

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-798**
(22) Přihlášeno: **08.07.2004**
(40) Zveřejněno: **15.02.2006**
(**Věstník č. 2/2006**)
(47) Uděleno: **18.07.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **29.08.2007**
(**Věstník č. 35/2007**)

(11) Číslo dokumentu:

298 328

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
C07F 9/58 (2006.01)

- (73) Majitel patentu:
Zentiva, a. s., Praha, CZ
- (72) Původce:
Richter Jindřich Ing., Pardubice, CZ
Jirman Josef Ing. CSc., Praha, CZ
Petříčková Hana Ing., Praha, CZ
- (74) Zástupce:
Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

- (54) Název vynálezu:
**Semikrystalická forma risedronátu
monosodného, způsob jeho přípravy a léčivá
forma ho obsahující**

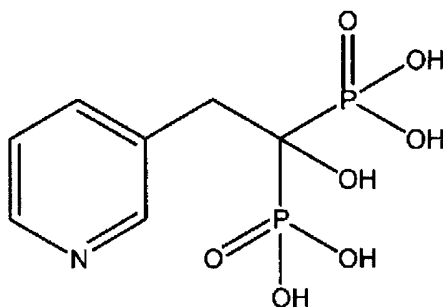
- (57) Anotace:
Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě a její léčivá forma. Způsob její přípravy spočívá v tom, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová v krystalické formě zahřívá na teplotu 50 až 120 °C, tlaku 10 až 100 kPa, po dobu 1 až 48 hodin.

CZ 298328 B6

Semikrystalická forma risedronátu monosodného, způsob jeho přípravy a léková forma ho obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká nové semikrystalické formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové vzorce (I)



(I)

10 a způsobu její výroby, jakož i lékové formy ji obsahující.

Dosavadní stav techniky

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

20 Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolýze 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.

25 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.

30 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 01/56983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

40 Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním izopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupné chlazení vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemi-

pentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvních krystalů, kterou je nejvýhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

5 Léková forma obsahující monohydrát, popsaná v přihlášce WO 01/56983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

10 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 izopropanolu zchlazeného na -7 až -10 °C.

15 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.

20 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.

25 Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické. V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfní 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.

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

Podstata vynálezu

35 V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká – semikrystalickou monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení semikrystalický risedronát.

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

45 Semikrystalickou formou lze charakterizovat jako prakticky amorfni látku tedy takovou, u které není identifikována žádná krystalická mřížka. U semikrystalické formy však mohou být metodami strukturní analýzy identifikovány větší či menší náznaky uspořádání. Vzhledem k tomu, že obvyklými metodami lze stanovit příměs krystalické fáze v koncentraci 2 až 5%, je zřejmé že semikrystalická forma obsahuje, pokud vůbec, jen velmi malé množství krystalické fáze. Intenzita ojedinelých píků naměřených metodou RTG difrakce by však odpovídala podstatně většímu podílu. Semikrystalickou formu tedy nelze charakterizovat jinak než amorf s náznakem uspořádání v určitém směru, tedy nikoli v trojrozměrné krystalické mřížce.

55 Tato forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, kde lze pozorovat dva ostré charakteristické píky u úhlů 5,85 a 6,99° 2θ, navíc je tato forma charakteristická velmi širokým pásem u 17,6° 2θ a platem (bez píků) mezi 23 – 35° 2θ. U ¹³C a ³¹P CP MAS NMR spekter a IČ spekter

jsou pozorovatelné rozšířené linie, způsobené neexistencí preferenční orientace molekul v semikrystalické formě. Zejména je látka podle vynálezu charakterizována rozšířenými pásy 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 a 809 cm^{-1} v IČ spektru a rozšířenými pásy 137,9, 124,5, 73,6, 36,8 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.

5

Semikrystalickou formu lze připravit zahříváním krystalického pentahydrátu risedronátu na teplotu 50 až 120 °C za tlaku 10 až 100 kPa po dobu 5 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100 °C, zvláště výhodné pak při 110 °C.

- 10 Obsah vody v semikrystalické 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 léčivá forma s obsahem semikrystalického risedronátu.

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

- 20 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.

- 25 Léčivá 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

- 30 Obrázek 1 představuje IČ spektrum semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

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

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

Obrázek 4 představuje RTG difraktogram semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

40

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

45

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

- 50 10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 110 °C po dobu 20 hodin. Bylo získáno 8,2 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí (obrázek 4), ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry (obrázek 2 a 3) a IČ spektry (obrázek 1). Takto připravený semikrystalický risedronát obsahoval 1,7 % vody.

Příklad 2

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

- 5 10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 50 °C po dobu 5 hodin, poté byla teplota zvýšena na 100 °C a sušeno bylo 10 hodin. Bylo získáno 8,5 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry a IR spektry. Takto připravený semikrystalický risedronát sodný obsahoval 1,5 % vody.

10

Příklad 3

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

15

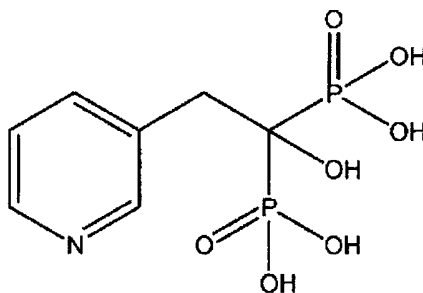
- 10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno za tlaku 10 až 30 kPa při 100 °C po dobu 10 hodin. Bylo získáno 8,1 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry a IR spektry. Takto připravený semikrystalický risedronát sodný obsahoval 0,8 % vody.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě, mající RTG difraktogram, pořízený v záření $\text{CuK}\alpha$ vlnové délky 1,541874 Å, charakterizovaný dvěma ostrými píky při úhlech 2θ 5,85 a 6,99° a širokým pásem u 2θ 7,6° a platem (bez píků) mezi úhly 2θ 23 – 35°.
- 30 2. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1, charakterizovaná rozšířenými pásy 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 a 809 cm^{-1} v IČ spektru a rozšířenými pásy 137,9, 124,5, 73,6, 36,8 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.
- 35 3. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1 nebo 2, charakterizovaná obsahem vody v množství 0 až 7 % hmotnostních, která nemá vliv na semikrystalický charakter látky.
- 40 4. Látka v semikrystalické formě podle nároku 3, mající obsah vody 4 až 7 % hmotnostních.
5. Způsob přípravy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová vzorce (I)



(I)

v krystalické formě zahřívá na teplotu 50 až 120 °C za tlaku 10 až 100 kPa po dobu 5 až 48 hodin.

5 6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije krystalická látka vzorce I ve formě pentahydrátu.

7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se krystalická forma látky vzorce I zahřívá na teplotu 50 až 100 °C při postupně se zvyšující teplotě.

10 8. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se pentahydrát látky vzorce I zahřívá na 110 °C po dobu 18 až 48 hodin.

15 9. Způsob podle nároku 6 nebo 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se zahřívání provádí za sníženého tlaku, s výhodou při tlaku 10 až 30 kPa.

10. Léková forma, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje látku v semikrystalické formě podle nároku 1 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.

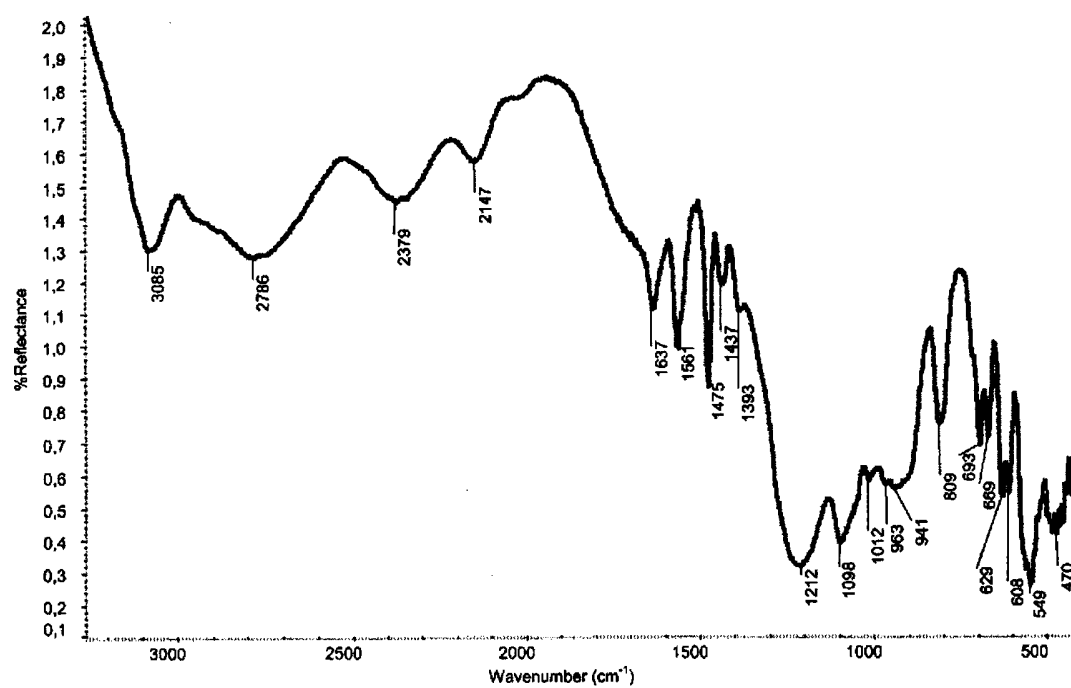
20 11. Léková forma podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jedná o tabletu zahrnující navíc kombinaci látek manitol a mikrokrytalická celulóza.

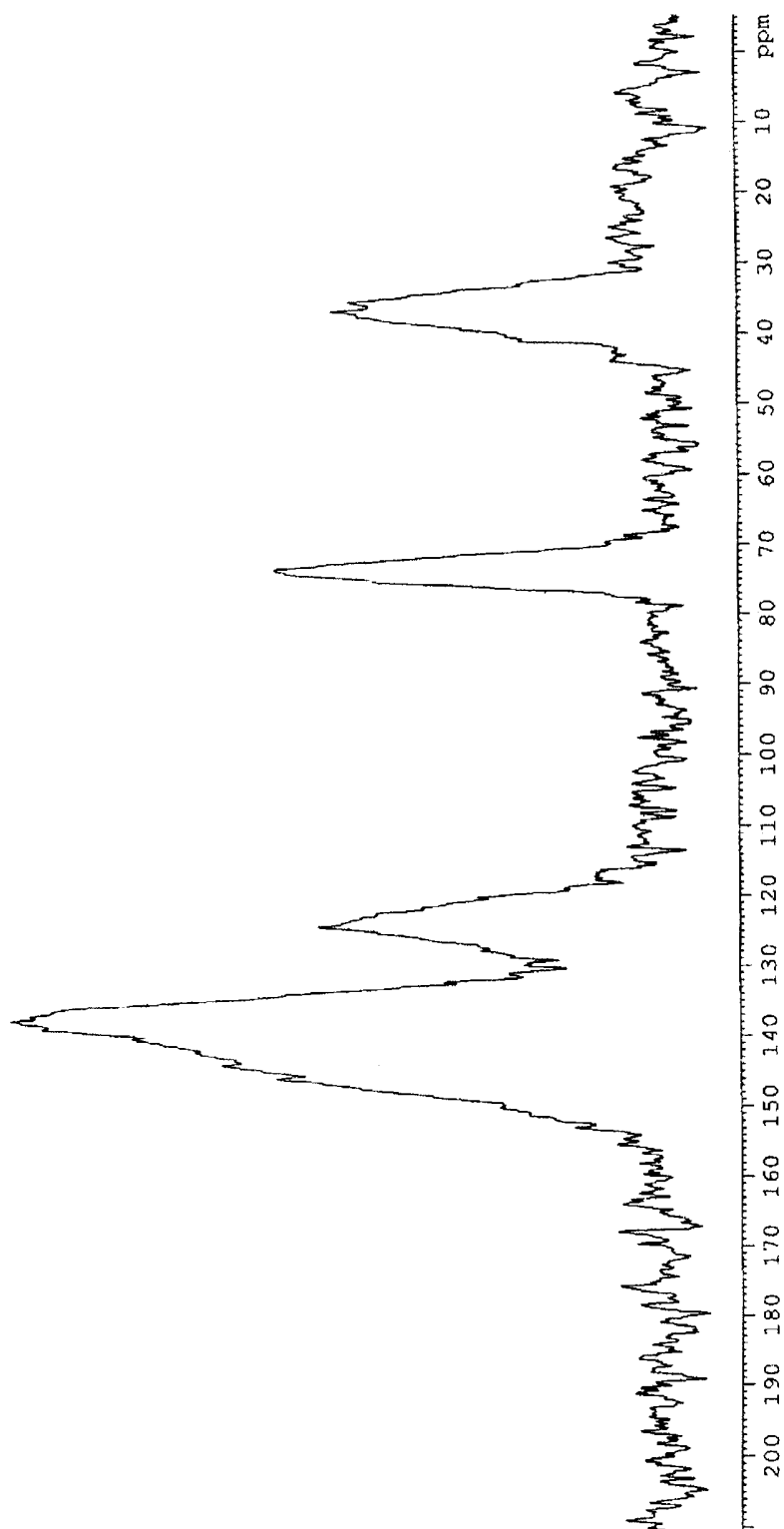
12. Léková forma podle nároku 10 nebo 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 5 nebo 35 mg účinné látky.

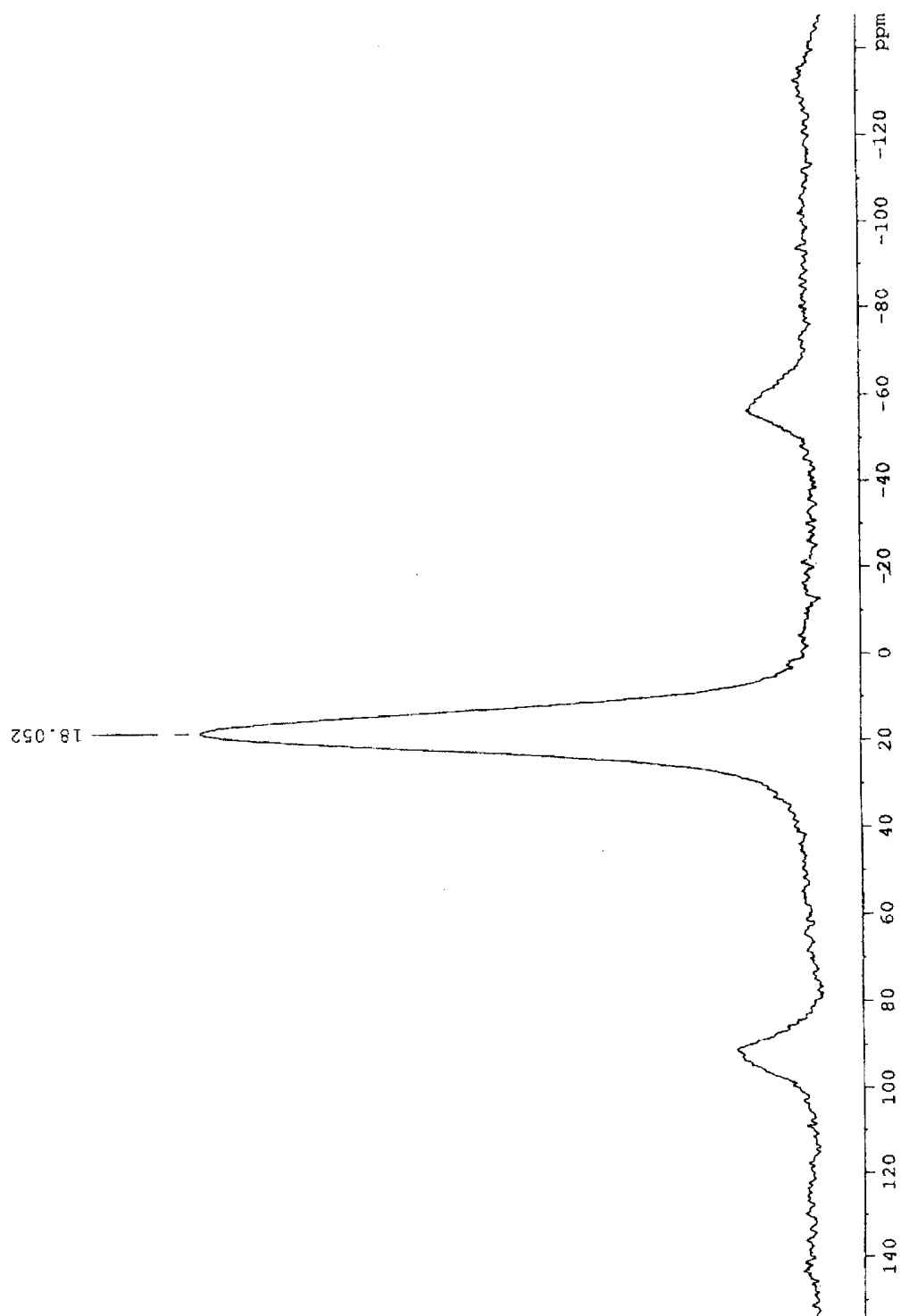
25

4 výkresy

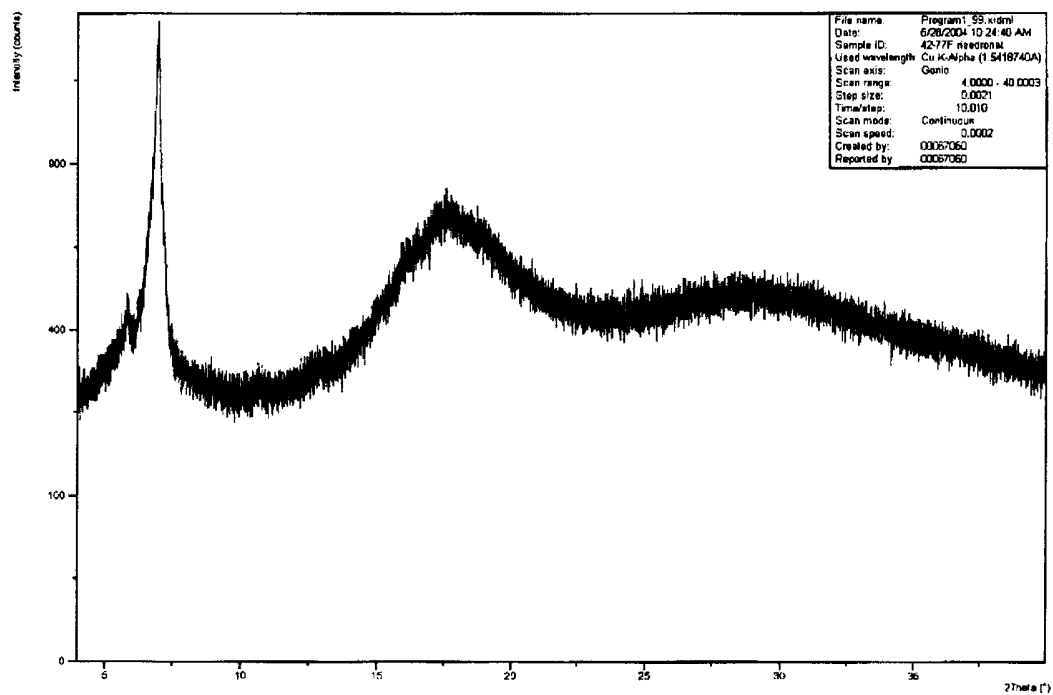
Obr. 1 IČ spektrum semikrystalické formy risedronátu sodného



Obr. 2 ^{13}C CP MAS NMR vzorku semikrystalické formy risedronátu sodného

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

Obr. 4 RTG difraktogram vzorku semikrystalické formy risedronátu sodného



Konec dokumentu
