

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2006-506

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.08.2006**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **03.10.2007**
(Věstník č. 40/2007)

(71) Přihlašovatel:

ZENTIVA, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Svoboda Martin, Lázně Bohdaneč, CZ
Jampilek Josef, Mladá Boleslav, CZ
Kačírková Martina, Roztoky, CZ
Tomášek Václav, Praha, CZ
Lehocký Mikuláš, Praha, CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutická kompozice s obsahem
tolterodinu**

(57) Anotace:

Farmaceutická kompozice s obsahem tolterodinu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, která dále obsahuje plnivo, desintegrant a lubrikant, zvolený ze skupiny látek zahrnující stearyl fumarát sodný, stearovou kyselinu, hydrogenovaný ricinový olej a stearát hlinitý, přičemž kompozice je prostá iontů kovů alkalických zemin.

látka	Množství [mg]
Tolterodin	2
Mikrokrystalická celulóza	57
Ca hydrogen fosfát	15

Sodná sůl karboxymethylškrobu	5
Koloidní silika	0,25
Mg stearát	0,75
Celkem	80

Tato kompozice byla podle citovaného patentového spisu komprimována do tablet, které mohly nebo nemusely být dále potaženy.

Kompozice zaregistrovaná a prodávaná v ČR se alespoň kvalitativně shoduje s výše uvedeným popisem, s tím, že byla zvolena ver^ze s potahem. Potah je tvořen hydroxypropylmethylcelulózou, mikrokrystalickou celulózou, kyselinou stearovou a oxidem titaničitým (údaje jsou známy pouze kvalitativně). Registrovaný přípravek je zabalen v blistrech vyrobených z polyvinylchloridu, který je potažen vrstvou polyvinylidenchloridu (PVC/PVDC).

U stabilitních testů se ukázalo (příklad 1), že tato kompozice sice okrajově vyhovuje základní podmínce stability, avšak celkový nárůst obsahu nečistot je velmi vysoký a při nevhodném skladování by mohla čistota natolik poklesnout, že by přípravek nebyl použitelný.

Problémem tedy bylo připravit takovou kompozici, která by byla po stránce stability zcela vyhovující.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice s obsahem tolterodinu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelných soli, která kromě aktivní složky obsahuje plnivo, desintegrant a lubrikant, kde lubrikant je zvolen ze skupiny látek zahrnující stearyl fumarát sodný, stearovou kyselinu, hydrogenovaný ricinový olej a stearát hlinitý, přičemž žádná z těchto pomocných látek neobsahuje ionty kovů alkalických zemin.

V následující bližší specifikaci vynálezu jsou všechna uvedená procenta hmotnostní.

Jako plniv lze pro provedení podle vynálezu využít sloučeniny na bázi sacharidů především celulózu, škrob, laktosu nebo další mono-, oligo- či poly-sacharidy. Množství plniva je v kompozici podle vynálezu voleno v rozsahu 70 až 95 %. Výhodným plnivem je mikrokrytalická celulóza.

Pro systém desintegrantů lze použít například crosopovidon, croskarmelózu, karboxymethylškrob. Obsah desintegrantu je v tabletě volen v rozmezí 2 až 10 %. Výhodným desintegrantem se ukázala být sodná sůl karboxymethylškrobu.

Jako lubrikant lze použít stearyl-fumarát sodný, stearovou kyselinu, hydrogenovaný ricinový olej nebo stearát hlinitý. Lubrikant podle vynálezu je volen v koncentraci v rozmezí 0,5 až 4 %.

Kompozice s těmito parametry se překvapivě ukázala jako podstatně stabilnější než dosud výše popsaná kompozice známá ze stavu techniky. Zatímco u známé kompozice v obchodním balení vystoupily hodnoty nečistot po přechování vzorku 6 měsíců za teploty 40 °C a relativní vlhkosti vzduchu 75 % z prakticky nulové hodnoty na asi 0,8 %, u kompozice podle vynálezu nevystoupí obsah nečistot při daných podmínkách o více než 0,1 % (hmotnostní procenta). Nejvyšší obsah jednotlivé nečistoty přesáhl u známé kompozice dosáhl téměř 0,4 %, u kompozice podle vynálezu nevzrostl o více než 0,05 %.

Kompozici podle vynálezu lze vyrobit různými postupy. Postupy se především liší tím, jak se upravuje směs určená pro komprimaci. Pro problémy se stabilitou přípravku je lépe najít takovou směs, která by byla přímo tabletovatelná, tedy komprimována bez jakýchkoli předchozích úprav. Nalezení takové směsi pak vede k dalšímu zlepšení stability.

Nejvýhodnější řešení podle vynálezu je tedy takové, které je vyrobeno přímým tabletováním a s výhodou obsahuje jako desintegrant sodnou sůl karboxymethylškrobu a stearyl-fumarát sodný jako lubrikant.

Příklady provedení vynálezu

Příklad I (referenční):

Pro výrobu laboratorních šarží bylo použito kvalitativní složení lékové formy jako pro komerčně prodáváný přípravek.

Pro zpracování lékové formy byla použita technologie přímého tabletování.

Komerčně prodáváný přípravek 1 a 2 mg

Léková forma - Potahované tablety

Složení – jádro

- potah

- | | |
|--|----------------------------|
| - mikrokrytalická celulóza | - hypromelóza |
| - $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | - mikrokrytalická celulóza |
| - explotab | - kyselina stearová |
| - stearát hořečnatý | - oxid titaničitý |
| - koloidní oxid křemičitý | |

Tabulka č. 1. stabilitní hodnocení š. 020104

	šarže	čistota (%)									
		neč. jedn. max. 0,2 %/ suma neč. max. 0,5 %									
		vstup	3 měsíce				6 měsíců				
			PVC/ Al blistr		PVC/PVDC/ Al blistr		PVC/ Al blistr		PVC/PVDC/ Al blistr		
složení dle orig.	02 01 04 25°C/ 60% RV	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
	02 01 04 30°C/ 65% RV		0,07	0,12	0,05	0,05	0,08	0,08	0,07	0,07	
	02 01 04 40°C/ 75% RV		0,26	0,56	0,22	0,36	0,56	0,92	0,49	0,83	
	Komerční přípravek 1 mg 40°C/ 75% RV	-			0,28	0,67			0,39	0,86	

Stabilitní hodnocení bylo provedeno ve dvou obalech PVC a PVC/PVDC .

Po 3 měsících při zátěži 40 °C a 75% relativní vlhkosti došlo k nárůstu souhrnného obsahu nečistot v obalu PVC na 0,56 % a v obalu PVC/PVDC na 0,36 % u námi připravené kopie komerčně prodáváného přípravku, zatímco 0,67% u komerčně vyráběného přípravku samotného.

Po 6 měsících při zátěži 40 °C a 7% relativní vlhkosti došlo k nárůstu všech nečistot v obalu PVC na 0,92 % a v obalu PVC/PVDC na 0,83 % podobně jako u komerčně prodáváného přípravku - 0,86%. Viz tabulka č. 1.

Obsah jediné nečistoty při stejné zátěži dosáhl po 3 a po 6 měsících 0,22 resp. 0,49 u námi připraveného vzorku, zatímco 0,28 a 0,39 % u komerčně prodáváného přípravku

Výsledky stabilit u komerčně vyráběného přípravku i u jeho kvalitativní kopie byly nevyhovující v tučně označených polích tabulky 1.

Příklad II (referenční):

Pro pilotní šarže bylo navrženo nové složení bez dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého.

<u>Jádro</u>	<u>potah</u>
- mikrokrystalická celulóza	- hypromelóza
- explotab	- kyselina stearová
- stearát hořečnatý	- oxid titaničitý
- koloidní oxid křemičitý	- mikrokrystalická celulóza

Obsahem nečistot je přípravek nevyhovující po 3 měsících při 40 °C/ 75 % r.v., po 6 měsících při 30 °C/ 65 % r.v. a po 9 měsících za přirozených podmínek při 25 °C/ 60 % r.v. Viz tabulky stabilitního hodnocení.

Stabilitní hodnocení

Číslo šarže: 0413 09 04 blistr PVC, Al, 40 °C/75 % r.v.

čas [měsíc]	nečistota (RRT 0,85)	nečistota (RRT 1,08)	nečistota (RRT 1,88)	nečistota (RRT 1,90)	Ostatní nečistoty	Suma nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	0,2 %
3	0,38 %	-	0,09 %	0,69 %	< 0,05 %	1,16 %	0,32 %
6	0,48 %	0,05 %	0,20 %	1,12 %	< 0,05 %	1,85 %	0,69 %

Číslo šarže 0413 09 04 blistr PVC, Al, 30 °C/65 % r.v.

čas [měsíc]	nečistota (RRT 0,85)	nečistota (RRT 1,08)	nečistota (RRT 1,88)	nečistota (RRT 1,90)	Ostatní nečistoty	Suma nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	0,2 %
3	0,22 %	-	0,05 %	0,38 %	< 0,05 %	0,65 %	0,2 %
8	0,31 %	0,07 %	0,12 %	0,74 %	< 0,05 %	1,24 %	0,34 %

00.00.00

Číslo šarže: 0413 09 04 blistr PVC, Al, 25 °C/60 % r.v.

čas [měsíc]	nečistota (RRT 0,85)	nečistota (RRT 1,08)	nečistota (RRT 1,88)	nečistota (RRT 1,90)	Ostatní nečistoty	Suma nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	0,2 %
3	0,10 %	-	0,13 %	-	< 0,05 %	0,23 %	0,23 %
6	0,14 %	0,07 %	-	0,25 %	< 0,05 %	0,46 %	0,32 %
9	0,19 %	0,08 %	0,08 % (1,81)	0,42 %	< 0,05 %	0,77 %	0,35 %

Číslo šarže: 0513 09 04 blistr PVC, Al, 40 °C/75 % r.v.

čas [měsíc]	nečistota (RRT 0,85)	nečistota (RRT 1,08)	nečistota (RRT 1,88)	nečistota (RRT 1,90)	Ostatní nečistoty	Suma nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
0	< 0,05 %	-	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	0,2 %
3	0,39 %	-	0,08 %	0,71 %	< 0,05 %	1,18 %	0,31 %
6	0,45 %	0,05 %	0,19 %	1,08 %	< 0,05 %	1,77 %	0,71 %

00.00.00

Číslo šarže: 0513 09 04 blister PVC, Al, 30 °C/65 % r.v.

čas [měsíc]	nečistota (RRT 0,85)	nečistota (RRT 1,08)	nečistota (RRT 1,88)	nečistota (RRT 1,90)	Ostatní nečistoty	Suma nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
0	< 0,05 %		< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	0,2 %
3	0,21 %		< 0,05 %	0,37 %	< 0,05 %	0,58 %	0,22 %
8	0,31 %	0,08 %	0,13 %	0,70 %	< 0,05 %	1,22 %	0,34 %

Číslo šarže: 0513 09 04 blister PVC, Al, 25 °C/60 % r.v.

čas [měsíc]	nečistota (RRT 0,85)	nečistota (RRT 1,08)	nečistota (RRT 1,88)	nečistota (RRT 1,90)	Ostatní nečistoty	Suma nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	0,2 %
3	0,09 %	-	0,12 %	-	< 0,05 %	0,21 %	0,25 %
6	0,14 %	0,08 %	0,23 %	-	< 0,05 %	0,45 %	0,37 %
9	0,18 %	0,08 %	0,07 % (1,81)	0,39 %	< 0,05 %	0,72 %	0,34 %

0513 09 04

Příklad III

Stresové testy:

V následujících testech byl zjišťován přírůstek nečistot pro binární směsi účinné látky a lubrikantu v poměru 1 : 1,5 (hmotnostní) na vlhkém vzduchu při teplotě 80 °C, po dobu 6 hodin.

Stresové testy

Srovnání - stresové zátěže binárních směsí 80°C/ 6 hodin/ vlhké teplo				
	tolterodin vínan š. 031111	tolterodin vínan š. 031111	tolterodin vínan š. 031111	tolterodin vínan š. 031111
	Stearát hořečnatý	Stearát hlinitý	Hydrogen. ricinový olej	Kyselina stearová
nečistoty jednotlivě				
nečistota RRT 0,86	1,31%	0,07%	<0,05%	0,05%
nečistota RRT 1,07	0,46%	0,13%	0,11%	0,10%
nečistota RRT 1,10	<0,05%	<0,05%	0,06%	<0,05%
nečistota RRT 1,81	0,51%	<0,05%	0,04%	<0,05%
nečistota RRT 1,90	2,95%	0,09%	<0,05%	0,05%

Ukázalo se, že nárůst nečistot za přítomnosti stearátu hořečnatého je několikanásobně vyšší než u ostatních testovaných lubrikantů.

Příklad IV

Nové složení bez dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého a stearátu hořečnatého. Stearát hořečnatý byl nahrazen stearyl fumarátem sodným.

Po 6 měsících při podmínkách 40 °C/ 75 % r.v. i při 25 °C/ 60 % r.v. nedochází k nárůstu nečistot. Viz tabulky stabilitního hodnocení.

Složení pro sílu 1 a 2 mg Tolterodin vianu.

jádro	Množství [mg]	Množství [mg]
Tolterodin vianu	1,00	2,00
Mikrokrystalická celulóza	73,00	146,00
Sodná sůl karboxymethylškrobu	3,50	7,00
Koloidní oxid křemičitý	1,00	2,00
Stearyl fumarát sodný	1,50	3,00
Celkem	80,00	160,00

potah	Množství [mg]	Množství [mg]
Hypromelóza	1,75	3,50
Macrogol 6000	0,30	0,60
Oxid titaničitý	0,15	0,40
Oxid železnatý	0,05	-
Talek	0,25	0,50
Celkem	2,50	5,00

Stabilitní hodnocení

TOLTERODIN 1 tbl.flm., Číslo šarže: 10 01 06, Pilotní šarže

Balení: PVC/PVDC, Al, Skladovací podmínky: 40 °C/75 % R.V.

Test čistoty				
čas [měsíc]	Znamé nečistoty	Neznamé nečistoty	Suma všech nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
	Max. 0,5 %	Max. 0,5 %	Max. 1,0 %	Max. 0,5 %
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,12 %
3	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	-
6	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	

TOLTERODIN 1 tbl.flm., Číslo šarže: 11 01 06, Pilotní šarže

Balení: PVC/PVDC, Al, Skladovací podmínky: 40 °C/75 % R.V.

Test čistoty				
čas [měsíc]	Znamé nečistoty	Neznamé nečistoty	Suma všech nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
	Max. 0,5 %	Max. 0,5 %	Max. 1,0 %	Max. 0,5 %
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,12 %
3	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	-
6	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	

TOLTERODIN 1 tbl.flm., Číslo šarže: 10 01 06, Pilotní šarže

Balení: PVC/PVDC, Al, Skladovací podmínky: 25 °C/60 % R.V.

čas [měsíc]	Test čistoty			
	Znamé nečistoty	Neznamé nečistoty	Suma všech nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
	NMT 0,5 %	NMT 0,5 %	NMT 1,0 %	NMT 0,5 %
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,12 %
3	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	-
6	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	
9				
12				

TOLTERODIN 1 tbl.flm., Číslo šarže: 11 01 06, Pilotní šarže

Balení: PVC/PVDC, Al, Skladovací podmínky: 25 °C/60 % R.V.

čas [měsíc]	Test čistoty			
	Znamé nečistoty	Neznámé nečistoty	Suma všech nečistot	Optická čistota (S) enantiomer
	NMT 0,5 %	NMT 0,5 %	NMT 1,0 %	NMT 0,5 %
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,12 %
3	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	-
6	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	
9				
12				

Příklad V

Podobně jako kompozice v příkladu IV měla velmi dobré stabilitní vlastnosti i kompozice:

jádro	Množství [mg]
Tolterodin vínán	1,00
Sprejově sušená laktóza	69,00
Crospovidon	7,00
Koloidní oxid křemičitý	1,00
Stearylumarát sodný	2,00
Celkem	80,00

Směs byla připravena v homogenizátoru typu rotující „hruška“. Směs prvních 4 komponent byla po prosítování míchána po dobu 15 minut, načež byl přidán stearylumarát sodný a směs ještě 5 minut homogenizována. Takto připravená směs byla pásovým dopravníkem převedena na tabletovací stroj, kde byla zkomprimována.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice s obsahem tolterodinu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelných solí a dále obsahující plnivo, desintegrant a lubrikant, *vyznačující se tím*, že lubrikant je zvolen ze skupiny látek zahrnující stearyl fumarát sodný, stearovou kyselinu, hydrogenovaný ricinový olej a stearát hlinitý, přičemž kompozice je prostá iontů kovů alkalických zemin.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že je prostá iontů Mg^{2+} a Ca^{2+} .
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, *vyznačující se tím*, že obsahuje aktivní láku tolterodin nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnou sůl v množství 1 až 2,5 %, 70 až 95 % plniva, 2 až 10 % desintegrantu a 0,5 až 4 % lubrikantu, přičemž uvedená procenta jsou hmotnostní.
4. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předchozích nároků, *vyznačující se tím*, že obsahuje jako účinnou látku tolterodin tartrát.
5. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předchozích nároků, *vyznačující se tím*, že celkový obsah nečistot při uskladnění uzavřeného balení v obalu ve formě blistru zhotoveného z polyvinylchloridu potaženého polyvinylidenchloridem na vzduchu o teplotě 40 °C s relativní vlhkostí 75 % vzroste za 6 měsíců maximálně o 0,1 % hmotn.
6. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, *vyznačující se tím*, že obsah kterékoli z jednotlivých známých či neznámých nečistot za daných podmínek vzroste maximálně o 0,05 % hmot.
7. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, *vyznačující se tím*, že celkový obsah nečistot za daných podmínek vzroste maximálně o 0,05 % hmot.
8. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předchozích nároků, *vyznačující se tím*, že je vyrobena přímým tabletováním.

9. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předchozích nároků, *vyznačující se tím*, že obsahuje jako plnivo mikrokrytalickou celulózu, jako desintegrant sodnou sůl karboxymethylškrobu a jako lubrikant stearyl fumarát sodný.