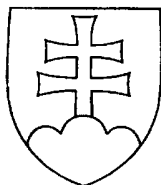


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **21. 2. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/183 288**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 2. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US01/05577**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/067935**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1163-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/44

(71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IL;**

(72) Pôvodca: **Leibovici Minutza, Netanya, IL;
Tenengauzer Ruth, Hod HaSharon, IL;
Kopel Mira, Pardess Hanna, IL;
Aronhime Judith, Rehovot, IL;
Kordova Marco, Kfar Saba, IL;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Stabilný farmaceutický prípravok obsahujúci modifikáciu II torsemidu**

(57) Anotácia:
Opisujú sa stabilné farmaceutické prípravky vysoko čistej modifikácie II torsemidu na orálne podávanie. Tieto prípravky uvoľňujú vysoko čistú modifikáciu II torsemidu vo vode pri konštantnej rýchlosti a s vysokou čistotou a vysoko čistá modifikácia II torsemidu v nich obsiahnutá sa s časom neprestavia na modifikáciu I torsemidu I. Opisujú sa tiež spôsoby ich výroby.

Stabilný farmaceutický prípravok obsahujúci modifikáciu II torsemidu

Odkaz na súvisiacu prihlášku:

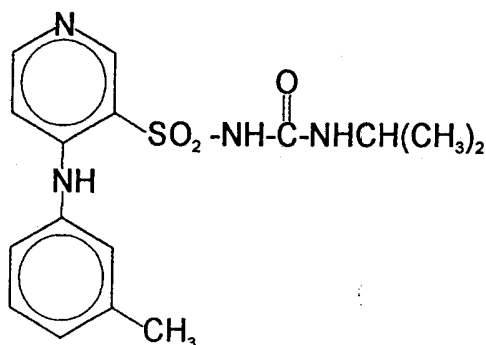
Tato prihláška si nárokuje práva provizórnej patentovej prihlášky poradové číslo 60/183,288, registrovanej dňa 17. februára 2000, obsah ktorej sa tu zahrnuje ako odkaz.

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka prípravy farmaceutických prípravkov a konkrétnejšie nových farmaceutických prípravkov pre orálne podávanie torsemidu.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina 1-izopropyl-3-[(4-m-toluido-3-pyridyl)-sulfonyl]močovina so sumárnym vzorcom $C_{16}H_{20}N_4O_3S$, ktorú predstavuje štruktúrny vzorec



je schválená pod obchodnou značkou DEMADEx® Úradom pre kontrolu potravín a liečiv Spojených štátov amerických pre liečenie hypertenzie, edému spojeného s kongestívnym zlyhaním srdca, renálnym ochorením alebo ochorením pečene. Generický

názov schválený USAN je pre túto zlúčeninu torsemid, aj keď sa o nej v technike tiež hovorí ako o „torasemidu“. Torsemid je slučkové diuretikum, u ktorého sa preukázalo, že je zvlášť účinné pre liečenie edému spojeného s chronickým zlyhaním obličiek.

Patent Spojených štátov reg. č. 30,633 opisuje syntézu torsemidu. Je známe, že torsemid sa môže vyskytovať prinajmenšom vo dvoch kryštalických formách, *Acta Cryst.* 1978, str. 2659-2662 a *Acta Cryst.* 1978, str. 1304-1310, v ktorých kryštál identifikovaný pomocou priestorovej skupiny $P2_1/c$ sa tu označuje ako Dupont forma 1 a kryštál identifikovaný pomocou priestorovej skupiny $p2/n$ sa tu označuje ako Dupont forma 2. Patent Spojených štátov č. 4,822,807, ktorý bol znovu vydaný ako U.S. patent reg. č. 34,672 opisuje dve kryštalické formy torsemidu, označené ako modifikácia I a modifikácia II. Modifikácia I torsemidu sa tu definuje ako torsemid charakterizovaný profilom röntgenovej práškovej difrakcie na obr. 1 v 37 C.F.R. § 1.132 deklarácii dr. Fritza Topfmeiera registrovanej 30. decembra 1987, ktorá je v zložke U.S. patentu 4,822,807 („deklarácia Topfmeiera“). Modifikácia II torsemidu sa tu definuje ako torsemid charakterizovaný profilom röntgenovej práškovej difrakcie na obr. 2 v deklarácii Topfmeiera.

Topfmeier a Letterbauer opísali v U.S. patente č. 4,822,807, že keď je modifikácia II torsemidu prítomná vo veľmi jemnej rozomletej forme vo farmaceutických tabletách, prešmykne sa na modifikáciu I torsemidu, čo má za následok to, že sa môže významne zmeniť rýchlosť rozpúšťania aktívnej látky po vložení tabliet do vody. Rýchlosť rozpúšťania je dôležitá charakteristika farmaceutickej liekovej formy a z dôvodov reprodukovateľnosti sa nesmie líšiť od tablety k tablete.

V technike teda pretrváva potreba farmaceutických prípravkov obsahujúcich modifikáciu II torsemidu, kde sa torsemid neprestavia na modifikáciu I, a ktoré sú stabilné z hľadiska rýchlosti rozpúšťania.

Podstata vynálezu

Zhrnutie vynálezu

Predmetom vynálezu sú stabilné farmaceutické prípravky obsahujúce modifikáciu II torsemidu, u ktorých sa v priebehu skladovania v nepriaznivých podmienkach neprestavia modifikácia II torsemidu na modifikáciu I torsemidu a u ktorých stabilné farmaceutické prípravky sú tiež stabilné s ohľadom na rýchlosť rozpúšťania v roztoku.

Naviac je predmetom vynálezu tiež vysoko čistý torsemid modifikácie II, ktorý je v podstate bez iných foriem torsemidu a spôsob výroby vysoko čistej modifikácia II torsemidu.

Predmetom predloženého vynálezu je vysoko čistá modifikácia II torsemidu, ktorá sa v priebehu skladovania veľkých objemov v nepriaznivých podmienkach, napr. 40 °C, relatívna vlhkosť 75 %, v podstatne neprestavia na odlišnú formu torsemidu. Je výhodné, keď sa modifikácia II torsemidu v priebehu skladovania veľkých objemov v nepriaznivých podmienkach, napr. 40 °C, relatívna vlhkosť 75 %, podstatne neprestavia na modifikáciu I torsemidu.

Predmetom predloženého vynálezu je tiež stabilný farmaceutický prípravok obsahujúci účinné množstvo modifikácie II torsemidu a farmaceuticky prijateľné pomocné látky, v ktorom majú pomocné látky nízky obsah vlhkosti. Stabilný farmaceutický prípravok výhodne ďalej obsahuje bezvodú

laktózu, krospovidón, povidón, mikrokryštalickú celulózu a stearát horečnatý ako pomocné látky, z ktorých všetky majú nízky obsah vlhkosti. Stabilný farmaceutický prípravok výhodne obsahuje modifikáciu II torsemidu v množstve od asi 2,5 mg do asi 200 mg na tabletu. Stabilný farmaceutický prípravok výhodnejšie obsahuje modifikáciu II torsemidu v množstve 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg alebo 100 mg.

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež stabilné farmaceutické prípravky obsahujúce účinné množstvo modifikácie II torsemidu, v ktorých sa modifikácia II torsemidu v podstate neprestavia na iné formy torsemidu v priebehu skladovania veľkých objemov v nepriaznivých podmienkach, napr. 40 °C, relatívna vlhkosť 75 %. Modifikácia II torsemidu stabilných farmaceutických prípravkov sa výhodne v priebehu skladovania v nepriaznivých podmienkach v podstate neprestavia na modifikáciu I torsemidu. Modifikácia II torsemidu vhodná pre použitie v predkladaných stabilných farmaceutických prípravkoch zahrnuje vysoko čistú modifikáciu II torsemidu a modifikáciu II torsemidu obsahujúcu stopové množstvá modifikácie I torsemidu. Stopové množstvá, ako sa tu definujú, sú množstvá modifikácie I torsemidu, ktoré sú okolo 0,5 - 2 % hmotnosti modifikácie II torsemidu ($\% \text{ hmotnosti, } 100 \times (\text{modifikácia torsemidu I}) / (\text{modifikácia torsemidu II})$).

Predmetom predloženého vynálezu sú stabilné farmaceutické prípravky obsahujúce účinné množstvo modifikácie II torsemidu, v ktorých má modifikácia II torsemidu rozloženie veľkosti častíc také, že 100 % je pod veľkosťou 200 μm . Rozloženie veľkosti častíc je výhodne také, že 100 % je pod veľkosťou 100 μm . Výhodnejšie je také rozloženie veľkosti častíc, že 100 % je pod veľkosťou 50 μm .

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež stabilné

farmaceutické prípravky obsahujúce účinné množstvo modifikácie II torsemidu, v ktorých rýchlosť rozpúšťania stabilného farmaceutického prípravku *in vitro*, keď sa meria spôsobom podľa U.S.P. Paddle Method, pri 50-90 otáčkach za minútu v 900 mL vody, nie je menšia ako 80 % (podľa hmotnosti) modifikácie II torsemidu uvoľneného po 30 minútach. Rýchlosť rozpúšťania *in vitro* sa výhodne podstatne nemení s časom skladovania objemu látky v nepriaznivých podmienkach, napr. 40 °C, relatívna vlhkosť 75 %. Rýchlosť rozpúšťania *in vitro* sa výhodnejšie podstatne nemení v priebehu skladovania v nepriaznivých podmienkach po najmenej 3 mesiace.

Predmetom predloženého vynálezu je tiež spôsob výroby vysoko čistej modifikácie II torsemidu pomocou novej kombinácie dvoch čistiacich krokov známych v technike, kde nový spôsob zahrnuje kroky (1) opätovného vytvorenia kaše modifikácie II torsemidu s následnou (2) kryštalizáciou za účelom výťažku vysoko čistej modifikácie II torsemidu pomocou spôsobov opísaných v patente U.S. poradové č. 09/638,106 registrovaného 11. augusta 2000, obsah ktorého sa tu zahrnuje ako odkaz.

Podrobný opis vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu je vysoko čistá modifikácia II torsemidu, kde vysoko čistá modifikácia II torsemidu má prekvapivú a užitočnú výhodu stabilnej polymorfnej formy torsemidu, t.j. takej, ktorá sa podstatne nemení s časom, čím robí vysoko čistú modifikáciu II torsemidu predloženého vynálezu užitočnú pre výrobu stabilných farmaceutických tabliet modifikácie II torsemidu. Vysoko čistá modifikácie II torsemidu je výhodne vo forme jemných kryštálov. Vysoko čistá modifikácie II torsemidu sa výhodne s časom podstatne neprestavia na modifikáciu I torsemidu

(napríklad sa nie viac ako 10 % modifikácie II torsemidu prešmykne na modifikáciu I torsemidu).

Vysoko čistá modifikácia II torsemidu podľa predloženého vynálezu môže byť vo forme jemných kryštálov. Vysoko čistá modifikácia II torsemidu sa môže ďalej charakterizovať tým, že má distribúciu veľkosti častíc 100 % pod veľkosťou 200 μm . Výhodne je distribúcia veľkosti častíc 100 % pod 100 μm . Výhodnejšie je distribúcia veľkosti častíc 100 % pod 50 μm .

Prekvapivo sa zistilo, že keď sa modifikácia II torsemidu kryštalizuje ako vysoko čistá modifikácia II torsemidu, ktorá neobsahuje žiadne stopy modifikácie I torsemidu, je vysoko čistá modifikácia II torsemidu stabilná v priebehu skladovania v nepriaznivých podmienkach počas najmenej troch mesiacov. Proti tomu modifikácie II torsemidu, ktorá obsahuje stopové množstvo modifikácie I torsemidu, nie je stabilná v priebehu skladovania v nepriaznivých podmienkach počas najmenej 3 mesiacov. Torsemid modifikácie II obsahujúci stopové množstvo torsemidu modifikácie I sa prešmykuje na torsemid modifikácie I v priebehu skladovania v nepriaznivých podmienkach.

Veľmi významné je zistenie, že v priebehu skladovania pri 40 °C a relatívnej vlhkosti 75 % počas 3 mesiacov polymorfný obsah vysoko čistej modifikácie II torsemidu v prípravkoch tabliet alebo v objeme aktívnej zložky nepodlieha žiadnej významnej prestavbe na odlišné polymorfné formy torsemidu. Je výhodné, keď sa pri skladovaní tabliet alebo objemu aktívnej zložky neprestavia viac ako 10 % vysoko čistej modifikácie II torsemidu na odlišné polymorfné formy torsemidu. Výhodnejšie sa neprestavia viac ako 5 % vysoko čistej modifikácie II torsemidu na odlišné polymorfné formy. Ešte výhodnejšie sa neprestávajú viac ako 2 % vysoko čistej modifikácie II torsemidu na odlišné polymorfné formy a najvýhodnejšie je, keď

v dôsledku skladovania zostáva vysoko čistá modifikácia II torsemidu v podstate čistým polymorfom modifikácie II torsemidu. Vysoko čistá modifikácia II torsemidu predloženého vynálezu zvlášť nepodlieha polymorfnej prestavbe na modifikáciu I torsemidu. Detekcia modifikácie I torsemidu v objeme vysoko čistej modifikácie II torsemidu alebo v tabletách vysoko čistej modifikácie II torsemidu sa môže uskutočniť pomocou röntgenovej práškovej difrakčnej techniky. Pomocou röntgenovej práškovej difrakčnej techniky sa nezaznamenala žiadna podstatná polymorfná zmena vysoko čistej modifikácie II torsemidu predložených farmaceutických prípravkov alebo predloženej objemovej formy aktívnej zložky.

Bez väzby na teóriu sa domnievame, že teraz dosiahnutá úroveň čistoty vo vysoko čistej modifikácii II torsemidu prepožičiava polymorfu nečakanú stabilitu. Je pravdepodobné, že nestabilné modifikácie II torsemidu, ktoré sa opisujú v relevantnej technike, obsahujú stopové množstvo modifikácie I torsemidu, prítomnosť ktorej uľahčuje prestavbu modifikácie II torsemidu na modifikáciu I torsemid. V technike sa opisuje, že vo vodnej suspenzii stopové množstvo modifikácie I torsemidu uľahčuje konverziu modifikácie II torsemidu na modifikáciu I torsemid.

Predmetom predloženého vynálezu je tiež nový a stabilný farmaceutický prípravok obsahujúci jemné kryštály modifikácie II torsemidu, kde predložené stabilné farmaceutické prípravky majú prekvapivú a užitočnú výhodu, že aktívna látka, modifikácia II torsemidu, sa v podstate neprestavia na modifikáciu I torsemidu (napríklad, že sa nie viac ako 5 % modifikácie II torsemidu prestavia na modifikáciu I torsemid), a tým robí stabilné farmaceutické prípravky predloženého vynálezu užitočné pre podávanie modifikácie II torsemidu. Farmaceutickými prípravkami predloženého vynálezu sú pevné

dávkové formy pre orálne podávanie torsemidu, ktoré sú vo forme tabliet.

Prekvapivo sa zistilo, že farmaceutický prípravok, v ktorom sa používajú pomocné látky s nízkym obsahom vody, stabilizuje modifikáciu II.

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež spôsoby prípravy stabilných farmaceutických prípravkov modifikácie II torsemidu vo forme tabliet. Tablety s vysoko čistou modifikáciou II torsemidu sa pripravujú zmiešaním aktívnej zložky, modifikácie II torsemidu, s kombináciou pomocných látok, ktorá zahŕňa bezvodú laktózu NF, krospovidón NF, povidón USP (PVP K-30) a mikrokryštalickú celulózu NF (Avicel PH 112). K práškovej zmesi modifikácie II torsemidu a pomocných látok sa pridáva 95 % alkohol USP. Zmes sa potom suší, dokiaľ v granuláte nezostane len stopové množstvo kvapaliny ako zvyšková vlhkosť. Granulát sa potom preoseje a k rozomletému granulátu sa pridá stearát horečnatý. Finálna zmes modifikácie II torsemidu, pomocných látok a stearátu horečnatého sa lisuje do tabliet na rotačnom stroji pre výrobu tabliet. V tabuľke 1 sú vhodné rozmedzia aktívnych zložiek a pomocných látok (v % hmotností) a výhodné množstvá pre predložené farmaceutické prípravky.

Bez väzby na teóriu sa domnievame, že pozorovaná nečakaná stabilita modifikácie II torsemidu (ktorý nie je vysoko čistou modifikáciou II torsemidu) v predloženom farmaceutickom prípravku sa dosahuje novou prípravou, ktorá slúži pre inhibíciu prestavby modifikácie II torsemidu na modifikáciu I torsemidu.

Tabuľka 1			
Látka	Rozmedzie zloženia (hmot. %)	Výhodné zloženie (hmot. %)	Funkcia
Vysoko čistá modifikácie II torsemidu	2,5 - 25	5	aktívna zložka
Bezvodá laktóza NF	25,5 - 65	45,5	plnivo
Krospovidón NF	10 - 15	12,0	dezintegrátor
Povidón USP (PVP K-30)	1 - 3	1,5	spájadlo
Mikrokryštalická celulóza NF (Avicel PH 112)	24 - 45	35,0	plnivo a dezintegrátor
Alkohol USP*	-	-	rozpúšťadlo pre granuláciu
Stearát horečnatý NF	0,5 - 5,5	1,0	mazadlo
* Rozpúšťadlo použité len pre granuláciu (suší sa až sa dosiahne 0,5 - 1,5 % obsahu vlhkosti v granuláte)			

Významné je ďalej zistenie, že farmaceutické prípravky predloženého vynálezu obsahujúce jemné kryštály vysoko čistej modifikácie II torsemidu majú rýchlosť rozpúšťania vo vode a káliumfosfátovom pufre, ktorá sa v podstate nemení s časom. Zistilo sa, že tablety prípravkov predloženého vynálezu v priebehu skladovania pri 40 °C a 75 % relatívnej vlhkosti počas 6 týždňov nevykazujú žiadnu podstatnú zmenu v rýchlosti rozpúšťania. Rýchlosť rozpúšťania sa stanovovala spôsobom U.S.P. Paddle Method, 37 °C, 90 otáčok za minútu, 0,1M KH₂PO₄, pH 4,5; a spôsobom U.S.P. Paddle Method, 37 °C, 50 otáčok za minútu, prečistená voda.

V súlade s predloženým vynálezom sú farmaceutické prípravky predloženého vynálezu užitočné pre liečenie hypertenzie, edému spojeného s kongestívnym zlyhaním srdca, renálnym alebo pečenným ochorením. Aj keď odborníkovi

v technike bude zrejmé, že sa dávky budú meniť v závislosti na indikácii, veku pacienta a ďalších faktoroch, všeobecne sa prípravky predloženého vynálezu budú podávať v dennej dávke aktívnej zložky medzi asi 2 mg až asi 200 mg na deň a výhodne okolo 5 mg až asi 100 mg na deň. Pretože je torsemid vhodný pre jednu dennú dávku, výhodne každá dávková jednotka bude obsahovať medzi asi 5 mg a asi 100 mg.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 predstavuje profil röntgenovej práškovej difrakcie tablety modifikácie II torsemidu (šarža č. K-26683)

Obr. 2 predstavuje profil röntgenovej práškovej difrakcie objemovej vysoko čistej modifikácie II torsemidu (API 851 700 100)

Obr. 2 predstavuje profil röntgenovej práškovej difrakcie tablety placebo odpovedajúcej tablete obsahujúcej 100 mg vysoko čistej modifikácie II torsemidu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predkladaný vynález bude ďalej vysvetlený na nasledujúcich príkladoch. Predložený vynález by však tým nemal byť žiadnym spôsobom obmedzený.

Stanovenie polymorfného obsahu pomocou röntgenovej práškovej difrakčnej analýzy objemu vysoko čistej modifikácie II torsemidu (id. č. objemu 851700100)

Obsah polymorfu		Dĺžka skladovania
Podmienky skladovania		
55 °C	40 °C, 75 % RH*	
Zistená polymorfná forma (I alebo II)		t = 0
II		1 týždeň
II	II	2 týždne
II	II	1 mesiac
II	II	2 mesiace
II	II	3 mesiace
II	II	4 mesiace

* RH - relatívna vlhkosť (relative humidity)

Stanovenie polymorfného obsahu pomocou röntgenovej práškovej difrakčnej analýzy objemu modifikácie II torsemidu (II) so stopovým množstvom modifikácie I (I)
(id. č. objemu 851700100)

Obsah polymorfu		Dĺžka
Podmienky skladovania		skladovania
II>>>I(<0,3%)		t = 0
II>>I(asi 0,4%)		1 týždeň
I+II	II>>I(asi 0,5%)	2 týždne
I+II	II>>I(asi 1%)	1 mesiac
I+II	II>>I(asi 6%)	2 mesiace
I>II	I+II	3 mesiace
I+II	I+II	4 mesiace

Príklad 1

Spôsob röntgenovej práškovej difrakcie (XRPD) pre zistenie a kvantifikáciu modifikácie I torsemidu v modifikácii II torsemidu

1. Predložený postup sa použil pre detekciu a kvantitatívne stanovenie prítomnosti torsemidu v modifikácii I v tabletách, v ktorých je aktívnou zložkou vysoko čistá modifikácia II torsemidu. Predložený postup sa tiež použil pre detekciu a kvantitatívne stanovenie torsemidu v modifikácii I v objeme vysoko čistej modifikácie II torsemidu, ktorý sa má použiť ako aktívna zložka tabliet. Predložený spôsob je založený na jedinečnom profile röntgenovej práškovej difrakcii modifikácie I torsemidu, ktorý charakterizuje silné maximum pri dvoch-théta $5,7 \pm 0,2^\circ$, prítomnosť ktorého indikuje prítomnosť modifikácie I torsemidu vo vzorke vysoko čistej modifikácie II torsemidu.

2. Zariadenie:

2.1 Prístroj: röntgenový práškový difraktometer firmy Philips. Goniometer model PW 1050/70, Cu-trubica, zakrivený uhlíkový monochromátor.

2.2 Držiak vzorky: štandardný hliníkový držiak vzorky s pravouholníkovou dutinou $20 \times 15 \times 0,3$ mm vo vnútri.

3. Parametre merania:

Rozsah skenovania: $2\theta = 4^\circ$ do najmenej 22° .

Krok: $0,05^\circ$

Trvanie kroku 0,5 s.

4. Postup prípravy vzoriek:

4.1 Jemné roztretie malého množstva práškoveho vzorku v achátovej trecej miske s tĺčikom.

4.2 Naplnenie pravouholníkovej dutiny držiaku vzorkou prášku.

Výsledky stability pre tablety torsemidu K-26058 a K-26683
obsahujúce 100 mg aktívnej zložky

Tablety obsahujúce 100 mg vysoko čistej modifikácie II torsemidu, ktoré sa pripravili spôsobmi príkladu 2, sa skladovali v nepriaznivých podmienkach (40 °C a 75 % relatívnej vlhkosti). Polymorfný obsah torsemidu vnútri tablety sa monitoroval pomocou röntgenovej práškovej difrakčnej (XRPD) techniky. Reprezentatívne röntgenové práškové difrakčné profily sa uvádzajú na obrázkoch. Obr. 1 je profil röntgenovej práškovej difrakcie vysoko čistej tablety torsemidu (šarža č. K-26683). Obr. 2 je profil röntgenovej práškovej difrakcie objemu vysoko čistej modifikácie II torsemidu (API 851700100). Obr. 3 predstavuje profil röntgenovej práškovej difrakcie tablety s placebom, ktorá odpovedá tablete obsahujúcej 100 mg vysoko čistej modifikácie II torsemidu, a preto neobsahuje žiadny torsemid. Meranie XRPD 100 mg tablety z šarže č. K-26683 bezprostredne po jej výrobe, $t=0$, ukazuje XRPD maxima typické pre vysoko čistú modifikáciu II torsemidu. Meranie XRPD tablety K-26683 po troch mesiacoch skladovania pri 40 °C a 75 % relatívnej vlhkosti ukazuje XRPD maxima typické pre vysoko čistú modifikáciu II torsemidu a nevykazujú XRPD maximum pri 5,7 dve-théta, ktoré by indikovalo prítomnosť modifikácie I torsemidu. Podobne meranie XRPD 100 mg tablety šarže K-26058 bezprostredne po jej výrobe, $t=0$, ukazuje XRPD maxima typické pre vysoko čistú modifikáciu II torsemidu. Meranie XRPD tablety K-26058 po troch mesiacoch skladovania pri 40 °C a 75 % relatívnej vlhkosti ukazuje XRPD maxima typické pre vysoko čistú modifikáciu II torsemidu a nevykazujú XRPD maximum pri 5,7 dve-théta, ktoré by indikovalo prítomnosť modifikácie I torsemidu. Difrakčné maxima pri 20,4 a široké maximum pri asi 22,5 stupňoch dve-théta sú charakteristické pre plnivo.

Tablety s nižším obsahom dávky, napríklad tablety obsahujúce 10 mg vysoko čistej modifikácie II torsemidu, sa skladovali počas 2 mesiacov pri 40 °C a 75 % relatívnej

vlhkosti a monitorovali sa NMR v pevnej fázy. Výsledné údaje z NMR v pevnej fázy naznačujú, že vysoko čistá modifikácie II torsemidu v tabletách s nižšou dávkou sa podstatne neprestavia.

Príklad 2

Postup výroby

Vysoko čistá modifikácie II torsemidu sa zmiešala v mixéri s veľkými otáčkami s bezvodou laktózou NF, krospovidónom NF, povidónom USP a mikrokryštalickou celulózą NF. K práškovej zmesi sa pridal 95 % alkohol USP. Vlhká granulovaná zmes sa sušila na fluidnom lôžku pri 50 °C až strata pri sušení (LOT) bola 0,5 - 2,0 %. Vzniklý suchý granulát vysoko čistej modifikácie II torsemidu sa potom preosial cez 0,8 mm sito a pridal sa stearát horečnatý do rozomletého granulátu. Konečná zmes vysoko čistej modifikácie II torsemidu, pomocných látok a stearátu horečnatého sa lisovala do oválnych tabliet na rotačnom stroji pre výrobu tabliet.

Príklad 2A. Tablety torsemidu s vysokou čistotou (2,5 mg)	
Zloženie (šarža č. K-26056)	Gramov na 15.000 tabliet
Vysoko čistá modifikácia II torsemidu	37,5
Bezvodá laktóza NF	697,5
Krospovidón NF	150,0
Povidón USP (PVP K-30)	37,5
Mikrokryštalická celulóza NF (Avicel PH 112)	52,5
Alkohol USP	500,0
Stearát horečnatý NF	12,8

Príklad 2B. Tablety torsemidu s vysokou čistotou (5 mg)	
Zloženie (šarža č. K-26057)	Gramov na 15.000 tabletiet
Vysoko čistá modifikácie II torsemidu	75
Bezvodá laktóza NF	697,5
Krospovidón NF	150,0
Povidón USP (PVP K-30)	37,5
Mikrokryštalická celulóza NF (Avicel PH 112)	52,5
Alkohol USP	510,0
Stearát horečnatý NF	14,8

Príklad 2A. Tablety torsemidu s vysokou čistotou (100 mg)	
Zloženie (šarža č. K-26058)	Gramov na 3750 tabletiet
Vysoko čistá modifikácie II torsemidu	375
Bezvodá laktóza NF	547,0
Krospovidón NF	150,0
Povidón USP (PVP K-30)	37,5
Mikrokryštalická celulóza NF (Avicel PH 112)	375,0
Alkohol USP	616,0
Stearát horečnatý NF	15,0

Príklad 3

Výsledky rozpúšťania

Pre meranie rozpustnosti sa použil spôsob U.S.P. Paddle Method, pri 90 otáčkach za minútu s 0,1M KH_2PO_4 , pH 4,5 pri 37 °C. Pre rozpúšťací test sa skúšalo 6 tabletiet v 900 mL fosfátového pufra, pH 4,5, podľa spôsobu U.S.P. Paddle Method. Príklady 3A, 3B a 3C ukazujú rýchlosti rozpúšťania troch šarží

tabliet bezprostredne po výrobe a po 6 týždňoch skladovania pri 40 °C a 75 % relatívnej vlhkosti (RH). Rýchlosti rozpúšťania vysoko čistej modifikácie II torsemidu šarží č. K-26056, K-26057 a K-26058 boli v oboch podmienkach identické. Nedochádzalo k podstatnej zmene rýchlosti rozpúšťania v žiadnom z prítomných farmaceutických prípravkov obsahujúcich modifikáciu II torsemidu po 6 týždňoch skladovania za vyššie uvedeníých podmienok.

Príklad 3A. Rozpúšťania 2,5 mg tabliet vysoko čistej modifikácie II torsemidu		
Čas (minúty)	Rozpustený torsemid (%)	
	K-26056 (2,5 mg) priamo po výrobe	K-26056 (2,5 mg) po 6 týždňoch pri 40°C/75% RH
15	97	98
30	97	97
45	97	97
60	97	97

Príklad 3B. Rozpúšťania 5 mg tabliet vysoko čistej modifikácie II torsemidu		
Čas (minúty)	Rozpustený torsemid (%)	
	K-26057 (5 mg) priamo po výrobe	K-26057 (5 mg) po 6 týždňoch pri 40°C/75% RH
15	98	95
30	98	96
45	97	95
60	99	95

Príklad 3C. Rozpúšťania 100 mg tabliet vysoko čistej modifikácie II torsemidu		
Čas (minúty)	Rozpustený torsemid (%)	
	K-26058 (100 mg) priamo po výrobe	K-26058 (100 mg) po 6 týždňoch pri 40°C/75% RH
15	87	81
30	92	84
45	93	89
60	93	89

Príklad 4

Výsledky rozpúšťania

Pre meranie rozpustnosti sa použil spôsob U.S.P. Paddle Method, pri 50 otáčkach za minútu s prečistenou vodou pri 37 °C. Pre rozpúšťací test sa skúšalo 6 tabliet v 900 mL prečistenej vody podľa spôsobu U.S.P. Paddle Method. Príklad 4B ukazuje rýchlosti rozpúšťania reprezentatívnej tablety šarže bezprostredne po výrobe a po 3 mesiacoch skladovania pri 40 °C a 75 % relatívnej vlhkosti (RH). Rýchlosti rozpúšťania tabliet šarže č. K-26683 vysoko čistej modifikácie II torsemidu boli rovnaké v oboch podmienkach. Nedochádzalo k podstatnej zmene rýchlosti rozpúšťania v žiadnom z prítomných farmaceutických prípravkov obsahujúcich modifikáciu II torsemidu po 3 mesiacoch skladovania za vyššie uvedeníých podmienok.

Príklad 4A. Tablety torsemidu s vysokou čistotou (100 mg)	
Zloženie (šarža č. K-26683)	Gramov na 3750 tabliet
Vysoko čistá modifikácie II torsemidu	375
Bezvodá laktóza NF	382,5
Krospovidón NF	180,0
Povidón USP (PVP K-30)	22,5
Mikrokryštalická celulóza NF (Avicel PH 112)	525,0
Alkohol USP	620,0
Stearát horečnatý NF	15,0

Príklad 4B. Rozpúšťania 100 mg tabliet vysoko čistej modifikácie II torsemidu		
Čas (minúty)	Rozpustený torsemid (%)	
	K-26683 (100 mg) priamo po výrobe	K-26683 (100 mg) po 3 mesiacoch pri 40°C/75% RH
15	88	88
30	97	92
45	98	97
60	99	98

Aj keď sa tu opísali určité v súčasnosti uprednostnené uskutočnenia vynálezu, odborníkom v technike, ktorých sa vynález týka, bude zrejmé, že sa môžu urobiť rozličné modifikácie opísaných uskutočnení vynálezu bez toho, aby sa odchyľili od ducha a rámca vynálezu. V súlade s tým je úmyslom, aby vynález bol obmedzený len v rozsahu požadovanom pripojenými patentovými nárokmi a použiteľnými pravidlami zákona.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Stabilný farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo vysoko čistej modifikácie II torsemidu a farmaceuticky prijateľný nosič, pričom vysoko čistá modifikácia II torsemidu sa v podstate neprešmykuje na modifikáciu I torsemidu.
2. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ďalej obsahuje bezvodú laktózu, krospovidón, povidón, celulózu a stearát horečnatý.
3. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že má formu tablety.
4. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje vysoko čistú modifikáciu II torsemidu v množstve asi 2,5 mg až asi 200 mg na jednu tabletu.
5. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje vysoko čistú modifikáciu II torsemidu v množstve asi 100 mg na jednu tabletu.
6. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje vysoko čistú modifikáciu II torsemidu v množstve asi 5 mg na jednu tabletu.

7. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje vysoko čistú modifikáciu II torsemidu v množstve asi 2,5 mg na jednu tabletu.

8. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že vysoko čistá modifikácia II torsemidu v podstate neprešmykuje po dobu aspoň 3 mesiacov na modifikáciu I torsemidu.

9. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa vysoko čistá modifikácia II torsemidu v podstate neprešmykuje po dobu aspoň 3 mesiacov pri skladovaní pri teplote 40 °C a relatívnej vlhkosti 70 % na odlišnú polymorfnú formu torsemidu.

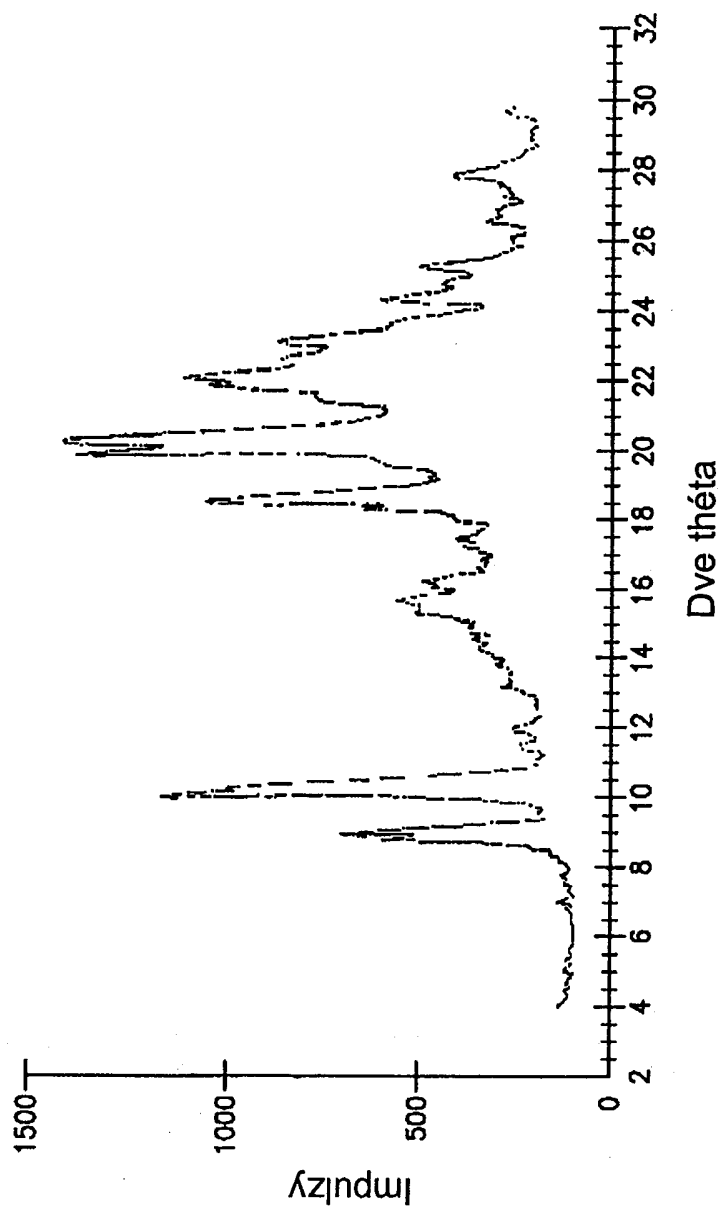
10. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že modifikácia II torsemidu má takú distribúciu veľkosti častíc, že 100 % častíc je menších ako 200 µm.

11. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že modifikácia II torsemidu má takú distribúciu veľkosti častíc, že 100 % častíc je menších ako 100 µm.

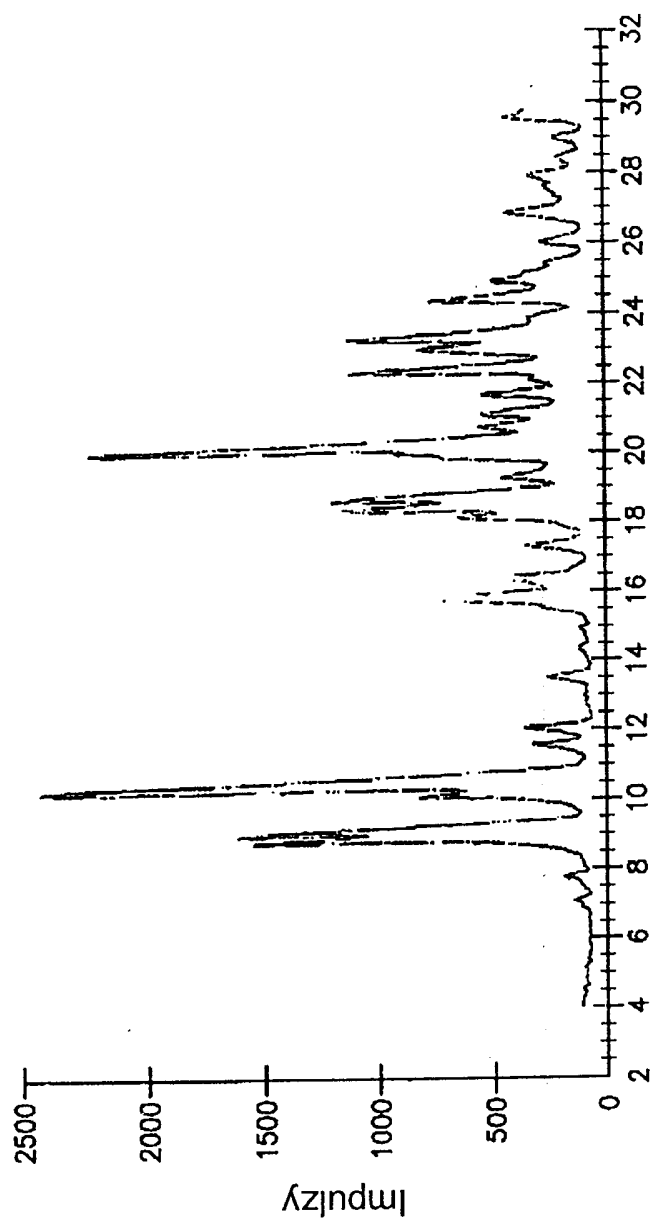
12. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že modifikácia II torsemidu má takú distribúciu veľkosti častíc, že 100 % častíc je menších ako 50 µm.

13. Stabilný farmaceutický prípravok v y z n a č u j ú c i s a t ý m, obsahuje terapeuticky účinné množstvo

19. Stabilný farmaceutický prípravok podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že čistota modifikácie II torsemidu je aspoň asi 99,7 % hmotnostných.

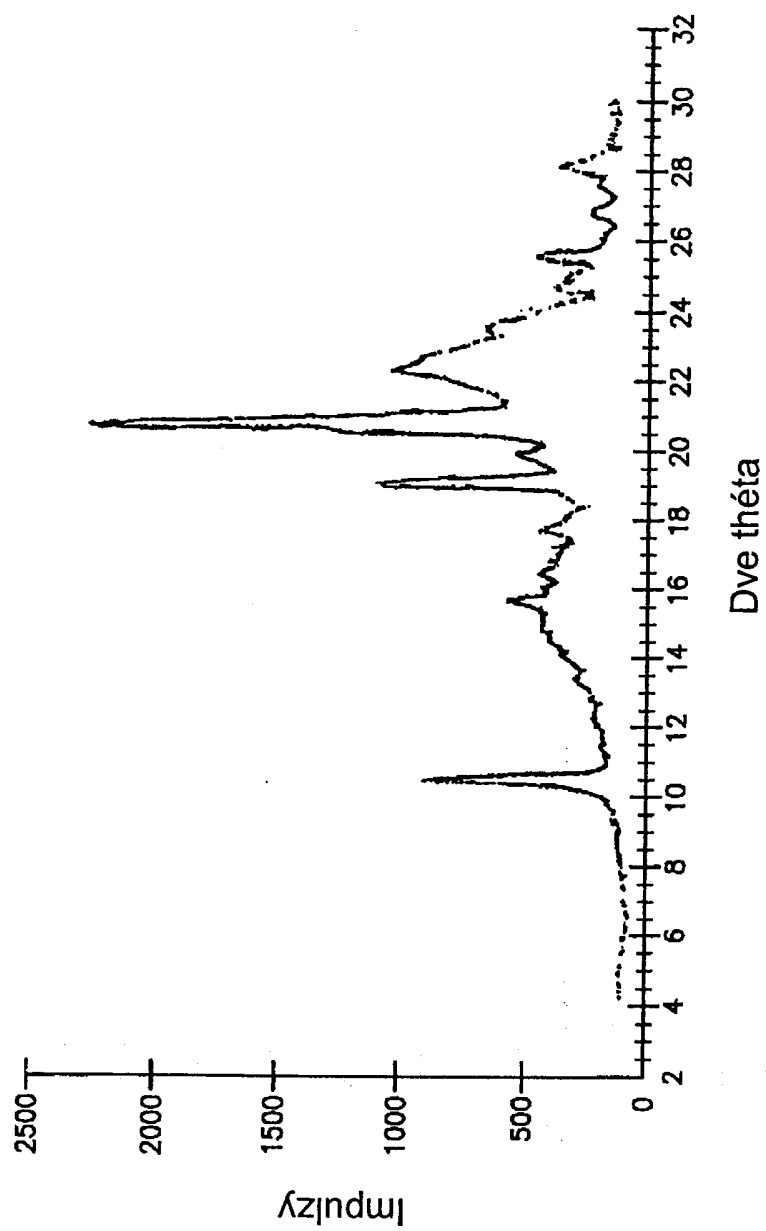


Obr. 1



Dve theta

Obr. 2



Obr. 3