

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2004-292

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 61 K 9/14
C 07 F 9/58

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.02.2004**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.10.2005**
(Věstník č. 10/2005)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Richter Jindřich Ing., Pardubice, CZ

Jirman Josef Ing. CSc., Praha, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Amorfní forma risedronátu monosodného

(57) Anotace:

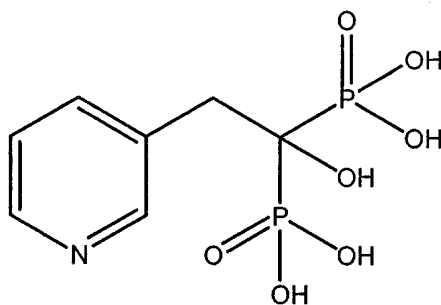
Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfní formě, způsob její přípravy a léčivá forma.

CZ 2004 - 292 A3

AMORFNÍ FORMA RISEDRO NáTU MONOSODNÉHO

Oblast techniky

Vynález se týká nové amorf ní formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové (vzorec I)



I

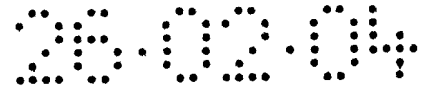
a způsobu její výroby.

Dosavadní stav techniky

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (RISEDRO NáT) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (ALENDRO NáT) jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethylidénové s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolyze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena 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). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich různých



hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl.

3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v přihlášce WO 0156983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním isopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupné chlazení vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemipentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvních krystalů, kterou je nejvýhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

Léková forma obsahující monohydrát, popsaná v přihlášce WO 0156983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

V patentu CZ 293349 jsou popsány vyšší hydráty monosodné di- a tri-sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny. Ukázalo se, že tyto soli nepřibírají další vodu z ovzduší, a lze předpokládat, že kompozice s nimi bude stabilnější než s dříve popsanou směsí mono- a pentahemihydrátu monosodné soli. Mimo jiné je tu popsána forma monosodné soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternativních řešení k dříve popsanému hemipentahydrátu. Je stabilní zejména ve vlhkém prostředí. Tento hydrát byl připraven z roztoku monosodné soli ve vodě, který se při teplotě 80 °C vlije do isopropanolu zchlazeného na -7 až -10 °C.

Jiné řešení je popsáno v patentové přihlášce WO 03/086355. Struktura dříve známého hemipentahydrátu zde byla označena jako polymorf A. Nová krystalická forma B, uvedená v této přihlášce, je monohydrát, na rozdíl od dříve známého monohydrátu je stabilní za normálních podmínek. Ve vynálezu se dále definují další krystalické formy C až H.



Postupy přípravy jednotlivých forem spočívají buď ve varu suspenze kyseliny risedronové v roztoku hydroxidu sodného ve směsi voda - organické rozpouštědlo, nebo v zahřívání monosodné soli na teplotu 100 až 200 °C, nebo v dlouhodobém vystavení soli vlhké atmosféře.

Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické.

V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfni forma je lépe biologicky dostupná. Protože je u solí bisfosfonových kyselin obecně velmi nízká biologická dostupnost - organismus obvykle zužitkuje okolo 1 % celkové hmoty užitých účinných látek - je žádoucí najít takové formy, u kterých by byl tento zužitkovaný podíl vyšší.

Předkládaný vynález se proto zabývá novou amorfni formou monosodné soli kyseliny risedronové. (též risedronátu sodného).

Podstata vynálezu

V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká – amorfni monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení amorfni risedronát

Předmětem vynálezu je nová amorfni forma risedronátu. Ukázalo se, že tato forma je stabilní při běžných podmínkách a je vhodná pro přípravu léčivé formy. Amorfni forma risedronátu může obsahovat 0 až 7 % vody. Ve výhodném provedení obsahuje 4 až 7 %, kdy je látka stabilnější i ve vlhkém prostředí.

Amorfni forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, kde nejsou pozorovatelné žádné charakteristiky krystalické fáze ve formě ostrých maxim. U ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spekter a Ramanových spekter jsou pozorovatelné rozšířené linie, způsobené neexistencí preferenční orientace molekul v amorfni formě. Zejména je látka podle vynálezu charakterizována pásy 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanově spektru a rozšířenými pásy 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.

Amorfni formu lze připravit zahříváním krystalického pentahydrátu risedronátu na teplotu vyšší než 60 °C po dobu několika hodin, zejména na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100 až 140 °C, zvláště výhodné pak při 130 °C.



Obsah vody v amorfní formě risedronátu sodného se stanovuje metodou TGA a závisí na délce a teplotě sušení a nemá vliv na změnu charakteristických spekter látky.

Dalším aspektem vynálezu je léková forma s obsahem amorfního risedronátu.

Preferovaná léková forma k využití amorfního risedronátu je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablety použita vhodná ředidla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředidla vykonává směs látek manitol a mikrokrytalická celulóza. Tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

Léková forma může obsahovat 5 až 35 mg účinné látky, vztaženo na čistou kyselinu risedronovou, Výhodná forma je 5 mg pro podávání jedenkrát denně a 35 mg forma pro podávání jedenkrát týdně.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje Ramanovo spektrum amorfního risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 2 představuje ^{13}C CP MAS NMR spektrum amorfního risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 3 představuje ^{31}P CP MAS NMR spektrum amorfního risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 4 představuje RTG difraktogram amorfního risedronátu podle vynálezu.

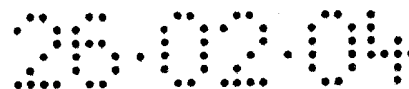
Obrázek 5 znázorňuje výsledek termogravimetrické analýzy amorfního risedronátu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Postup přípravy amorfní formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 130 °C po dobu 5 hodin. Bylo získáno 8,46 g amorfní formy risedronátu sodného, který byl

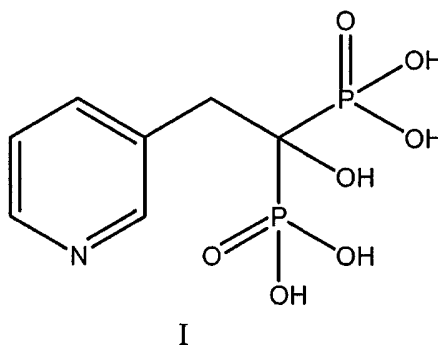


charakterizován RTG práškovou diffrakcí (obrázek 4), ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry (obrázek 2 a 3) a Ramanovými spektry (obrázek 1) a TGA (termogravimetrickou analýzou) (obrázek 5), podle níž připravený amorfni risedronát obsahoval 4,7 % vody.

PATENTOVÉ NÁROKY

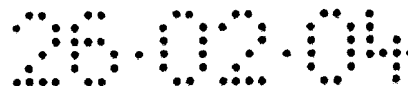
2004-292

1. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfnní formě.
2. Látka v amorfnní formě podle nároku 1, charakterizovaná RTG difrakcí bez ostrých píkú.
3. Látka v amorfnní formě podle nároku 1, charakterizovaná pásy 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanově spektru a rozšířenými pásy 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.
4. Látka v amorfnní formě podle nároku 1, 2 nebo 3, charakterizovaná obsahem vody v množství 0 až 7 % hmotnostních, která nemá vliv na amorfnní charakter látky.
5. Látka v amorfnní formě podle nároku 4, mající obsah vody 4 až 7 % hmotnostních.
6. Způsob přípravy látky v amorfnní formě podle kteréhokoli z nárokú 1 až 5, vyznačující se tím, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová vzorce I



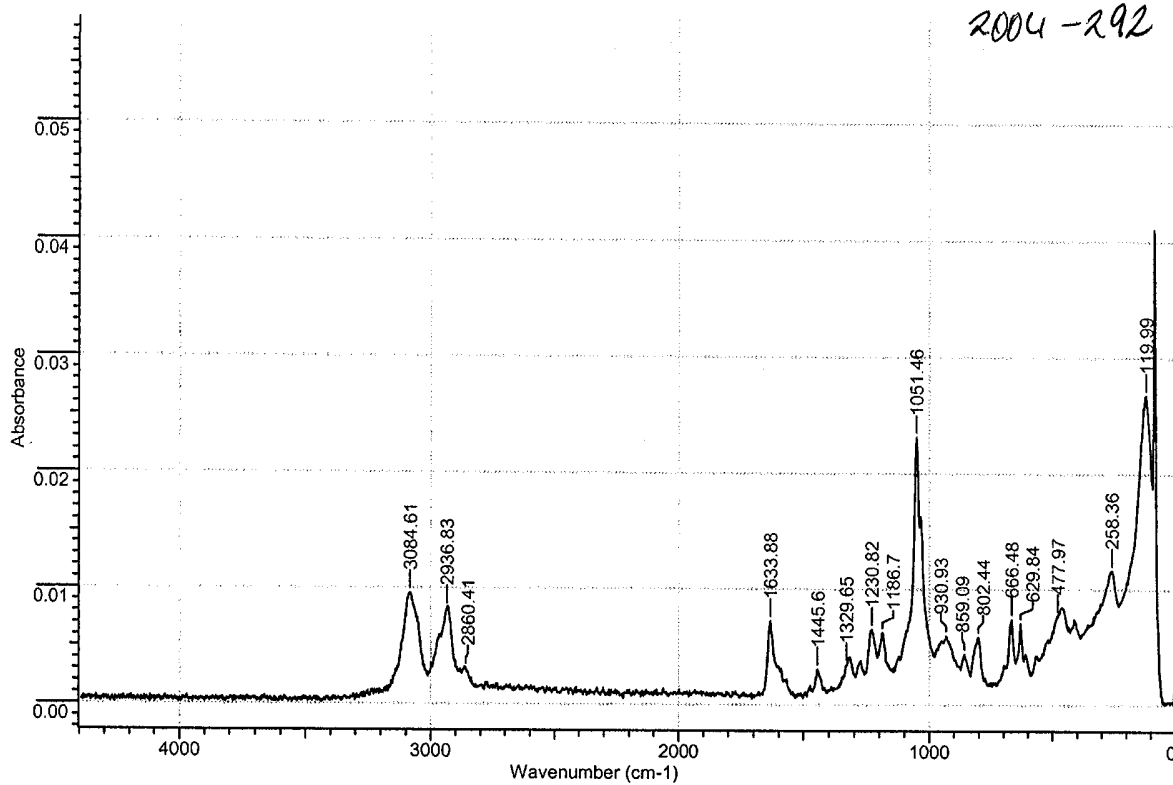
v krystalické formě zahřívá na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin.

7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se použije krystalická látka vzorce I ve formě pentahydrátu.
8. Způsob podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že se krystalická forma látky vzorce I zahřívá na teplotu 120 až 140 °C.

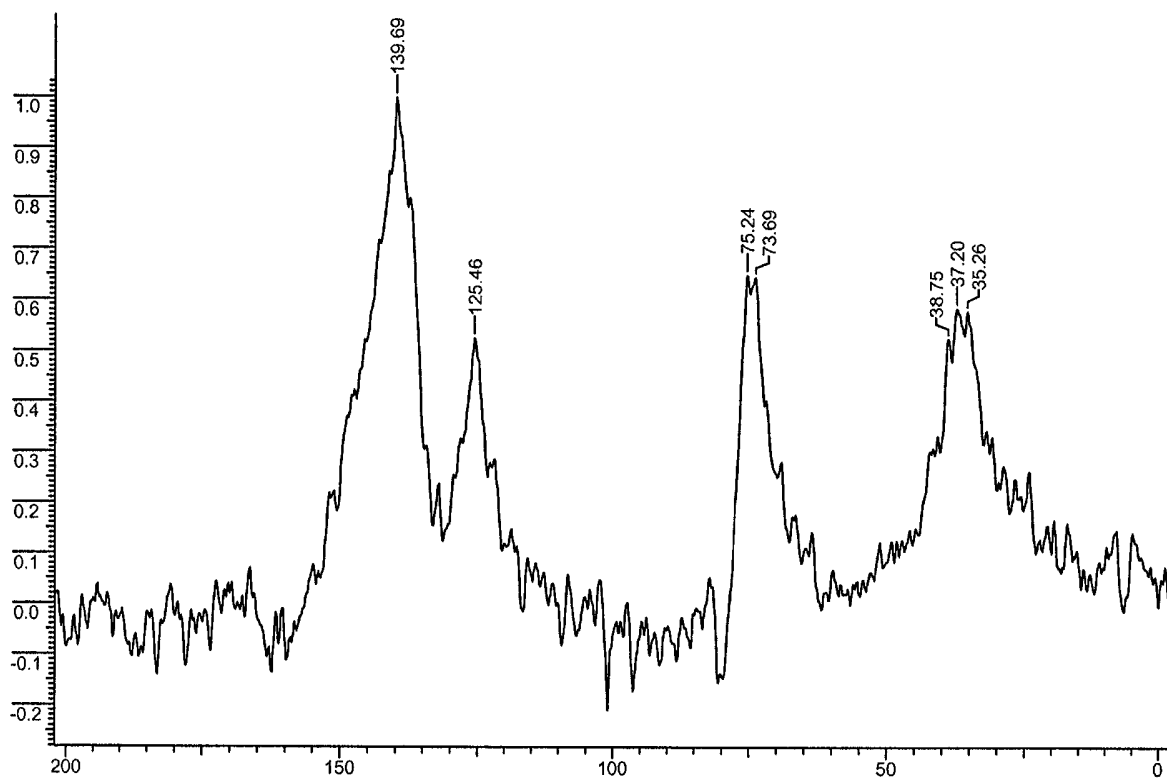


9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se pentahydrát látky vzorce I zahřívá na 130 °C pod dobu 4 až 8 hodin.
10. Léková forma, vyznačující se tím, že obsahuje látku v amorfnní formě podle nároku 1 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.
11. Léková forma podle nároku 10, vyznačující se tím, že se jedná o tabletu obsahující kombinaci látek manitol a mikrokrystalická celulóza.
12. Léková forma podle nároku 10 nebo 11, vyznačující se tím, že obsahuje 5 nebo 35 mg účinné látky.

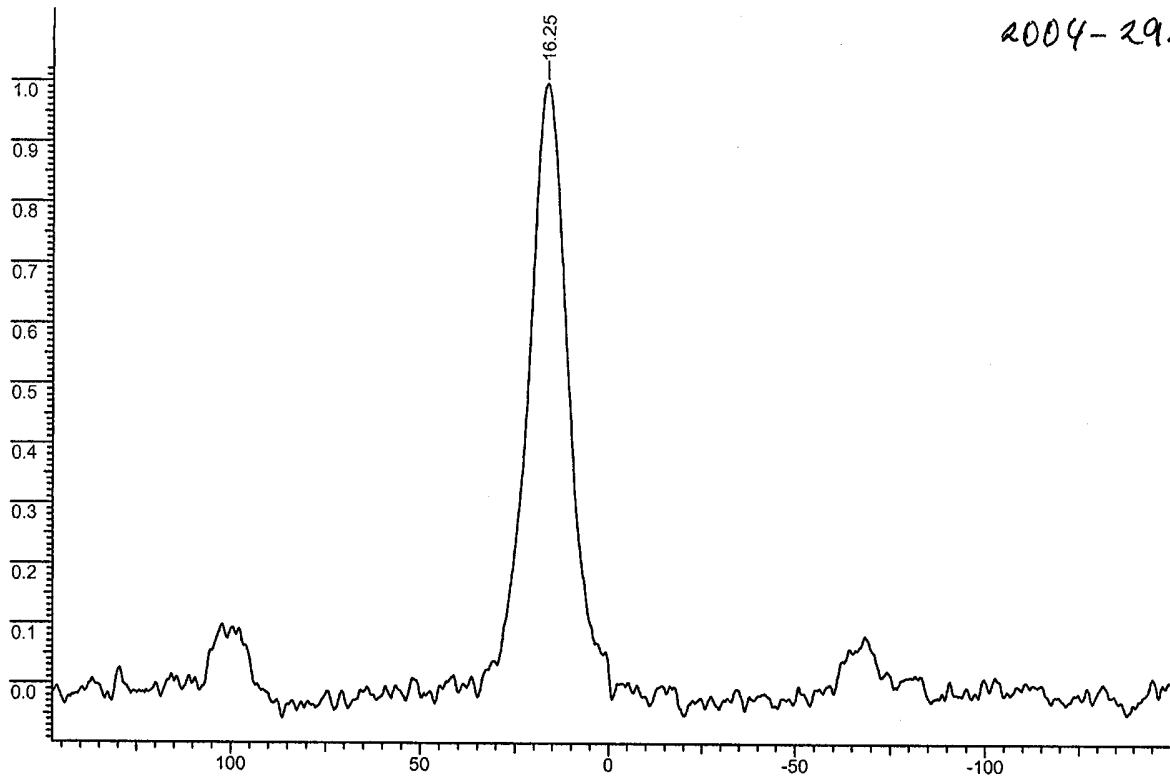
2004-292



Obr. 1 Ramanovo spektrum amorfni formy risedronátu sodného

Obr. 2 ¹³C CP MAS NMR vzorku amorfni formy risedronátu sodného

2004-292

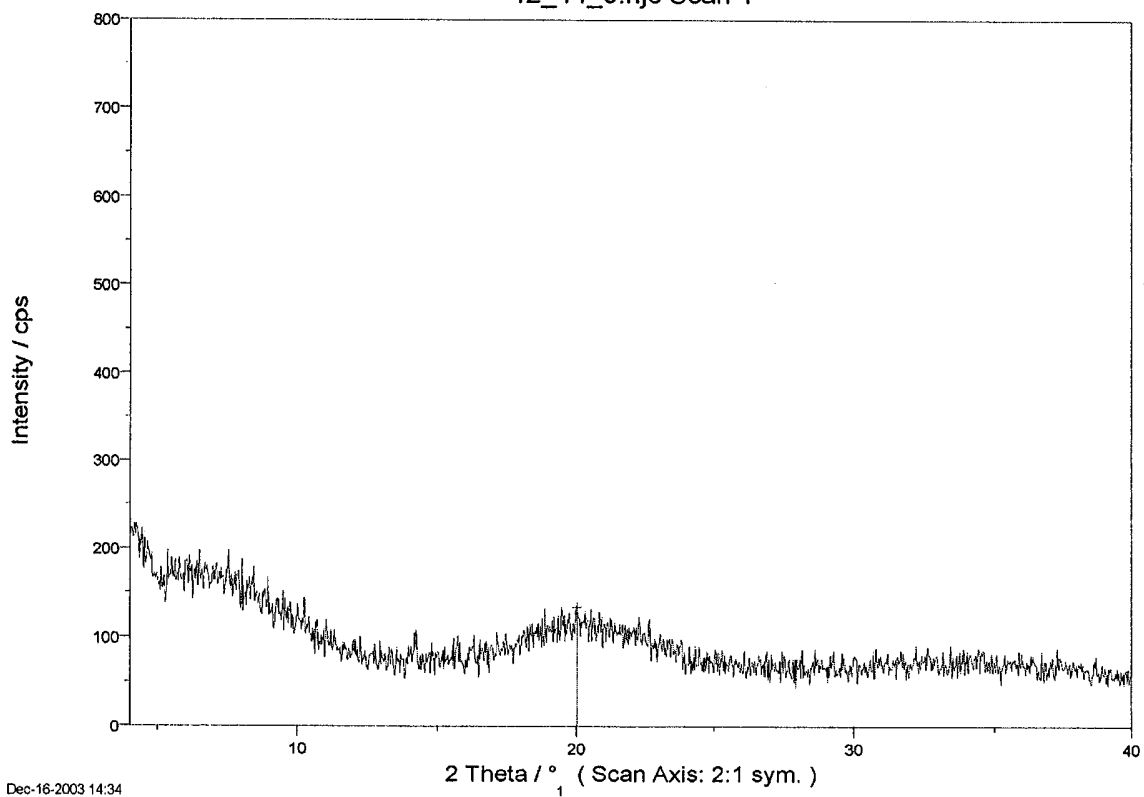


Obr. 3 ^{31}P CP MAS NMR vzorku amorfni formy risedronátu sodného

Seifert Analyze

42_44_3.njc Scan 1

Seifert Analyze

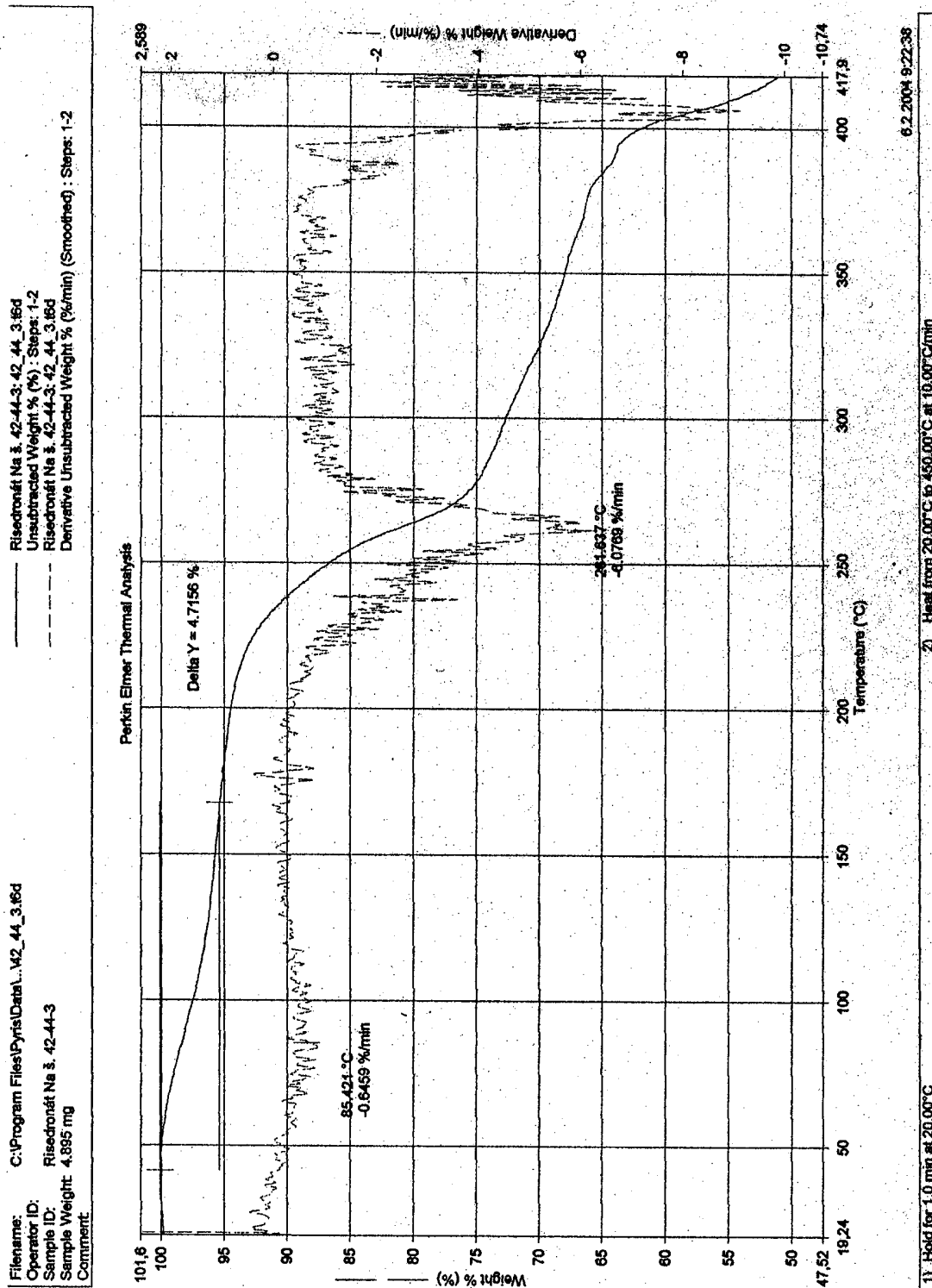


Dec-16-2003 14:34

Obr. 4 X-Ray vzorku amorfni formy risedronátu sodného



2004-292



Obr. 5

TGA analýza vzorku amorfnej formy risedronátu sodného