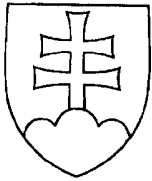


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **28. 2. 2005**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **PV 2004-292**
PV 2004-798
PV 2004-880
- (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **26. 2. 2004**
8. 7. 2004
12. 8. 2004
- (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **CZ, CZ, CZ**
- (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 3. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2007**
- (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčených prihlášky:
- (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/CZ2005/000024**
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO2005/082915**

(11), (21) Číslo dokumentu:

5078-2006

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. (2006):

C07F 9/00
A61K 31/662
A61P 19/00

(71) Prihlasovateľ: **Zentiva, a. s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ;**

(72) Pôvodca: **Richter Jindřich, Ing., Pardubice, CZ;**
Jirman Josef, Ing., CSc., Praha, CZ;
Petříčková Hana, Ing., Praha - Braník, CZ;

(74) Zástupca: **Neuschl Jozef, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Amorfné formy risedronátu monosodného**

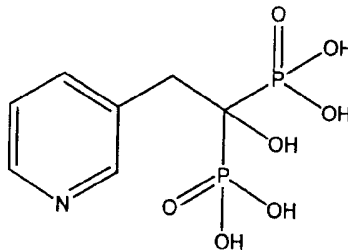
(57) Anotácia:
Amorfná forma monosodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej, t. j. risedronátu monosodného, spôsoby jej prípravy a lieková forma.

SK 5078-2006 A3

Amorfné formy risedronátu monosodného

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových amorfných foriem monosodnej soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej (vzorec I)



(I)

a spôsobov ich výroby.

Doterajší stav techniky

Geminálne bisfosfonáty, ako napríklad soli 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej kyseliny (RISEDRONÁT) alebo 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfónovej kyseliny (ALENDRONÁT) sú už dlhší čas používané na liečenie ochorení kostí a na úpravu metabolizmu vápnika.

Príprava risedronovej kyseliny spočíva v reakcii kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylovej s kyselinou fosforitou a chloridom fosforitým a následnej hydrolýze vzniknutých intermediátov. Všeobecná metóda tejto prípravy bisfosfónových kyselín bola uvedená v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Príprava risedronátu bola uvedená v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfónové kyseliny sú používané vo forme rôznych netoxických a farmaceuticky akceptovateľných esterov, solí alkalických kovov a kovov alkalických zemín a ich rôznych hydrátov. Forma substancie môže mať zásadný vplyv na jej rozpustnosť a jej biologickú dostupnosť. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá soľ.

3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónová kyselina je používaná najmä vo forme monosodnej soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Táto soľ, podobne ako rad ďalších geminálnych bisfosfónových kyselín a ich solí, je schopná tvoriť hydráty. Doteraz bola opísaná bezvodá kryštalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v prihláške WO 01/56983 A2 firmy Procter & Gamble. Z oboch uvedených hydrátov je termodynamicky stála iba forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovoľne prechádza na stabilný pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je pripravovaný vytvorením suspenzie kyseliny risedronovej vo vode pri asi 60 °C, úpravou pH suspenzie na 4,5 až 5 hydroxidom sodným, pridaním izopropanolu k vytvorenému roztoku pri rovnakej teplote, a postupným chladením vzniknutej suspenzie. Na vytvorenie čistého hemipentahydrátu je dôležitá teplota vzniku prvých kryštálov, ktorú je najvýhodnejšie udržiavať medzi 50 až 70 °C.

Lieková forma obsahujúca monohydrát, opísaná v prihláške WO 01/56983, teda nutne prijíma z okolia vodu a mení svoje zloženie. Toto potom môže byť významným zdrojom nestability tejto formy.

V patente CZ 293349 (WO 2004/037252) sú opísané vyššie hydráty monosodnej, di- a tri-sodnej soli 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej kyseliny. Ukázalo sa, že tieto soli nepriberajú ďalšiu vodu z ovzdušia, a je možné predpokladať, že kompozícia s nimi bude stabilnejšia než so skôr opísanou zmesou mono- a pentahemihydrátu monosodnej soli. Okrem iného je tu opísaná forma monosodnej soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternatívnych riešení ku skôr opísanému hemipentahydrátu. Je stabilný najmä vo vlhkom prostredí. Tento hydrát bol pripravený z roztoku monosodnej soli vo vode, ktorý sa pri teplote 80 °C vleje do izopropanolu ochladeného na -7 až -10 °C.

Iné riešenie je opísané v patentovej prihláške WO 2003/086355. Štruktúra skôr známeho hemipentahydrátu tu bola označená ako polymorf A. Nová kryštalická forma B, uvedená v tejto prihláške, je monohydrát. Na rozdiel od skôr známeho monohydrátu je stabilný za normálnych podmienok. Vo vynáleze sa ďalej definujú ďalšie kryštalické formy C až H.

Postupy prípravy jednotlivých foriem spočívajú buď vo vare suspenzie kyseliny risedronovej v roztoku hydroxidu sodného v zmesi voda - organické rozpúšťadlo, alebo v zahrievaní monosodnej soli na teplotu 100 až 200 °C, alebo v dlhodobom vystavení soli vlhkej atmosfére.

Všetky doteraz opísané formy monosodnej soli kyseliny risedrónovej boli kryštalické. V mnohých prípadoch týkajúcich sa farmaceuticky účinných látok sa však ukazuje, že amorfná forma je lepšie biologicky dostupná. Pretože je u solí bisfosfónových kyselín všeobecne veľmi nízka biologická dostupnosť - organizmus obvykle zužitkuje okolo 1 % celkovej hmoty užitej účinnej látky - je žiaduce nájsť také formy, pri ktorých by bol tento zužitkovaný podiel vyšší.

Predkladaný vynález sa preto zaoberá novou amorfnou formou monosodnej soli kyseliny risedrónovej (tiež risedronátu sodného).

Podstata vynálezu

V opise vynálezu je pre látku, ktorej sa vynález týka – amorfnú monosodnú soľ kyseliny risedrónovej – použité označenie amorfný risedronát

Amorfné formy sú dobre charakterizované RTG difraktogramom, kde nie sú pozorovateľné žiadne charakteristiky kryštalickej fázy vo forme ostrých maxim. U ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektier a Ramanových spektier sú pozorovateľné rozšírené línie, spôsobené neexistenciou preferenčnej orientácie molekúl v amorfnej forme. Najmä je látka podľa vynálezu charakterizovaná pásmi 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanovom spektre a rozšírenými pásmi 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektre.

Amorfnú formu je možné pripraviť zahrievaním kryštalického risedronátu, najmä pentahydrátu risedronátu, na teplotu vyššiu než $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas niekoľkých hodín, najmä na teplotu 60 až $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 1 až 48 hodín. Výhodné je zahrievanie na teplotu 100 až $140\text{ }^{\circ}\text{C}$, zvlášť výhodné potom pri $130\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Amorfné formy podľa vynálezu zahŕňajú taktiež formy, ktoré môžu byť označené ako semikryštalické. Semikryštalickú formu je možné charakterizovať ako prakticky amorfnú látku, teda takú, pri ktorej nie je identifikovaná žiadna kryštalická mriežka. Pri semikryštalickej forme však môžu byť metódami štruktúrnej analýzy identifikované väčšie či menšie náznaky usporiadania. Vzhľadom na to, že obvyklými metódami je možné stanoviť prítomnosť kryštalickej fázy v koncentrácii 2 až 5 %, je zrejmé, že semikryštalická forma obsahuje, pokiaľ vôbec, len veľmi malé množstvo kryštalickej fázy. Intenzita ojedinelých pík nameraných metódou RTG difrakcie by však zodpovedala podstatne väčšiemu podielu. Semikryštalickú formu teda nie je

možné charakterizovať inak než amorf s náznakom usporiadania v určitom smere, teda nie v trojrozmernej kryštalickej mriežke.

Táto forma je dobre charakterizovaná RTG difraktogramom, kde je možné pozorovať dva ostré charakteristické píky pri uhloch $5,85$ a $6,99^\circ 2\theta$, navyše je táto forma charakteristická veľmi širokým pásom pri $17,6^\circ 2\theta$ a plató (bez píkov) medzi $23 - 35^\circ 2\theta$. U ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektier a IČ spektier sú pozorovateľné rozšírené línie, spôsobené neexistenciou preferenčnej orientácie molekúl v semikryštalickej forme. Najmä je látka podľa vynálezu charakterizovaná rozšírenými pásmi 3085 , 2786 , 2379 , 1561 , 1212 a 809 cm^{-1} v IČ spektre a rozšírenými pásmi $137,9$, $124,5$, $73,6$, $36,8$ ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektre.

Semikryštalickú formu je možné pripraviť zahrievaním kryštalického pentahydrátu risedronátu na teplotu vyššiu než 60°C počas niekoľkých hodín, najmä na teplotu 60°C až 200°C počas 1 až 48 hodín. Výhodné je zahrievanie na teplotu 100°C až 140°C , zvlášť výhodné potom pri 110°C .

Ukázalo sa, že vyššie uvedené amorfné formy risedronátu podľa vynálezu sú stabilné pri bežných podmienkach a sú vhodné na prípravu liekových foriem. Amorfné formy risedronátu môžu obsahovať 0 až 7 % vody. Vo výhodnom uskutočnení je obsah vody 4 až 7 %, keď je látka stabilnejšia aj vo vlhkom prostredí.

Výhodne je možné amorfnú formu podľa vynálezu pripraviť sprejovým sušením vodného roztoku risedronátu sodného, alebo roztoku risedronátu sodného v zmesnom rozpúšťadle, kde jednou zo zložiek je voda a druhou je C1 až C4 alkohol, v prúde plynu. Roztok môže obsahovať 1 až 250 g/l risedronátu sodného.

Sušenie je možné uskutočňovať pri teplotách v rozmedzí 50°C až 200°C . Vyššia teplota pri sušení nevedie a nepôsobí rozklad sušenej látky, pretože je jej roztok vystavený iba na veľmi krátky čas. Pri príprave amorfnej formy sušením kryštalického pentahydrátu pri vyšších teplotách dochádza k čiastočnému rozkladu látky.

Vstupná tryska sušiarne môže mať teplotu v rozmedzí 70 až 220°C a výstup plynov zo sušiarne teplotu 40 až 150°C ; výhodne sa teplota udržiava na 50 až 70°C .

Takto pripravená amorfná forma risedronátu môže obsahovať 0 až 10 % hmotn. vody. Vo výhodnom uskutočnení obsahuje 7 až 10 % hmotn. a v obzvlášť výhodnom uskutočnení 9 až 10 % hmotn. vody, keď je látka stabilnejšia aj vo vlhkom prostredí.

Pri amorfnom risedronáte s vyšším obsahom vody sa prekvapivo zistilo, že je možné ho pripraviť v tuhom stave a že skladovaním neprechádza na kryštalickú formu. Tieto amorfné risedronáty s vyšším obsahom vody majú tú výhodu, že nie sú hygroskopické, a teda nemusia byť uchovávané bez prístupu vzdušnej vlhkosti.

Obsah vody v amorfných formách risedronátu sodného sa stanovuje metódou TGA a závisí od dĺžky a teploty sušenia a od použitého rozpúšťadla a nemá vplyv na zmenu charakteristických spektier látky.

Ďalším aspektom vynálezu je lieková forma s obsahom amorfného risedronátu.

Preferovaná lieková forma na využitie amorfného risedronátu je orálna, špeciálne vo forme tabliet. Okrem účinnej látky sú na výrobu tablety použité vhodné riedidlá, spojivá, rozvoľňovadlá a klzné látky.

Mimoriadne vhodnou kombináciou je priamo tabletovateľná zmes, kde funkciu riedidla vykonáva zmes látok manitol a mikrokryštalická celulóza. Táto kombinácia preukazuje mimoriadnu stabilitu, najmä vo vlhkom prostredí.

Lieková forma môže obsahovať 5 až 35 mg účinnej látky, vzťahnuté na čistú kyselinu risedronovú. Výhodná forma je 5 mg na podávanie jedenkrát denne a 35 mg forma na podávanie jedenkrát týždenne.

O bisfosfónových kyselinách, ako je alendronát alebo risedronát, je známe, že majú veľmi nízku biologickú dostupnosť. Pre organizmus je obvykle využiteľné menej než 2 % podaného množstva látky.

Príčinou zlej biologickej dostupnosti býva často nedostatočná rýchlosť rozpustenia látky v kvapalinách, teda v zriedenej kyseline chlorovodíkovej (pH asi 1,2), rozhodujúcej pre rozpúšťanie v žalúdku, alebo vo vode pri (pH okolo 6), rozhodujúcej pre rozpúšťanie v tenkom čreve.

K rozpusteniu risedronátu sodného v HCl dochádza, ak je táto účinná látka v bežnej tablete, ktorá sa rozpadne a rozpustí v žalúdku pacienta. Druhý typ rozpúšťania je charakteristický pre tabletu s acidorezistentným poťahom, opísanú s risedronátom sodným v prihláške WO 93/09785, ktorá prejde žalúdkom vcelku a rozpadne sa až v neutrálnom pH tenkého čreva, kde sa až účinná látka rozpustí.

Porovnanie vlastností oboch typov rozpúšťania pre známy pentahemihydrát risedronátu sodného podľa WO 01/56983 a pre risedronát sodný pripravený podľa príkladu 2 tejto prihlášky je uskutočnené ďalej v príkladoch 10 a 11.

Bisfosfonáty sa vždy podávajú pacientom na lačno, t.j. pred jedlom; prípravok Actonel (s účinnou látkou risedronát sodný) je nutné podávať najmenej 30 minút pred prvým denným jedlom. Za týchto podmienok je zdržanie lieku v žalúdku iba niekoľko minút. Z výsledkov príkladu 10 vyplýva, že zatiaľ čo risedronát podľa vynálezu by v žalúdku zostal v roztoku a takto prešiel do tenkého čreva, kde by došlo k jeho absorpcii do krvi, risedronát podávaný v obvyklej forme pentahemihydrátu by sa počas niekoľkých sekúnd celý alebo sčasti zo žalúdočných štiav vylúčil a žalúdok opúšťal vo forme zrazeniny. Tableta s obsahom risedronátu podľa vynálezu má teda podmienky na to, aby účinnej látky prešlo do krvi väčšie množstvo, čo by zlepšilo celkovú biologickú dostupnosť.

Z výsledkov príkladu 11 vyplýva, že pokiaľ by bol risedronát sodný podávaný v acidorezistentnom poťahu, vstúpila by tableta do tenkého čreva celá, kde by sa rozpadla a účinná látka by sa rozpustila a vstrebala vo forme sodnej soli. Aj v tomto prípade by sa účinná látka vo forme podľa vynálezu rozpustila rýchlejšie než látka podľa doterajšieho stavu techniky a opäť by mala k dispozícii dlhší časový úsek, v ktorom by sa mohla vstrebať.

V dôsledku toho bude risedronát sodný podľa vynálezu v procese trávenia dlhší čas rozpustený, čo ukazuje na lepšiu biologickú dostupnosť než má bežne používaný risedronát sodný vo forme pentahemihydrátu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 predstavuje Ramanovo spektrum amorfného risedronátu pripraveného podľa príkladu 1.

Obrázok 2 predstavuje ^{13}C CP MAS NMR spektrum amorfného risedronátu pripraveného podľa príkladu 1.

Obrázok 3 predstavuje ^{31}P CP MAS NMR spektrum amorfného risedronátu pripraveného podľa príkladu 1.

Obrázok 4 predstavuje RTG difraktogram amorfného risedronátu pripraveného podľa príkladu 1.

Obrázok 5 znázorňuje výsledok termogravimetrickej analýzy amorfného risedronátu pripraveného podľa príkladu 1.

Obrázok 6 predstavuje IČ spektrum semikryštalického risedronátu pripraveného podľa príkladu 2.

Obrázok 7 predstavuje ^{13}C CP MAS NMR spektrum semikryštalického risedronátu pripraveného podľa príkladu 2.

Obrázok 8 predstavuje ^{31}P CP MAS NMR spektrum semikryštalického risedronátu pripraveného podľa príkladu 2.

Obrázok 9 predstavuje RTG difraktogram semikryštalického risedronátu pripraveného podľa príkladu 2.

Obrázok 10 predstavuje RTG difraktogram amorfného risedronátu pripraveného podľa príkladu 5.

Obrázok 11 predstavuje výsledky termogravimetrickej analýzy amorfného risedronátu pripraveného podľa príkladu 5.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Postup prípravy amorfnej formy risedronátu sodného:

10 g kryštalickej formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) sa sušilo pri $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 5 hodín. Získalo sa 8,46 g amorfnej formy risedronátu sodného, ktorý bol charakterizovaný RTG práškovou difrakciou (obrázok 4), ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektrami (obrázok 2 a 3) a Ramanovými spektrami (obrázok 1) a TGA (termogravimetrickou analýzou) (obrázok 5), podľa ktorej pripravený amorfny risedronát obsahoval 4,7 % vody.

Príklad 2

Postup prípravy semikryštalickej formy risedronátu sodného:

10 g kryštalickej formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) sa sušilo pri 110 °C počas 20 hodín. Získalo sa 8,2 g semikryštalickej formy risedronátu sodného, ktorý bol charakterizovaný RTG práškovou difrakciou (obrázok 9), ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektrami (obrázok 7 a 8) a IČ spektrami (obrázok 6). Takto pripravený semikryštalický risedronát obsahoval 1,7 % vody. Po jednom mesiaci státi na vzduchu pri laboratórnej teplote obsah vody narástol na 3 %.

Príklad 3

Postup prípravy semikryštalickej formy risedronátu sodného:

10 g kryštalickej formy pentahydrátu risedronátu (podľa CZ 293349) sa sušilo pri 50 °C počas 5 hodín, potom bola teplota zvýšená na 100 °C a sušilo sa 10 hodín. Získalo sa 8,5 g semikryštalickej formy risedronátu sodného, ktorý bol charakterizovaný RTG práškovou difrakciou, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektrami a IR spektrami. Takto pripravený semikryštalický risedronát sodný obsahoval 1,5 % vody.

Príklad 4

Postup prípravy semikryštalickej formy risedronátu sodného:

10 g kryštalickej formy pentahydrátu risedronátu (podľa CZ 293349) sa sušilo za tlaku 10 – 30 kPa pri 100 °C počas 10 hodín. Získalo sa 8,1 g semikryštalickej formy risedronátu sodného, ktorý bol charakterizovaný RTG práškovou difrakciou, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektrami a IR spektrami. Takto pripravený semikryštalický risedronát sodný obsahoval 0,8 % vody.

Príklad 5

Postup prípravy amorfnej formy risedronátu sodného:

Roztok risedronátu sodného v zmesi 30 % metanolu a 70 % vody s koncentráciou $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotou 25 °C bol zavádzaný kontinuálne do sprejovej sušiarne so súprúdovým prúdom dusíka. Teplota nástreku bola 100 °C a teplota na výstupe cyklónu bola 50 °C. Takto sa získalo 90 % amorfneho risedronátu sodného (zvyšok bol obsiahnutý vo výstupnom filtre sušiarne). Takto pripravený amorfný risedronát obsahoval 9,7 % hmotn. vody.

Príklad 6

Roztok risedronátu sodného v zmesi 20 % etanolu a 80 % vody s koncentráciou $40 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ a teplotou $40 \text{ }^\circ\text{C}$ bol zavádzaný kontinuálne do sprejovej sušiarne so súprúdovým prúdom dusíka. Teplota nástreku bola $100 \text{ }^\circ\text{C}$ a teplota na výstupe cyklónu bola $52 \text{ }^\circ\text{C}$. Takto sa získalo 93 % amorfného risedronátu sodného (zvyšok bol obsiahnutý vo výstupnom filtre sušiarne). Takto pripravený amorfný risedronát obsahoval 9,3 % hmotn. vody.

Príklad 7

Roztok risedronátu sodného v zmesi 30 % izopropanolu a 70 % vody s koncentráciou $36 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ a teplotou $25 \text{ }^\circ\text{C}$ bol zavádzaný kontinuálne do sprejovej sušiarne so súprúdovým prúdom dusíka. Teplota nástreku bola $100 \text{ }^\circ\text{C}$ a teplota na výstupe cyklónu bola $54 \text{ }^\circ\text{C}$. Takto sa získalo 90 % amorfného risedronátu sodného (zvyšok bol obsiahnutý vo výstupnom filtre). Takto pripravený amorfný risedronát obsahoval 8 % hmotn. vody.

Príklad 8

Roztok risedronátu sodného vo vode s koncentráciou $50 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ a teplotou $25 \text{ }^\circ\text{C}$ bol zavádzaný kontinuálne do sprejovej sušiarne so súprúdovým prúdom dusíka. Teplota nástreku bola $150 \text{ }^\circ\text{C}$ a teplota na výstupe cyklónu bola $60 \text{ }^\circ\text{C}$. Takto sa získalo 90 % amorfného risedronátu sodného (zvyšok bol obsiahnutý vo výstupnom filtri). Takto pripravený amorfný risedronát obsahoval 7,8 % hmotn. vody.

Príklad 9

Roztok risedronátu sodného vo vode s koncentráciou $200 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ a teplotou $60 \text{ }^\circ\text{C}$ bol zavádzaný kontinuálne do sprejovej sušiarne so súprúdovým prúdom dusíka. Teplota nástreku bola $200 \text{ }^\circ\text{C}$ a teplota na výstupe cyklónu bola $120 \text{ }^\circ\text{C}$. Takto sa získalo 89 % amorfného risedronátu sodného (zvyšok bol obsiahnutý vo výstupnom filtri). Takto pripravený amorfný risedronát obsahoval 0,7 % hmotn. vody.

Príklad 10

Rozpúšťanie risedronátu sodného v zriedenej kyseline chlorovodíkovej

a) 0,273 g (0,796 mmol) pentahemihydrátu risedronátu sodného (kryštalickej formy A) podľa WO 01/56983, s obsahom vody 12,5 %, bolo vpravené do 100 ml miešaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej s $\text{pH}=1,1$ a teplotou $40 \text{ }^\circ\text{C}$.

Počas 30 sekúnd vznikol transparentný roztok. Počas ďalších 20 sekúnd sa však začala vylučovať biela suspenzia málo rozpustnej kyseliny risedronovej, ktorá sa ďalším miešaním za konštantných podmienok nerozpúšťala.

b) 0,250 g (0,796 mmol) semikryštalickej formy risedronátu sodného podľa príkladu 2 s obsahom vody 3 % bolo vpravené do 100 ml miešaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej s $\text{pH}=1,1$ a teplotou $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Skôr než do 30 sekúnd vznikol celkom transparentný roztok. Ten bol miešaný ďalších 15 minút za konštantných podmienok, bez toho, aby dochádzalo k pozorovateľnému vylučovaniu substancie.

Príklad 11

Rozpúšťanie risedronátu sodného vo vode

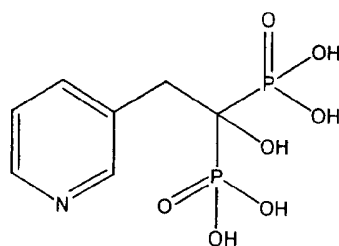
a) 0,200 g (0,583 mmol) pentahemihydrátu risedronátu sodného (kryštalickej formy A) podľa WO 01/56983, s obsahom vody 12,5 %, sa suspendovalo v 2 ml vody pri teplote $22\text{ }^{\circ}\text{C}$. K miešanej suspenzii bola prikvpávaná voda rýchlosťou $0,2\text{ ml/minútu}$, dokiaľ nevznikol transparentný roztok. Celková spotreba vody na rozpustenie vzorky bola 3,5 ml.

b) 0,200 g (0,637mmol) risedronátu sodného podľa príkladu 2 s obsahom vody 3 % sa suspendovalo v 2 ml vody pri teplote $22\text{ }^{\circ}\text{C}$. K miešanej suspenzii bola prikvpávaná voda rýchlosťou $0,2\text{ ml/minútu}$, dokiaľ nevznikol transparentný roztok. Celková spotreba vody na rozpustenie vzorky bola 2,5 ml.

Vyššie uvedený porovnávací pokus ukazuje, že vo vode je rozpustnosť risedronátu sodného podľa vynálezu vyššia, pretože je možné rýchle dosiahnuť molárnu koncentráciu $0,255\text{ mol/l}$. Pri kryštalickej forme A sa za rovnaký čas dosiahla koncentrácia iba $0,167\text{ mol/l}$.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Monosodná soľ kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónovej v amorfnej forme, ktorá má RTG difraktogram vykazujúci charakteristický široký neostrý pík pri uhloch 2θ v rozmedzí 15 až 25 ° a prípadne dva ostré píky pri uhloch 2θ 5,856 a 6,99 °.
2. Látka podľa nároku 1, charakterizovaná širokým neostrým píkom pri uhloch 2θ v rozmedzí 17,4 až 20,2 °.
3. Látka podľa nároku 1, charakterizovaná pásmi 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanovom spektre a rozšírenými pásmi 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektre.
4. Látka podľa nároku 1, charakterizovaná dvoma ostrými píkami pri uhloch 2θ 5,856 a 6,99° a širokým pásom pri 2θ 7,6 ° a plató bez píkov medzi uhlami 2θ 23 - 35°.
5. Látka podľa nároku 4, charakterizovaná rozšírenými pásmi 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 a 809 cm^{-1} v IČ spektre a rozšírenými pásmi 137,9, 124,5, 73,6, 36,8 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektre.
6. Látka podľa nároku 3 alebo 4, charakterizovaná obsahom vody v množstve 0 až 7 % hmotnostných.
7. Látka podľa nároku 6, ktorá má obsah vody 4 až 7 % hmotnostných.
8. Látka podľa nároku 3, ktorá má obsah vody 7 až 10 % hmotnostných.
9. Látka podľa nároku 8, ktorá má obsah vody 9 až 10 % hmotnostných.
10. Spôsob prípravy látky podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že sa kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónová vzorca I

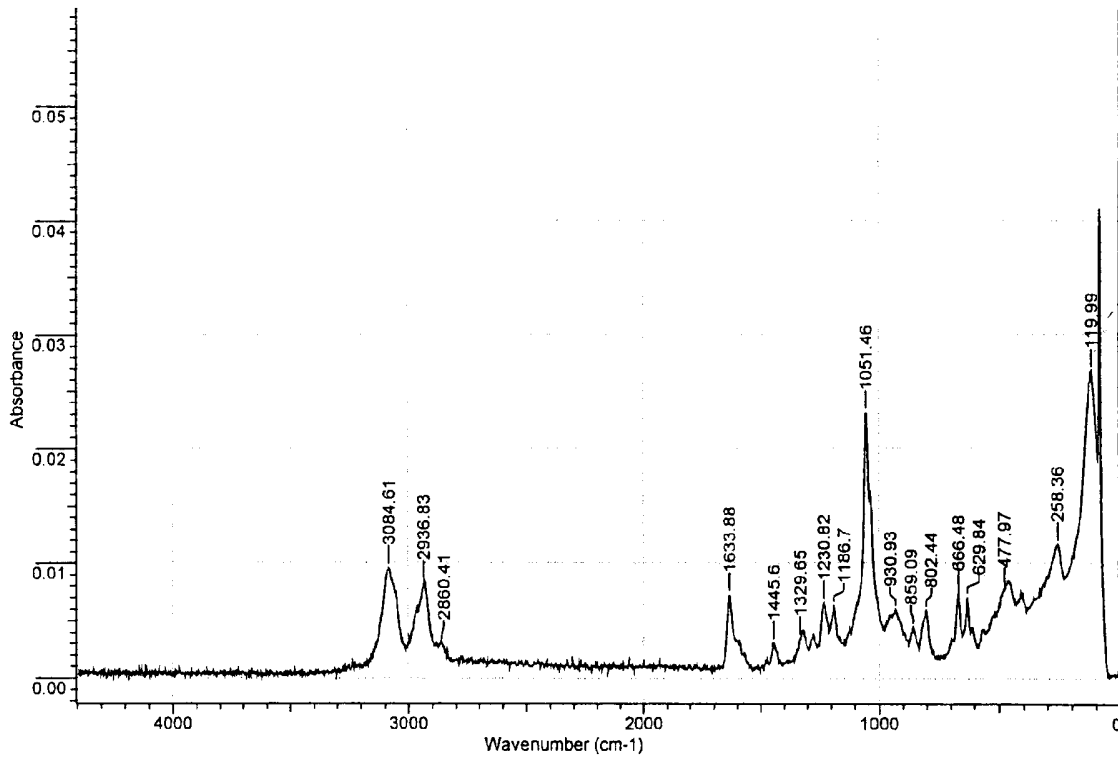


(I)

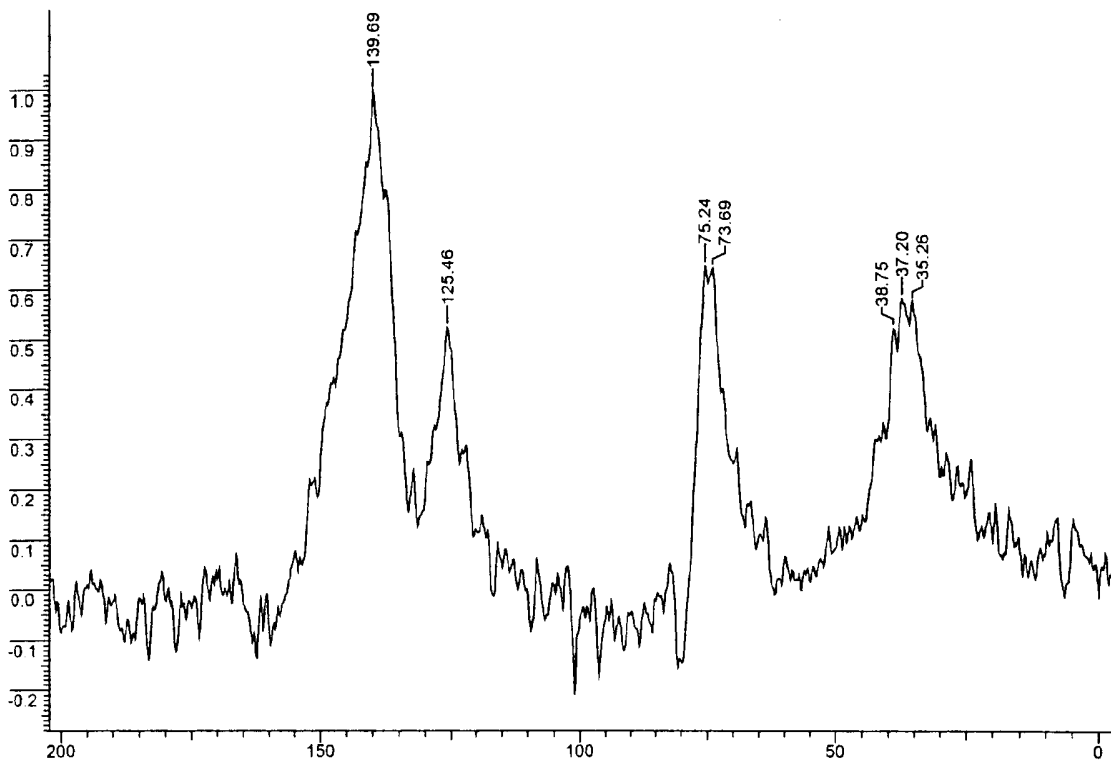
v kryštalickej forme zahrieva na teplotu 60 až 200 °C počas 1 až 48 hodín.

11. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že sa použije kryštalická látka vzorca I vo forme pentahydrátu.
12. Spôsob podľa nároku 10 alebo 11, **vyznačujúci sa tým**, že sa kryštalická forma látky vzorca I zahrieva na teplotu 120 až 140 °C.
13. Spôsob podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že sa pentahydrát látky vzorca I zahrieva na 130 °C počas 4 až 8 hodín.
14. Spôsob prípravy látky podľa nároku 4, **vyznačujúci sa tým**, že sa kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyetylidén-1,1-bisfosfónová vzorca I v kryštalickej forme zahrieva na teplotu 50 až 120 °C pod tlakom 10 až 100 kPa počas 1 až 48 hodín.
15. Spôsob podľa nároku 104, **vyznačujúci sa tým**, že sa použije kryštalická látka vzorca I vo forme pentahydrátu.
16. Spôsob podľa nároku 14 alebo 15, **vyznačujúci sa tým**, že sa kryštalická forma látky vzorca I zahrieva na teplotu 50 až 100 °C, pričom sa teplota postupne zvyšuje.
17. Spôsob podľa nároku 15, **vyznačujúci sa tým**, že sa pentahydrát látky vzorca I zahrieva na 110 °C počas 18 až 48 hodín.
18. Spôsob podľa nároku 15 alebo 16, **vyznačujúci sa tým**, že sa zahrievanie uskutočňuje za zníženého tlaku, prednostne pri 10 až 30 kPa.
19. Spôsob prípravy látky podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým**, že sa roztok risedronátu sodného sprejovo suší v prúde plynu
20. Spôsob podľa nároku 19, **vyznačujúci sa tým**, že sa sprejovo suší roztok risedronátu sodného s koncentráciou 1 až 250 g/l vo vode, prípadne v zmesi vody s C1 až C4 alkoholmi.
21. Spôsob podľa nároku 19 alebo 20, **vyznačujúci sa tým**, že sa roztok risedronátu pred nástrekom do sušiarne ohreje na teplotu 20 až 100 °C.
22. Spôsob podľa ktoréhokolvek z nárokov 19, 20 a 21, **vyznačujúci sa tým**, že sa sušenie uskutočňuje pri teplote v oblasti vstupnej trysky sušiarne v rozmedzí 70 až 220 °C.

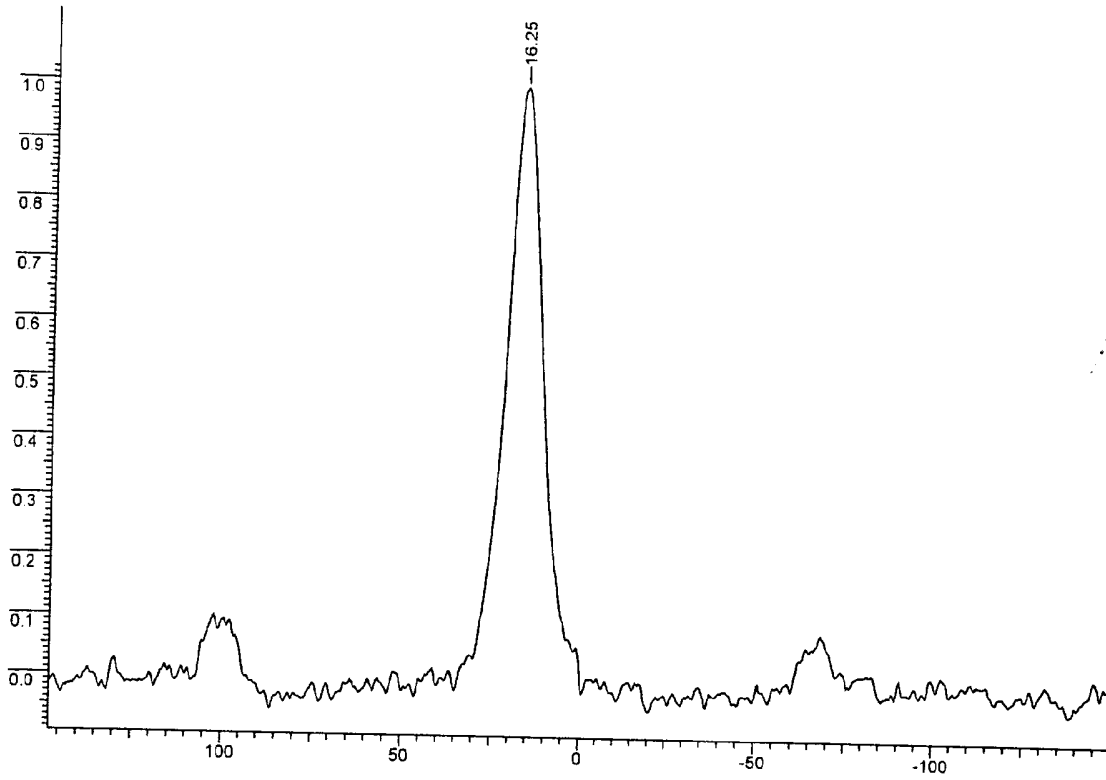
23. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 19 až 22, **vyznačujúci sa tým**, že výstup plynov zo sprejovej sušiarne má teplotu 40 až 150 °C.
24. Spôsob podľa nároku 22 alebo 23, **vyznačujúci sa tým**, že teplota výstupných plynov zo sušiarne je udržiavaná v rozmedzí 50 až 70 °C.
25. Lieková forma, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje látku v amorfnej forme podľa nároku 1 a aspoň jednu ďalšiu farmaceuticky využiteľnú látku.
26. Lieková forma podľa nároku 25, **vyznačujúca sa tým**, že ide o tabletu obsahujúcu kombináciu látok manitol a mikrokryštalická celulóza.
27. Lieková forma podľa nároku 25 alebo 26, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje 5 alebo 35 mg účinnej látky.



Obr. 1



Obr. 2

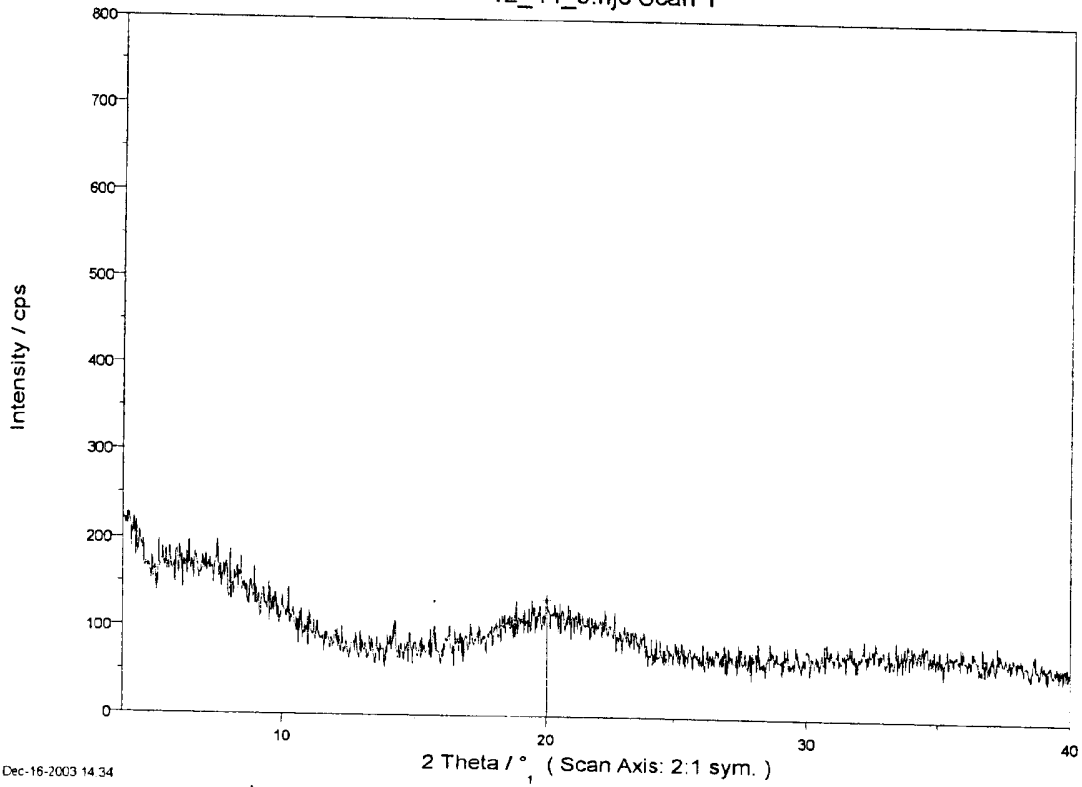


Obr. 3

Seifert Analyze

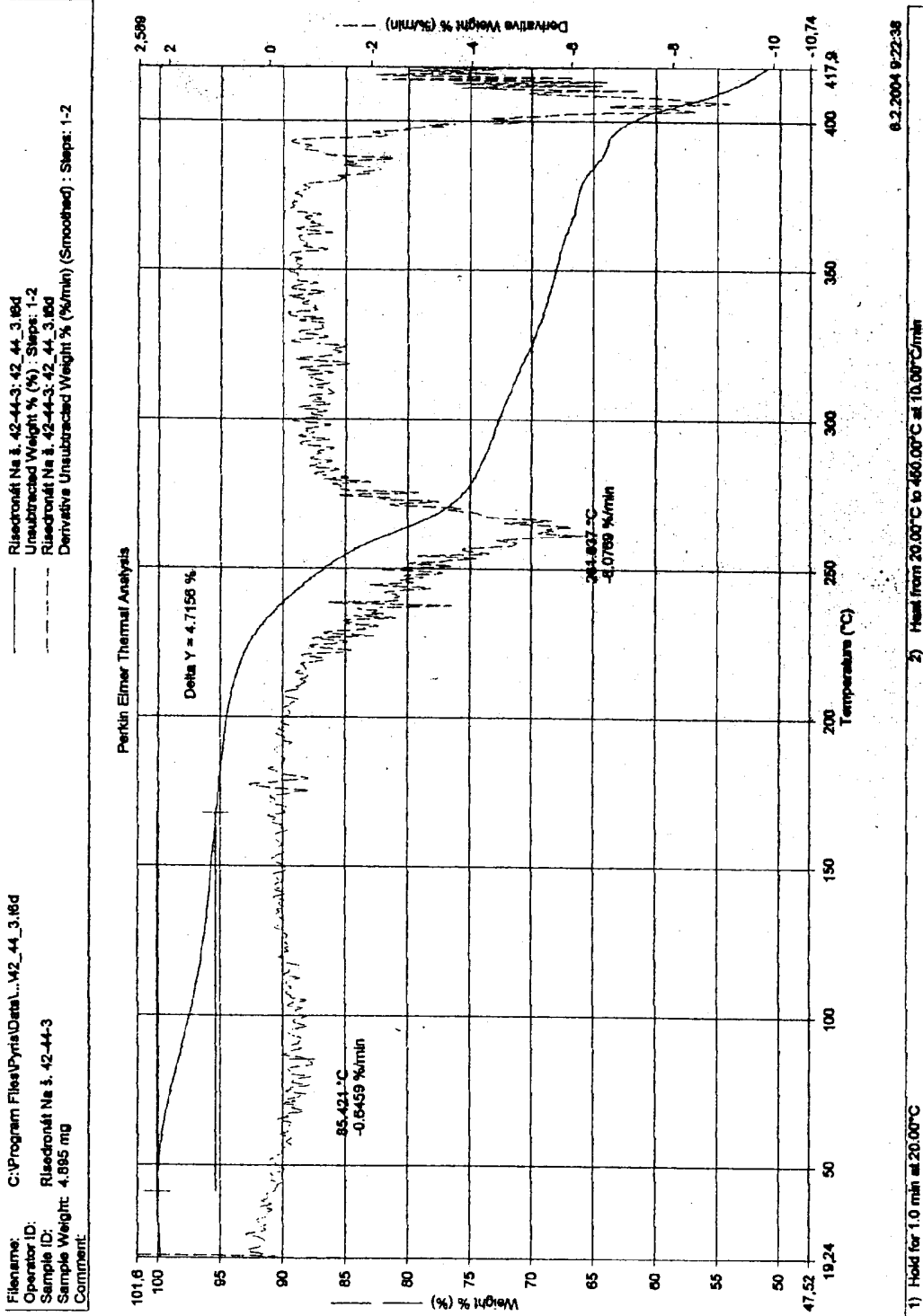
42_44_3.njc Scan 1

Seifert Analyze

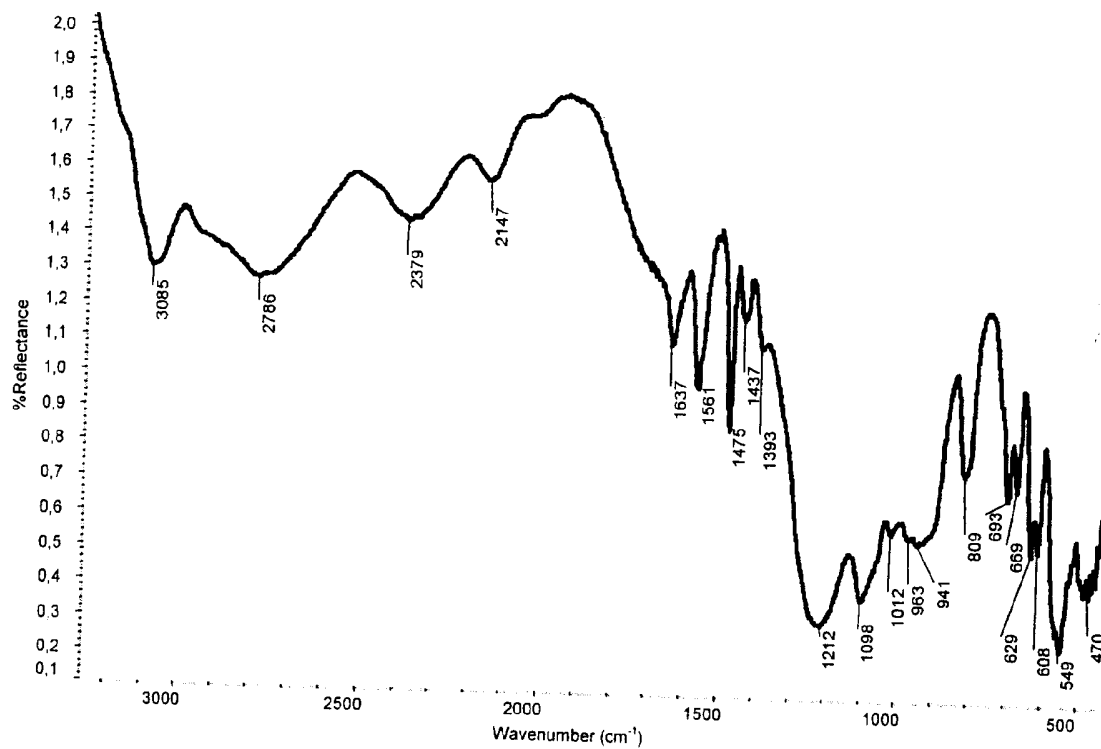


Dec-16-2003 14:34

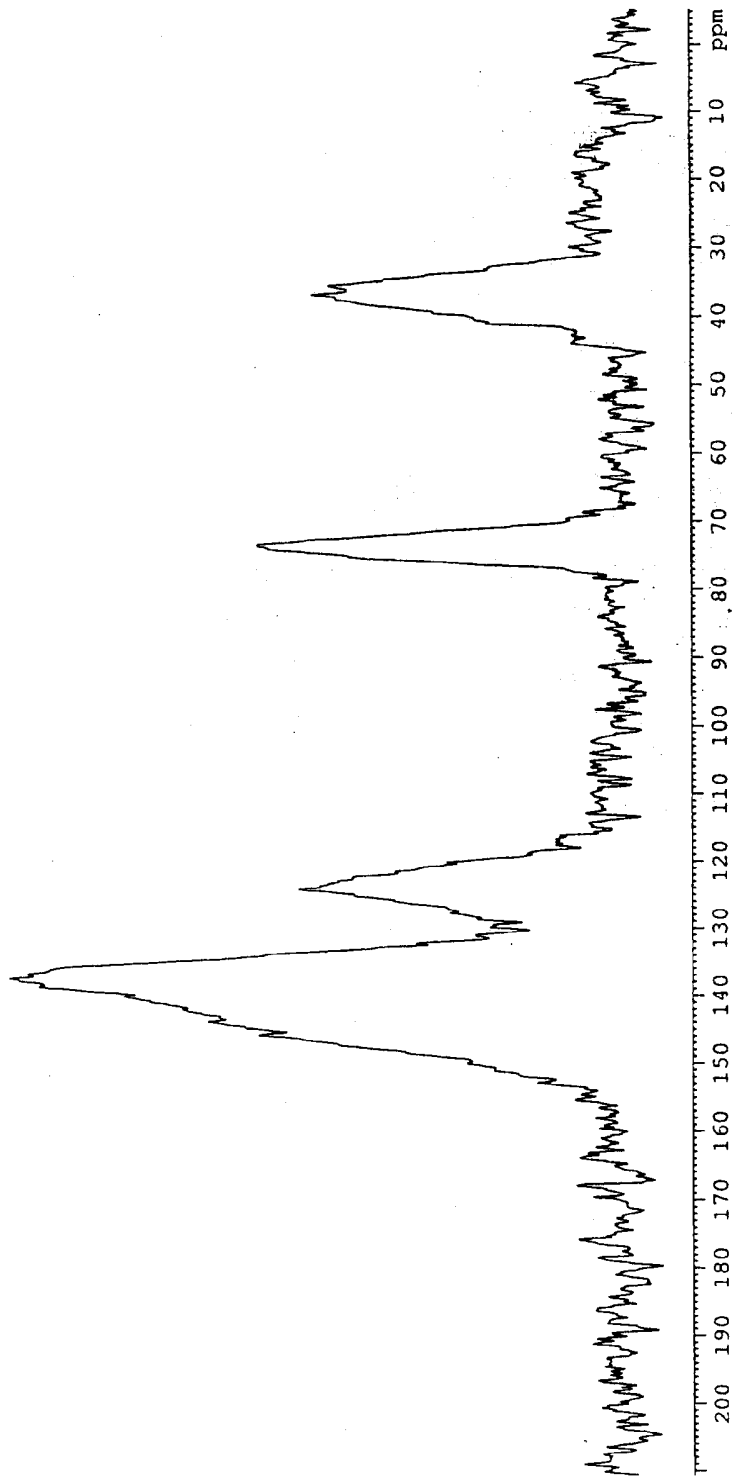
Obr. 4



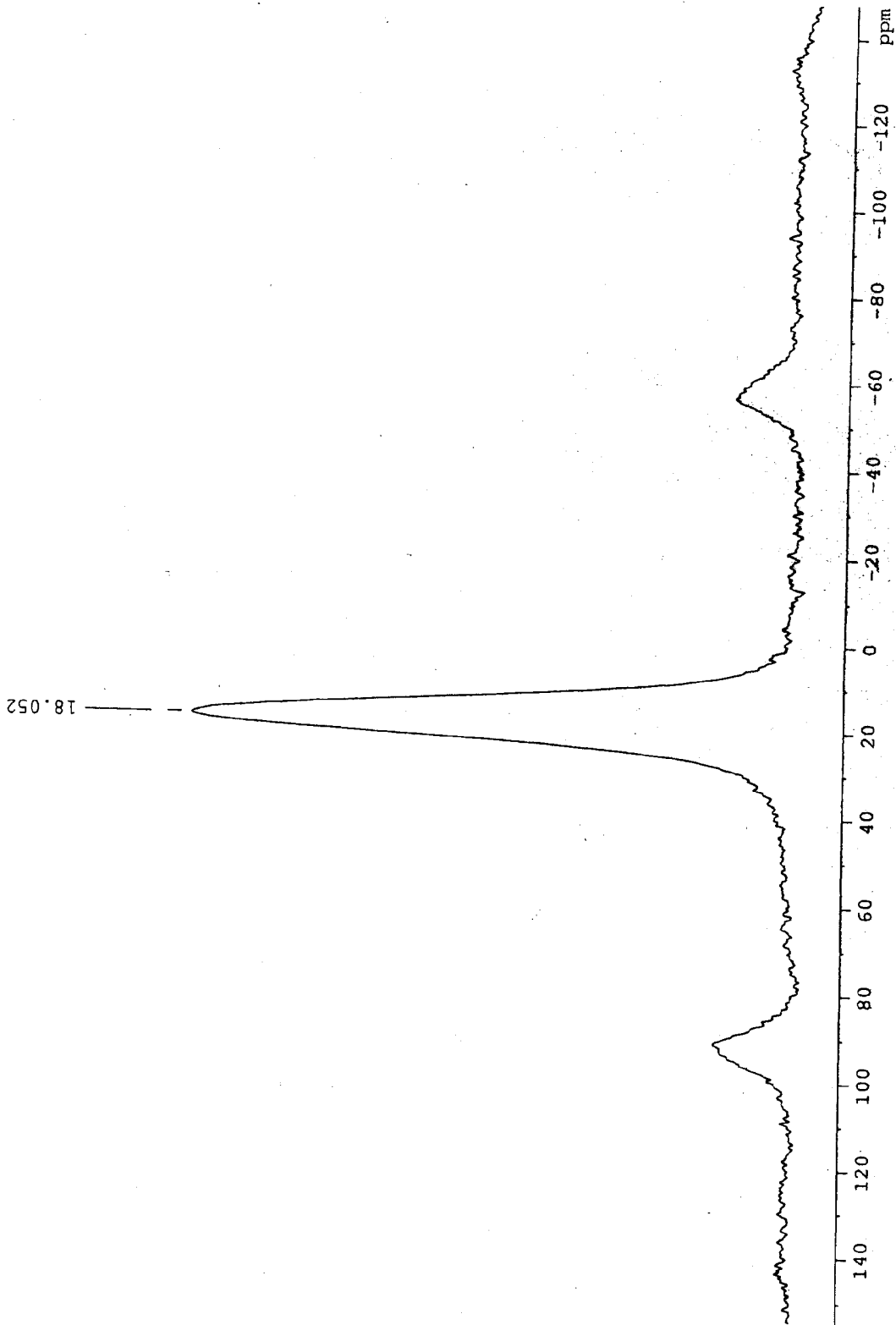
Obr. 5



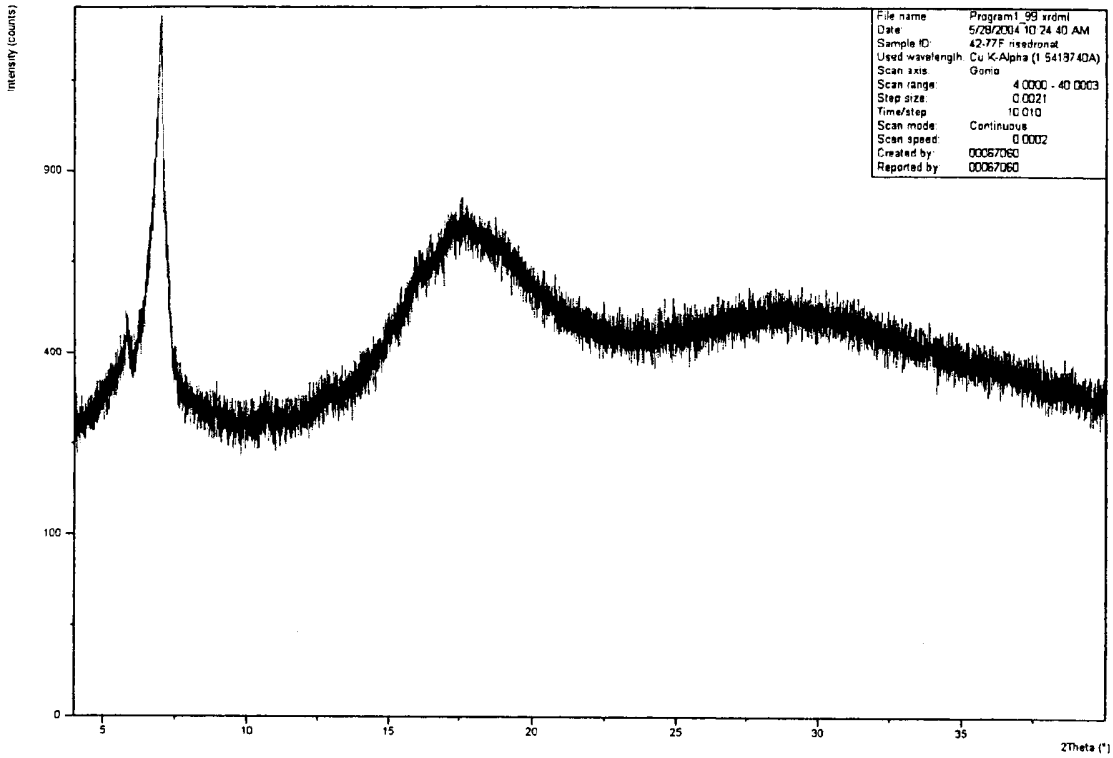
Obr. 6



Obr. 7

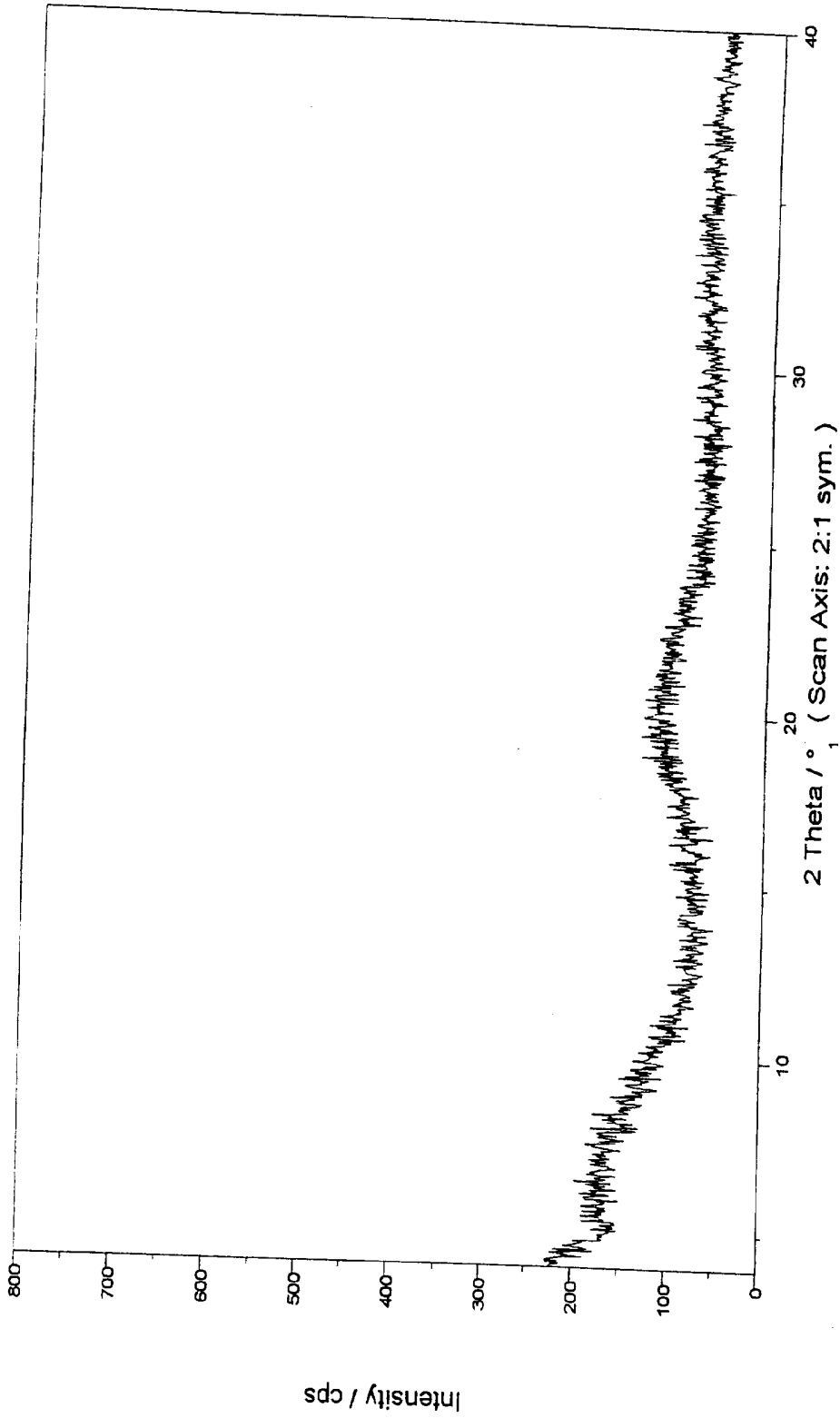


Obr. 8



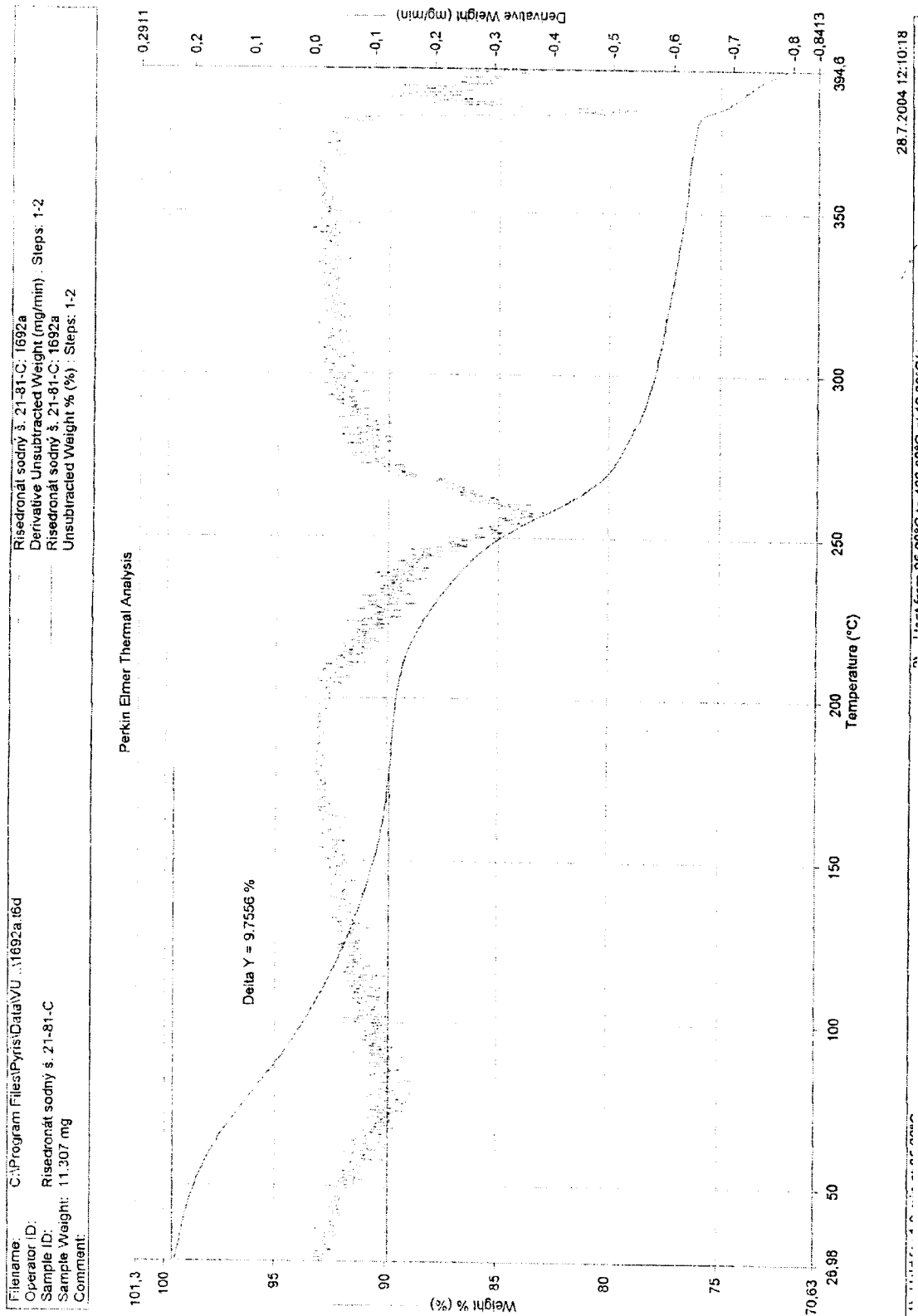
Obr. 9

21-81-C



Obr. 10

PP 5078-20



Obr. 11