturowych mówiących o próbach stabilizacji przechłodzonej symwastatyny za pomocą krzemionkowego materiału. Warto podkreślić, że unikalność sposobu wytwarzania układu składającego się z symwastatyny i porowatej krzemionki sprawia, że krzemionka obecna w kompozycji nie odgrywa roli nośnika leku. Innymi słowy stabilizacja farmaceutyku odbywa się bez inkorporacji leku do wnętrza porów materiału krzemionkowego. Dodatkowo, wybierając odpowiednią koncentrację stabilizatora, można uzyskać układ, który w temperaturze powyżej 308 K będzie w różnej formie (płynnej lub stałej). Jest to niezwykle istotne z punktu widzenia producenta, który ilością użytego materiału krzemionkowego może kontrolować formę układu, a tym samym dobrać preferowaną drogę formulacji preparatu leczniczego.

Sposób otrzymywania wysoce fizycznie stabilnej kompozycji na bazie amorficznej symwastatyny według wynalazku jest istotnie odmienny, a jednocześnie korzystniejszy od rozwiązań znanych ze stanu techniki. W przedstawionym rozwiązaniu podczas procesu amorfizacji symwastatyny nie stosuje się organicznych rozpuszczalników. Krzemionkowy dodatek pełni w tym rozwiązaniu dwojaką funkcję. Z jednej strony odgrywa rolę stabilizatora amorficznej formy symwastatyny, natomiast z drugiej strony ułatwia dalszą formulację preparatu farmaceutycznego na bazie symwastatyny. Warto podkreślić, że w proponowanym rozwiązaniu wystarczy niewielka ilość krzemionkowego dodatku (jedynie 9%), aby zahamować tendencję do re-krystalizacji przechłodzonej symwastatyny. Mechanizm stabilizacji symwastatyny poprzez krzemionkowy materiał o rozmiarze ziaren do 5 μm oraz powierzchni między 200 a 400 m²/g jest ściśle związany z wielkością ziaren krzemionki. Inna niż podana w rozwiązaniu, wielkość ziaren krzemionki nie zapewnia stabilizacji amorficznej formy symwastatyny. Znalezienie odpowiedniego stabilizatora przechłodzonej symwastatyny wymaga posiadania odpowiedniej wiedzy z zakresu molekularnych mechanizmów hamowania dewityfikacji amorficznych układów leczniczych, przeprowadzenia dużej ilości czasochłonnych eksperymentów, i nie wynika w sposób oczywisty z dotychczasowego stanu techniki.

Otrzymana sposobem według wynalazku amorficzna kompozycja farmaceutyczna na bazie symwastatyny charakteryzuje się następującymi zaletami:

- wysoką fizyczną stabilnością; nawet przy zastosowaniu niewielkiej ilości materiału krzemionkowego możliwe jest ustabilizowanie łatwo krystalizującej, szczególnie w obszarze cieczy przechłodzonej, amorficznej symwastatyny;
- lepszą rozpuszczalnością, a przez to również wyższą biodostępnością, co w konsekwencji prowadzi do możliwości zredukowania ilości substancji czynnej w tabletkce, co stanowi komfort dla konsumenta oraz zysk dla producenta;
- dostosowywalną formą; małe stężenie dodatku krzemionkowego pozwala otrzymać formę płynną lub półpłynną – zawiesina, natomiast duże stężenie krzemionkowego materiału umożliwia otrzymanie formy stałej – proszek;
- lepszą prasowalnością – tabletkowaniem, która pozwala zastosować mniejszą ilość substancji pomocniczych w rdzeniu tabletki.

Fizycznie stabilny układ na bazie amorficznej symwastatyny został poddany analizie fizykochemicznej, której celem było: (i) potwierdzenie amorficzności układów lek – krzemionka; (ii) wyznaczenie wartości temperatur wytwarzania oraz przejścia szklistego systemów zawierających w swoim składzie

symwastatynę oraz krzemionkowy materiał porowaty charakteryzujący się rozmiarem ziaren do 5 μm oraz powierzchnią między 200 a 400 m^2/g ; (iii) zbadanie fizycznej stabilności układów lek – krzemionka. Wyniki przeprowadzonych analiz zilustrowano na poniższych przykładach wynalazku.

Przedmiot wynalazku zostanie bliżej objaśniony na zaprezentowanych poniżej przykładach (przy czym przykłady 1–4 przedstawiają rozwiązanie według wynalazku, natomiast przykład 5 stanowi kontrprzykład wykazujący, że rozwiązania wykraczające parametrami poza zakres przewidziany w wynalazku nie zapewniają stabilizacji formy amorficznej) i popartych rysunkami od Fig. 2 do Fig 16. Na Fig. 2, 5, 8, 11 oraz 14 zaprezentowano termogramy DSC układów zawierających w swoim składzie krystaliczną symwastatynę oraz 9% (Fig. 2), 18% (Fig. 5), 50% (Fig. 8), 36% (Fig. 11) oraz 9% (Fig. 14) krzemionkowego materiału nanoporowatego charakteryzującego się rozmiarem ziaren: (i) między 2 a 5 μm w przypadku Fig. 2, 5, 8, 11 lub (ii) między 48 a 66 μm w przypadku Fig 14, oraz powierzchnią między 200 a 400 m^2/g . Próbkę te podgrzewano z prędkością 10 K/min. Porównując przedstawione termogramy można zauważyć, iż krzemionkowy dodatek stabilizujący symwastatynę nie modyfikuje jej temperatury topnienia, dlatego niezależnie od ilości użytego dodatku metoda przygotowywania układu może być tożsama. Termogramy zamorfizowanych układów zawierających w swoim składzie symwastatynę oraz jej stabilizator w postaci krzemionkowego materiału o rozmiarze ziaren między 2 a 5 μm zostały przedstawione na Fig. 3, Fig. 6, Fig. 9 oraz Fig. 12 odpowiednio dla 9%, 18%, 50% oraz 36% dodatku stabilizatora. Natomiast termogram zamorfizowanego układu zawierającego w swoim składzie symwastatynę oraz nie poprawiającą jej fizycznej stabilności substancję w postaci krzemionkowego materiału o rozmiarze ziaren między 48 a 66 μm został przedstawiony na Fig. 15. Na potwierdzenie wysokiej fizycznej stabilności symwastatyny przy obecności krzemionkowego materiału na Fig. 4, Fig. 7, Fig. 10 oraz Fig 13 zaprezentowano wyniki badań stabilności przeprowadzonych w podwyższonej temperaturze równej 363 K. Dzięki porównaniu otrzymanych i zaprezentowanych na Fig. 4, 7, 10 oraz 13 wyników do wyniku przedstawionego na Fig. 1 (otrzymanego dla czystej SVT badanej w identycznych warunkach) oraz Fig. 16 (otrzymanego dla SVT z 9% dodatkiem krzemionki o rozmiarze ziaren między 48 a 66 μm) zauważyć można znaczną poprawę w jej stabilności po dodaniu nawet niewielkiej ilości krzemionkowego materiału o podanych parametrach.

P R Z Y K Ł A D 1

Sposób otrzymywania wysoce fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny ustabilizowanej krzemionkowym materiałem porowatym charakteryzującym się rozmiarem ziaren między 2 a 5 μm oraz powierzchni między 200 a 400 m^2/g w ilości 9 wt. %.

Do krystalicznej symwastatyny w ilości 400 mg dodano 40 mg krzemionkowego materiału o handlowej nazwie Syloid 244FP (99,6% SiO_2), średnia wielkość ziaren to 3,5 μm (zakres 2,3–3,7 μm), a powierzchnia tego materiału wynosi średnio 287 m^2/g (zakres 207–380 m^2/g). Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w formie proszków, umieszczono w moździerzu agatowym, gdzie poddano je ucieraniu i mieszaniu przez 6 minut. Po drugiej, czwartej i szóstej minucie efektywnego ucierania przerywano ten proces, w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Otrzymaną w taki sposób fizyczną mieszaninę krystalicznej symwastatyny i krzemionkowego materiału poddano procesowi stapiania, podgrzewając do temperatury 423 K za pomocą grzałki Schott CAT M 17.5. Po minucie i dwudziestu sekundach przetrzymywania układu w podwyższonej temperaturze uzyskano transparentną ciecz, będącą w rzeczywistości zawiesiną, którą kolejno szybko przechłodzono z prędkością chłodzenia 125 K/min do temperatury 298 K. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji farmaceutycznej pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzną symwastatynę w stosunku wagowym 91% do 9% krzemionkowego materiału jest w pełni amorficzna, czemu dowodzi brak endotermicznego piku odzwierciedlającego topnienie symwastatyny – porównaj termogramy DSC przedstawione na Fig. 2 oraz Fig. 3. Na Fig. 2 zaprezentowano termogram fizycznej mieszaniny tzn. układu zawierającego w swoim składzie krystaliczną symwastatynę oraz krzemionkowy materiał nanoporowaty, podczas gdy na Fig. 3 przedstawiono termogram układu symwastatyna – nanoporowaty materiał po procesie amorfizacji;
- temperatura topnienia układu zawierającego 91% symwastatyny oraz 9% krzemionkowego materiału wynosi 412 K;
- temperatura zeszklenia (przejście szkliste) otrzymanego układu zawierającego w swoim składzie amorficzną symwastatynę jest równa 305 K, gdy podgrzewa się układ z tempem grzania równym 10 K/min;

- przyspieszone, tzn. przeprowadzone w podwyższonej temperaturze równej 363 K, badania fizycznej stabilności wykazały, że 9% dodatek krzemionkowego materiału bardzo efektywnie stabilizuje amorficzną symwastatynę – brak egzotermicznego pików odzwierciedlającego re-kryształizację symwastatyny na górnym termogramie DSC przedstawionym na Fig. 4.

P R Z Y K Ł A D 2

Sposób otrzymywania wysoce fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny ustabilizowanej krzemionkowym materiałem porowatym charakteryzującym się rozmiarem ziaren między 2 a 5 μm oraz powierzchni między 200 a 400 m^2/g w ilości 18 wt. %.

Do krystalicznej, sproszkowanej symwastatyny w ilości 2 g dodano 440 mg krzemionkowego materiału o handlowej nazwie Syloid 244FP (99,6% SiO_2), średnia wielkość ziaren to 3,5 μm (zakres 2,3–3,7 μm), a powierzchnia tego materiału wynosi średnio 287 m^2/g (zakres 207–380 m^2/g). Odpowiednio odważone substancje umieszczono w naczyniu cyrkonowym młynka kriogenicznego CryoMill firmy Retsch, gdzie poddano je efektywnemu mieszaniu z częstotliwością 10 Hz przez 2 minuty w temperaturze pokojowej. Po minucie przerywano ten proces na 1 minutę przerwy, to jest delikatnego mieszania z częstotliwością 5 Hz. Otrzymaną w taki sposób fizyczną mieszaninę krystalicznej symwastatyny i krzemionkowego materiału poddano procesowi stapiania, podgrzewając do temperatury 408 K za pomocą grzałki Schott CAT M 17.5. Po minucie i dwudziestu sekundach przetrzymywania układu w podwyższonej temperaturze uzyskano transparentną ciecz, będącą w rzeczywistości zawiesiną, którą kolejno szybko przechłodzono z prędkością chłodzenia 115 K/min do temperatury 298 K. Finalnie otrzymano wysoce fizycznie stabilny zarówno w szkle jak i cieczy przechłodzonej układ na bazie amorficznej symwastatyny. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji farmaceutycznej pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzną symwastatynę w stosunku wagowym 82% do 18% krzemionkowego materiału jest w pełni amorficzna, czemu dowodzi brak endotermicznego pików odzwierciedlających topnienie symwastatyny – porównaj termogramy DSC przedstawione na Fig. 5 oraz Fig. 6. Na Fig. 5 zaprezentowano termogram fizycznej mieszaniny tzn. układu zawierającego w swoim składzie krystaliczną symwastatynę oraz krzemionkowy materiał nanoporowaty, podczas gdy na Fig. 6 przedstawiono termogram układu symwastatyna – nanoporowaty materiał po procesie amorfizacji;
- temperatura topnienia układu zawierającego 82% symwastatyny oraz 18% krzemionkowego materiału wynosi 412 K;
- temperatura zeszklenia (przejście szkliste) otrzymanego układu zawierającego w swoim składzie amorficzną symwastatynę jest równa 306 K, gdy podgrzewa się układ z tempem grzania równym 10 K/min;
- przyspieszone, tzn. przeprowadzone w podwyższonej temperaturze równej 363 K, badania fizycznej stabilności wykazały, że 18% dodatek krzemionkowego materiału bardzo efektywnie stabilizuje amorficzną symwastatynę – brak egzotermicznego pików odzwierciedlających re-kryształizację symwastatyny na górnym termogramie DSC przedstawionym na Fig. 7.

P R Z Y K Ł A D 3

Sposób otrzymywania wysoce fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny ustabilizowanej krzemionkowym materiałem porowatym charakteryzującym się rozmiarem ziaren między 2 a 5 μm oraz powierzchni między 200 a 400 m^2/g w ilości 50 wt. %.

Do krystalicznej, sproszkowanej symwastatyny w ilości 200 mg dodano 200 mg krzemionkowego materiału o handlowej nazwie Syloid 244FP (99,6% SiO_2), średnia wielkość ziaren to 3,5 μm (zakres 2,3–3,7 μm), a powierzchnia tego materiału wynosi 287 m^2/g (zakres 207–380 m^2/g). Odpowiednio odważone substancje umieszczono w moździerzu agatowym, gdzie poddano je ucieraniu i mieszaniu przez 5 minut. Po drugiej i czwartej minucie efektywnego ucierania przerywano ten proces, w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Otrzymaną w taki sposób fizyczną mieszaninę krystalicznej symwastatyny i krzemionkowego materiału poddano procesowi stapiania, podgrzewając do temperatury 428 K za pomocą układu grzałek oddalonych od siebie o 2 mm. Po dwóch minutach przetrzymywania układu w podwyższonej temperaturze uzyskano biały proszek, składający się z ziaren krzemionki otoczonej stopioną symwastatyną. Otrzymany proszek kolejno szybko przechłodzono z prędkością chłodzenia 150 K/min do temperatury 278 K. Finalnie otrzymano wysoce fizycznie stabilny

zarówno w szkle jak i cieczy przechłodzonej układ na bazie amorficznej symwastatyny. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji farmaceutycznej pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzną symwastatynę w stosunku wagowym 50% do 50% krzemionkowego materiału jest w pełni amorficzna, czemu dowodzi brak endotermicznego pików odzwierciedlającego topnienie symwastatyny – porównaj termogramy DSC przedstawiony na Fig. 8 oraz Fig. 9. Na Fig. 8 zaprezentowano termogram fizycznej mieszaniny tzn. układu zawierającego w swoim składzie krystaliczną symwastatynę oraz krzemionkowy materiał nanoporowaty, podczas gdy na Fig. 9 przedstawiono termogram układu symwastatyna – nanoporowaty materiał po procesie amorfizacji;
- temperatura topnienia układu zawierającego 50% symwastatyny oraz 50% krzemionkowego materiału wynosi 411 K;
- temperatura zeszklenia (przejście szkliste) otrzymanego układu zawierającego w swoim składzie amorficzną symwastatynę jest równa 303 K, gdy podgrzewa się układ z tempem grzania równym 10 K/min;
- przyspieszone, tzn. przeprowadzone w podwyższonej temperaturze równej 363 K, badania fizycznej stabilności wykazały, że 50% dodatek krzemionkowego materiału bardzo efektywnie stabilizuje amorficzną symwastatynę – brak egzotermicznego pików odzwierciedlającego re-kryształizację symwastatyny na górnym termogramie DSC przedstawionym na Fig. 10.

PRZYKŁAD 4

Sposób otrzymywania wysoce fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny ustabilizowanej krzemionkowym materiałem porowatym charakteryzującym się rozmiarem ziaren między 2 a 5 μm oraz powierzchni między 200 a 400 m^2/g w ilości 27 wt. %.

Do krystalicznej, sproszkowanej symwastatyny w ilości 2 g dodano 740 mg krzemionkowego materiału o handlowej nazwie Syloid 244FP (99,6% SiO_2), średnia wielkość ziaren to 3,5 μm (zakres 2,3–3,7 μm), a powierzchnia tego materiału wynosi średnio 287 m^2/g (zakres 207–380 m^2/g). Odpowiednio odważone substancje umieszczono w naczyniu cyrkonowym młynka kriogenicznego CryoMill firmy Retsch, gdzie poddano je efektywnemu mieszaniu z częstotliwością 15 Hz przez 4 minuty w temperaturze ciekłego azotu. Po drugiej minucie przerywano ten proces na 1 minutę przerwy, to jest delikatnego mieszania z częstotliwością 5 Hz. Otrzymaną w taki sposób fizyczną mieszaninę krystalicznej symwastatyny i krzemionkowego materiału poddano procesowi stapiania, podgrzewając do temperatury 433 K za pomocą skaningowego kalorymetru różnicowego DSC firmy Mettler Toledo. Po trzydziestu sekundach przetrzymywania układu w podwyższonej temperaturze uzyskaną zawiesinę poddano procedurze chłodzenia z prędkością równą 20 K/min do temperatury 263 K. Finalnie otrzymano wysoce fizycznie stabilny zarówno w szkle jak i cieczy przechłodzonej układ na bazie amorficznej symwastatyny. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji farmaceutycznej pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzną symwastatynę w stosunku wagowym 73% do 27% krzemionkowego materiału jest w pełni amorficzna, czemu dowodzi brak endotermicznego pików odzwierciedlającego topnienie symwastatyny – porównaj termogramy DSC przedstawiony na Fig. 11 oraz Fig. 12. Na Fig. 11 zaprezentowano termogram fizycznej mieszaniny tzn. układu zawierającego w swoim składzie krystaliczną symwastatynę oraz krzemionkowy materiał nanoporowaty, podczas gdy na Fig. 12 przedstawiono termogram układu symwastatyna – nanoporowaty materiał po procesie amorfizacji;
- temperatura topnienia układu zawierającego 73% symwastatyny oraz 27% krzemionkowego materiału wynosi 411 K;
- temperatura zeszklenia (przejście szkliste) otrzymanego układu zawierającego w swoim składzie amorficzną symwastatynę jest równa 305 K, gdy podgrzewa się układ z tempem grzania równym 10 K/min;
- przyspieszone, tzn. przeprowadzone w podwyższonej temperaturze równej 363 K, badania fizycznej stabilności wykazały, że 27% dodatek krzemionkowego materiału bardzo efektywnie stabilizuje amorficzną symwastatynę – brak egzotermicznego pików odzwierciedlającego re-kryształizację symwastatyny na górnym termogramie DSC przedstawionym na Fig. 13.

PRZYKŁAD 5

Sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny nie ustabilizowanej krzemionkowym materiałem porowatym charakteryzującym się rozmiarem

ziaren między 48 a 66 μm oraz powierzchni między 200 a 400 m^2/g , w ilości 9 wt. % – jest to przykład rozwiązania wykraczający poza zakres zastrzeżeń patentowych, przedstawiony celem wykazania – przez porównanie – efektywności rozwiązania według wynalazku.

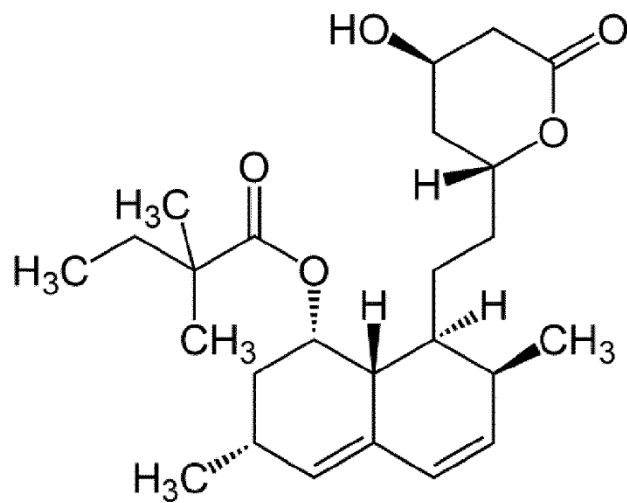
Do krystalicznej symwastatyny w ilości 400 mg dodano 40 mg krzemionkowego materiału o handlowej nazwie Syloid 3050 XDP (99,6% SiO_2), średnia wielkość ziaren to 50 μm (zakres 48–66 μm), a powierzchnia tego materiału wynosi średnio 300 m^2/g (zakres 286–325 m^2/g). Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w formie proszków, umieszczono w moździerzku agatowym, gdzie poddano je ucieraniu i mieszaniu przez 6 minut. Po drugiej, czwartej i szóstej minucie efektywnego ucierania przerywano ten proces, w celu zebrania materiału z brzegów moździerzka. Otrzymaną w taki sposób fizyczną mieszaninę krystalicznej symwastatyny i krzemionkowego materiału poddano procesowi stapiania, podgrzewając do temperatury 423 K za pomocą grzałki Schott CAT M 17.5. Po minucie i dwudziestu sekundach przetrzymywania układu w podwyższonej temperaturze uzyskano transparentną ciecz, będącą w rzeczywistości zawiesiną, którą kolejno szybko przechłodzono z prędkością chłodzenia 125 K/min do temperatury 298 K. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji farmaceutycznej pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzną symwastatynę w stosunku wagowym 91% do 9% krzemionkowego materiału jest w pełni amorficzna, czemu dowodzi brak endotermicznego pików odzwierciedlającego topnienie symwastatyny – porównaj termogramy DSC przedstawiony na Fig. 14 oraz Fig. 15. Na Fig. 14 zaprezentowano termogram fizycznej mieszaniny tzn. układu zawierającego w swoim składzie krystaliczną symwastatynę oraz krzemionkowy materiał nanoporowaty, podczas gdy na Fig. 15 przedstawiono termogram układu symwastatyna – nanoporowaty materiał po procesie amorfizacji;
- temperatura topnienia układu zawierającego 91% symwastatyny oraz 9% krzemionkowego materiału wynosi 412 K;
- temperatura zeszklenia (przejście szkliste) otrzymanego układu zawierającego w swoim składzie amorficzną symwastatynę jest równa 305 K, gdy podgrzewa się układ z tempem grzania równym 10 K/min;
- przyspieszone, tzn. przeprowadzone w podwyższonej temperaturze równej 363 K, badania fizycznej stabilności wykazały, że 9% dodatek krzemionkowego materiału o innych niż zastrzeganych parametrach (większe ziarna) nie jest w stanie odpowiednio ustabilizować amorficznej symwastatyny – podczas badań stabilności na termogramie DSC przedstawionym na Fig. 16. zarejestrowano egzotermiczny pik odzwierciedlający re-krystalizację amorficznej symwastatyny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania fizycznie stabilnej kompozycji farmaceutycznej na bazie amorficznej symwastatyny **znamienny tym**, że krystaliczną substancję farmaceutyczną w postaci symwastatyny (2,2-dimetylobutanian (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroksy-6-oksotetrahydro-2H-piran-2-ylo]etylo]-3,7-dimetylo-1,2,3,7,8,8a-heksahydronaftalen-1-ylu) o wzorze 1 oraz krzemionkowy materiał porowaty o rozmiarze ziaren do 5 μm , korzystnie między 2 a 5 μm , oraz powierzchni między 200 a 400 m^2/g , łączy się, korzystnie w procesie mieszania i ucierania, aż do uzyskania jednorodnej i nieelektryzującej się mieszaniny, przy czym proporcje dobiera się tak, by układ zawierał co najmniej 9% materiału krzemionkowego, następnie tak uzyskaną mieszaninę poddaje się witrifikacji, to jest stopieniu w temperaturze z przedziału od 403 K do temperatury niższej od temperatury degradacji układu, korzystnie ≤ 433 K, najkorzystniej 423 K, w której przetrzymuje się układ przez czas co najmniej 0,2 minuty, korzystnie ≤ 30 minut, najkorzystniej 2 minuty, po czym chłodzi się mieszaninę, korzystnie z prędkością ≥ 10 K/min do temperatury niższej niż temperatura przejścia szklistego układu, która zwykle mieści się w granicach 303–308 K.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że proces łączenia symwastatyny z krzemionkowym materiałem przeprowadza się w mieszalniku albo młynku, albo ekstruderze, albo moździerzku, na przykład w moździerzku agatowym.

Rysunki



Wzór 1

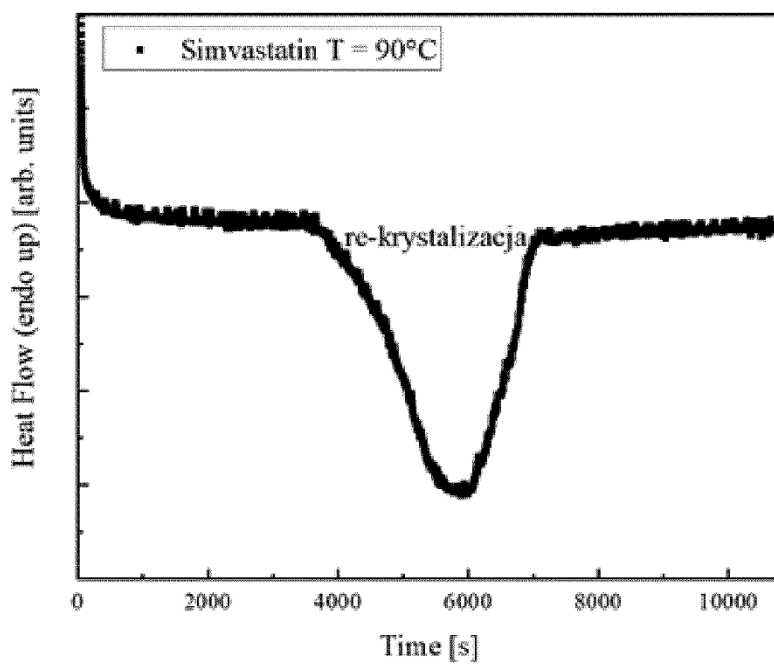


Fig. 1

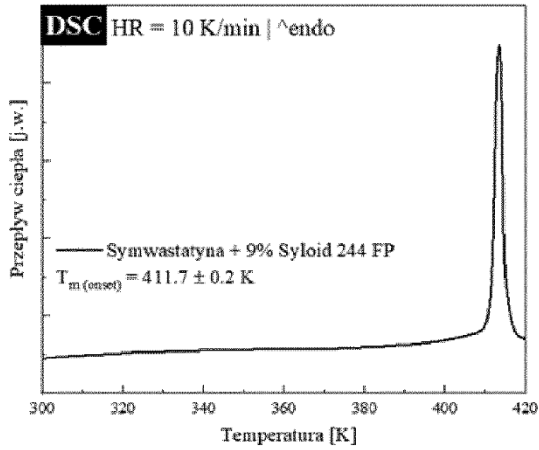


Fig. 2

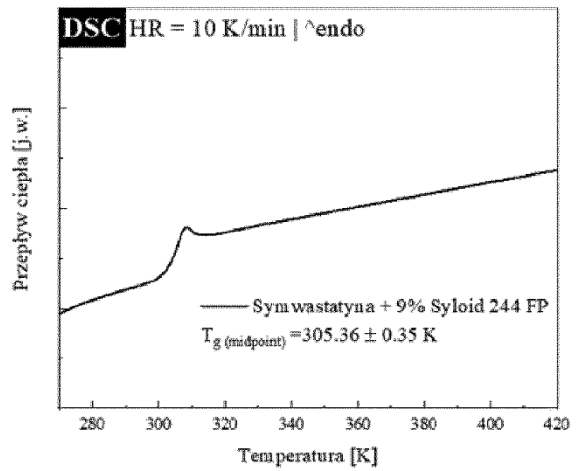


Fig. 3

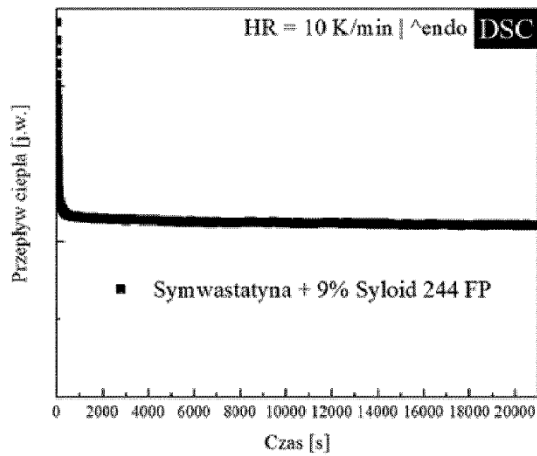


Fig. 4

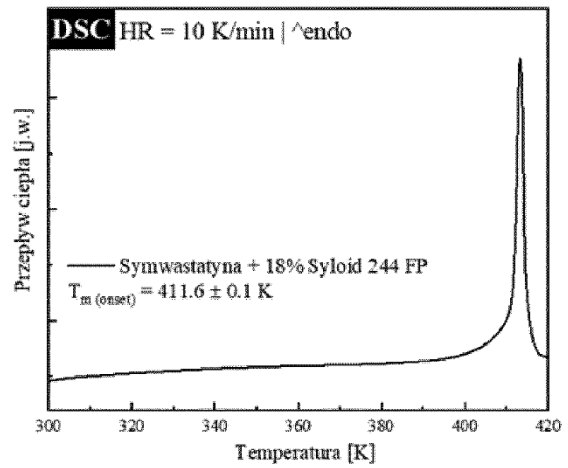


Fig. 5

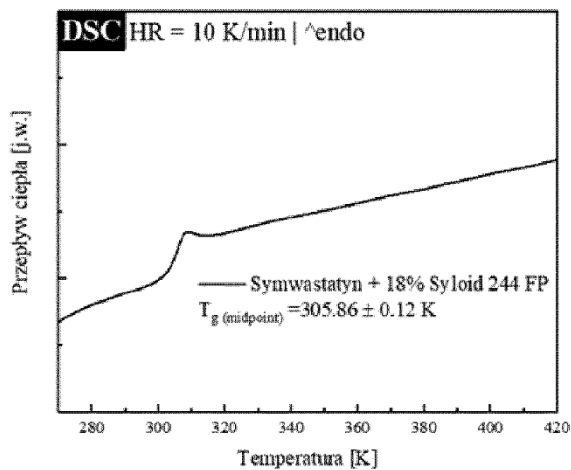


Fig. 6

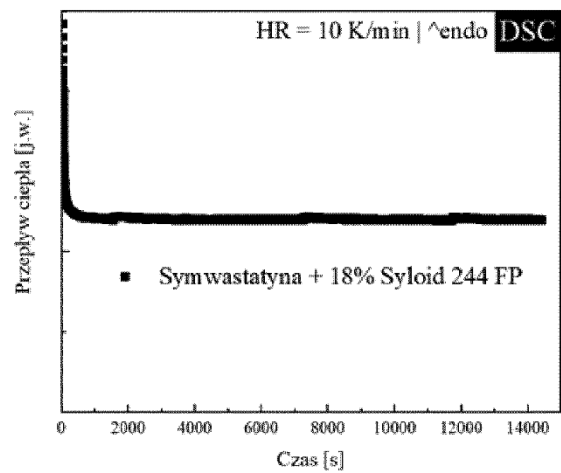


Fig. 7

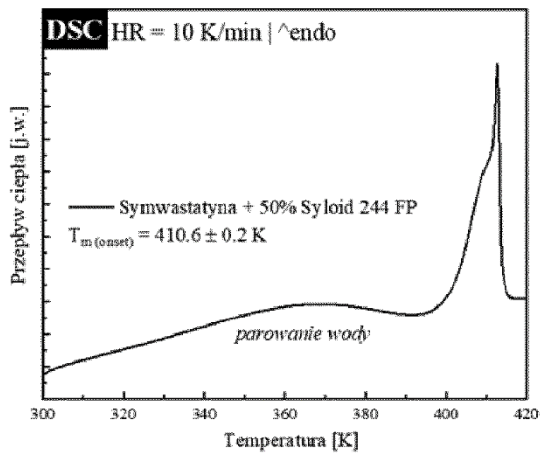


Fig. 8

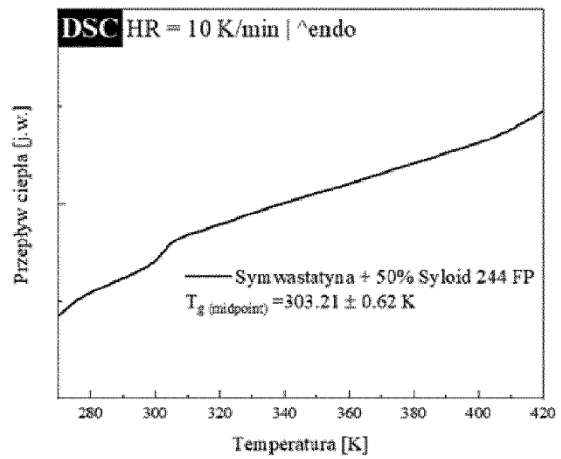


Fig. 9

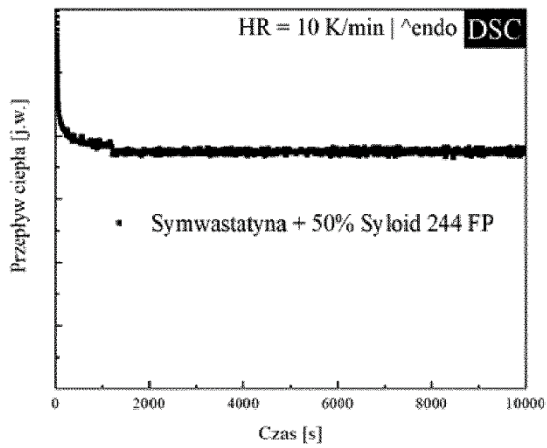


Fig. 10

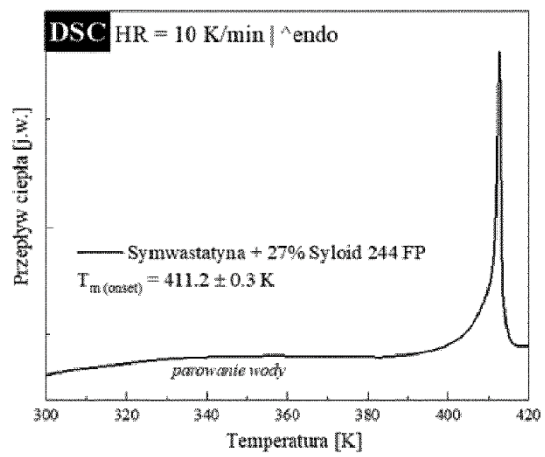


Fig. 11

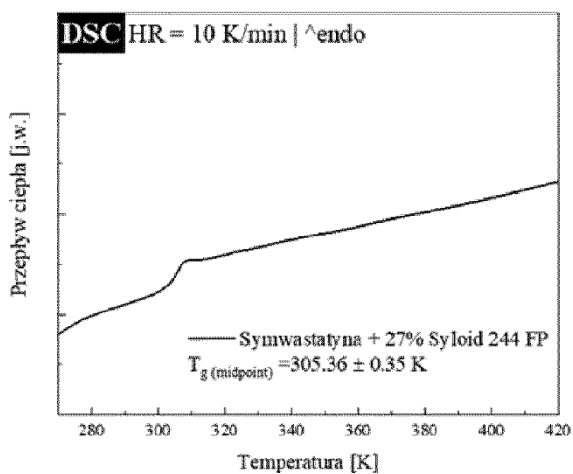


Fig. 12

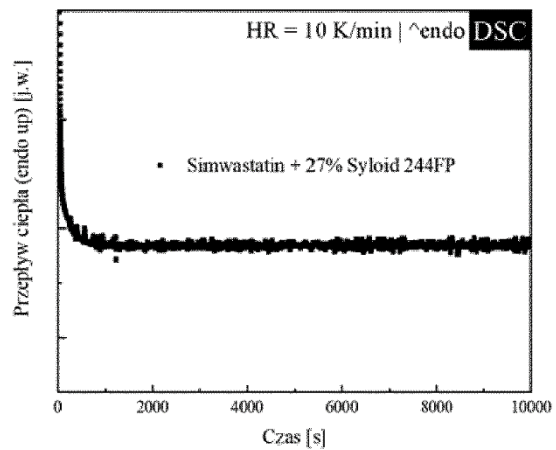


Fig. 13

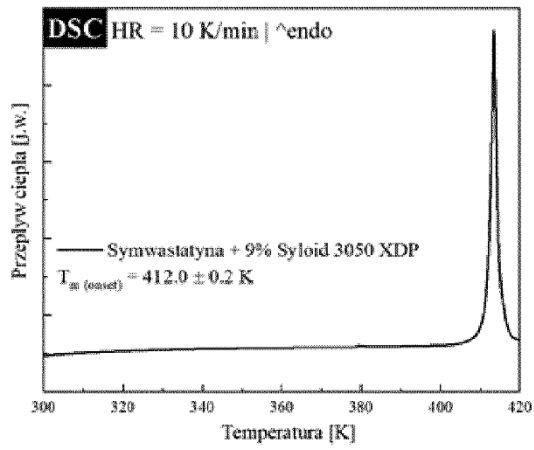


Fig. 14

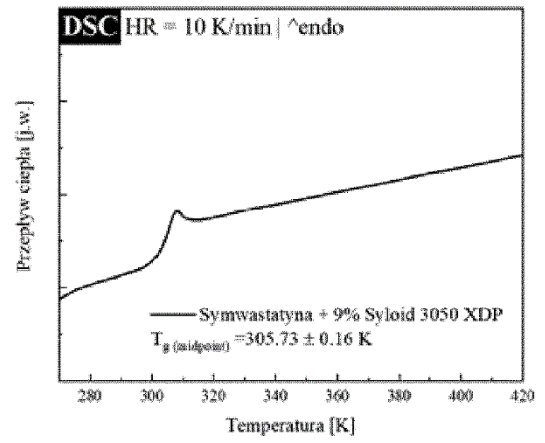


Fig. 15

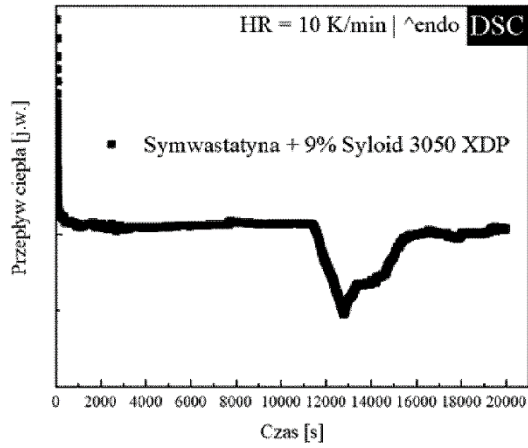


Fig. 16