

UŽITNÝ VZOR

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011 - 24172**
(22) Přihlášeno: **24.03.2005**
(30) Právo přednosti: **25.03.2004 US 556025**
27.12.2004 US 638388
(47) Zapsáno: **19.12.2011**

(11) Číslo dokumentu:

23088

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(73) Majitel:
Astellas Pharma Inc., Chuo-ku, Tokyo, JP

(72) Původce:
Sugihara Akio, Yaizu-shi, Shizuoka, JP
Yasuji Takehiko, Yaizu-shi, Shizuoka, JP
Masaki Katsuhiko, Yaizu-shi, Shizuoka, JP
Murayama Daisuke, Yaizu-shi, Shizuoka, JP

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing. Jana
Fuchsová, Vinohradská 37, Praha 2, 12000

(54) Název užitého vzoru:
Kompozice pevného farmaceutického přípravku solifenacinu nebo jeho soli

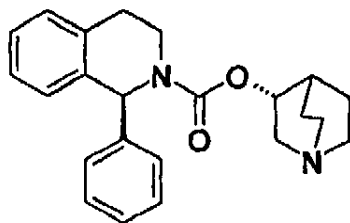
CZ 23088 U1

Kompozice pevného farmaceutického přípravku solifenacinu nebo jeho soliOblast techniky

Technické řešení se týká kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku, přičemž tato kompozice obsahuje krystalický solifenacin nebo jeho sůl s amorfním podílem v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu výsledného produktu, jakož i způsobu jeho výroby. Technické řešení se dále týká farmaceutické kompozice obsahující solifenacin nebo jeho sůl a inhibitor vzniku amorfní fáze.

Dosavadní stav techniky

Solifenacin je reprezentován následujícím vzorcem (I):



Vzorec (I)

a má chemický název (1R, 3'R)-3'-chinuklidinyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolin karboxylát.

Je známo, že řada derivátů chinuklidinu včetně solifenacinu nebo jeho soli má vynikající selektivní antagonistický účinek proti receptorům muscarinu M_3 a jsou použitelné jako profylaktické nebo terapeutické účinné látky proti nemocem močového traktu jako jsou nervová polakisurie, neurogenní měchýř, noční pomočování, nestabilní měchýř, stažení měchýře a chronická cysticida jakož i respiračním nemocem jako jsou chronické okluzivní nemoci plic, chronická bronchitida, astma a rinitida (viz patentový dokument 1).

Způsob výroby solifenacinu hydrochloridu je popsán v příkladu 8 v patentovém dokumentu 1, kde krystal vznikající krystalizací ve směsi rozpouštědel acetonitril a diethylether má bod tání 212 až 214 °C a má specifickou rotaci $[\alpha]_D^{25}$ 98,1 ($c = 1,00$, EtOH).

Patentový dokument 1 neobsahuje žádný popis či informaci týkající se významné degradace amorfního solifenacinu nebo jeho amorfni soli nebo solifenacinu sukcinátu jako aktivní farmaceutické složky v přípravku v průběhu času, když je solifenacin sukcinát připravován běžným farmaceutickým výrobním procesem.

Nepatentový dokument 1, zveřejněný japonským ministerstvem zdravotnictví, Labor and Welfare, červen 2003, zahrnuje popis specifikace lékových produktů, totiž koncept produktů degradace (nečistot) v nových lékových produktech, jak bylo pozorováno v testech stability. Podle tohoto dokumentu, prahový obsah produktů degradace, vyžadujících bezpečnostní kvalifikaci, v lékovém produktu je nižší než buď 1,0 % jako procento produktu degradace obsaženého v léčivé látce nebo 50 µg jako celková denní dávka produktu degradace, když je množství léčivé látky podávané denně menší než 10 mg. Když je množství léčivé látky podávané denně 10 mg nebo vyšší až 100 mg nebo menší, prahový obsah produktů degradace, vyžadujících bezpečnostní kvalifikaci, v lékovém produktu je nižší než buď 0,5 % jako procento produktu degradace obsaženého v léčivé látce nebo 200 µg jako celková denní dávka produktu degradace. Specifikace produktu degradace, který může být zjištěn bez nutnosti bezpečnostní kvalifikace produktu degradace, tedy je obecně 1,0 % nebo méně produktu degradace obsaženého v léčivé látce, když má přípravek například obsah 5 mg léčivé látky. Když má přípravek například obsah 10 mg léčivé látky, je procento produktu degradace obsaženého v léčivé látce 0,5 % nebo méně.

Přípravky se solifenacinem, v současné době připravované k uvedení na trh na základě výsledků klinických zkoušek, jsou 2,5 mg, 5 mg a 10 mg tablety. Aby tyto přípravky měly stabilitu popsanou v nepatentovém dokumentu 1, je třeba počítat s tím, že množství hlavního produktu degradace (zde dále označovaného zkratkou F1) solifenacin sukcinátu k celkovému množství solifenacin sukcinátu a produktům jeho degradace by mělo být nastaveno na 0,5 % nebo méně, a že by toto množství mělo být řízeno na 0,4 % nebo méně, což bere v úvahu odchylky šarže od šarže a chyby testů.

Patentový dokument 1: Popis EP 801 067

Nepatentový dokument 1: Sdělení č. 0624001 vydané japonským výborem pro farmacii (Japanese Committee of Pharmaceutical Affairs) "Revision of Guideline about Impurities in New Drug products containing Novel Active pharmaceutical ingredients".

Podstata technického řešení

Řešený problém

Původci technického řešení granulovali solifenacin sukcinát pomocí procesu granulace ve fluidním loži za podmínek běžných pro odborníky v oboru a vyrobili tablety pro vývoj solifenacin sukcinátu jako vynikajícího terapeutického činidla proti polakisurii a močové inkontinenci. Poté původci technického řešení prováděli předběžné testy stability výsledných tablet po dobu 6 měsíců v urychleném testu (při 40 °C a 75% RV (relativní vlhkosti) za podmínek utěsněné lahve) jako jednom z obvyklých testů stability. Původci technického řešení následně pozorovali pokles podílu solifenacin sukcinátu, takže množství vzniklého F1 k celkovému množství solifenacin sukcinátu a produktů jeho degradace překročilo 0,4 % (podrobnosti viz níže uvedená tabulka 2). Původcům technického řešení bylo zřejmé, že je obtížné získat přípravek s farmaceuticky dostatečnou stabilitou takovýmto obvyklým farmaceutickým výrobním procesem.

Je velmi žádoucí poskytnout pevný přípravek solifenacinu nebo jeho soli jako vynikající terapeutickou účinnou látku proti polakisurii a močové inkontinenci, jinými slovy, vyvinout pevný přípravek solifenacinu nebo jeho soli stabilní v čase, který může inhibovat množství vzniklého F1 vztažené k celkovému množství solifenacinu nebo jeho soli a produktů jeho degradace na 0,4 % nebo méně.

Prostředky pro řešení problému

Degradace léčivé látky v přípravku obecně zahrnuje například redoxní reakci, hydrolyzní reakci, racemizaci, fotodegradaci a polymerní degradaci. Bylo popsáno, že tyto reakce korelují s teplem, kyslíkem, světlem, vodou a probíhají v interakci s jinými sloučeninami. Jak je popsáno výše, je nutno brát v úvahu četné příčiny související s degradací léčiva, aby byly získány stabilní léčivé produkty. Za tohoto stavu technické úrovně, původci technického řešení provedli výzkumy stabilizace produktů se solifenacinem. Původci technického řešení neočekávaně vysvětlili, že amorfni solifenacin sukcinát vzniklý v průběhu výrobního procesu léčivého produktu byl hlavní příčinou degradace účinné farmaceutické látky během času.

Kromě toho, původci technického řešení zjistili, že amorfni podíl v léčivých produktech může být inhibován nastavením obsahu vlhkosti v léčivém produktu v průběhu výrobního procesu, když jsou léčivé produkty připravovány mokřím granulačním procesem za použití vodných roztoků obvyklých pojiv nebo procesem zahřívání a/nebo procesem zvlhčování výsledné kompozice po výrobním procesu. Původci technického řešení zjistili, že stabilní pevný přípravek solifenacinu nebo jeho soli, ve kterém může být inhibována jeho degradace v průběhu času, může být vyroben, když má podíl amorfniho solifenacinu v krystalickém a amorfni solifenacinu danou hodnotu nebo menší.

Dále, původci technického řešení zjistili, že přípravek solifenacinu, kde může být inhibována degradace solifenacinu v průběhu času, může být vyroben, když je použit polyethylenglykol (jiným názvem Macrogol; dále označovaný zkratkou PEG) jako pojivo bez ohledu na proces jeho

výroby, ačkoliv PEG sám je látka obecně používaná pro účely výroby léčiv v amorfním stavu. Bylo tedy dosaženo technického řešení, jiné než výše popsany stabilizační proces.

Jinými slovy, technické řešení se týká dále popsaného předmětu.

1. Kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku, přičemž kompozice obsahuje krystalický solifenacin nebo jeho sůl, přičemž amorfni podíl je v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu lékového produktu.
2. Kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku, jak je popsáno výše v bodu 1, přičemž amorfni podíl je 77 % nebo menší.
3. Kompozice pro použití v pevném přípravku, jak je popsána výše v bodu 1 nebo 2, která je vyrobena způsobem zahrnujícím krok mísení solifenacinu nebo jeho soli s pomocnými látkami bez použití rozpouštědla, načež následuje tvarování lisováním.
4. Kompozice pro použití v pevném přípravku, jak je popsána výše v bodu 1 nebo 2, která je vyrobena způsobem zahrnujícím krok přidání rozpouštědla k solifenacinu nebo jeho soli, přičemž množství solifenacinu nebo jeho soli, které má být rozpuštěno v 1 ml rozpouštědla, je menší než 0,1 mg.
5. Kompozice pro použití v pevném přípravku, jak je popsána výše v bodu 4, přičemž rozpouštědlo přidané k solifenacinu nebo jeho soli je aceton nebo hexan nebo jejich směs.
6. Kompozice pro použití v pevném přípravku, jak je popsána výše v bodu 1 nebo 2, která je vyrobena způsobem zahrnujícím krok přidání rozpouštědla pro přípravu solifenacinu nebo jeho soli v jeho amorfni stavu, přičemž množství solifenacinu nebo jeho soli, které má být rozpuštěno v 1 ml rozpouštědla, je 10 mg nebo více.
7. Kompozice pro použití v pevném přípravku, jak je popsána výše v bodu 6, přičemž rozpouštědlo pro přípravu solifenacinu nebo jeho soli v amorfni stavu je voda, methanol nebo ethanol nebo jejich směs.
8. Kompozice pro použití v pevném přípravku, jak je popsána výše v bodech 1 až 7, která je vyrobena způsobem zahrnujícím krok podpoření krystalizace amorfniho solifenacinu nebo jeho amorfni soli.
9. Směs solifenacinu nebo jeho soli, přičemž směs obsahuje amorfni a krystalický solifenacin nebo jeho amorfni a krystalickou sůl, a přičemž amorfni podíl solifenacinu nebo jeho soli je v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu lékového produktu.
10. Farmaceutická kompozice pro použití v pevném přípravku, přičemž kompozice obsahuje krystalický a amorfni solifenacin nebo jeho krystalickou a amorfni sůl spolu s inhibitem vzniku amorfni fáze.
11. Farmaceutická kompozice popsána výše v bodu 10, přičemž inhibitor vzniku amorfni fáze je látka obsahující ethylenoxidový řetězec.
12. Farmaceutická kompozice popsána výše v bodu 11, přičemž látka obsahující ethylenoxidový řetězec je polyethylenglykol.

Při lisování přípravku ve směsi s přísadou jsou známy postupy, včetně postupu stabilizace (E)-1-[4-(2-dimethylamino)ethoxy]fenyl-2-(4-isopropylfenyl)-1-(4-fosfonooxy)fenyl-1-butenu, který má ty vlastnosti, že produkty jeho degradace v průběhu času zrychlujícím se způsobem přibývají vlivem vlhkosti obsažené v přísadě, přibývají při kontaktu tablety obsahující uvnitř přísadu při lisování, a jejich krystalicita se snižuje prostřednictvím stlačení, a který je účinný jako terapeutická účinná látka proti rakovině plic, prostřednictvím snížení obsahu vlhkosti (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 42(12), 2582(1994)), a postupu stabilizace kompozice obsahující sloučeninu procesem tavení a granulace (JP-A-Hei 9-110698) například stabilizačním postupem (JP-A-Hei 10-007547) prostřednictvím v podstatě bezvodého způsobu výroby pevného přípravku s anilidovými sloučeninami ve formě tablet pro použití při roztroušené skleróze, který je spojen s četnými obtížemi při správném podávání anilidových sloučenin jako základní sloučeniny, protože

v pevném přípravku vznikají v průběhu skladování sloučeniny jiné než jsou základní sloučeniny v množství 6 až 9 %.

5 Tyto technické dokumenty však neobsahují žádný popis solifenacinu nebo jeho soli se strukturou zcela odlišnou od struktury popsaných sloučenin a s fyzikálně chemickými nebo farmakologickými vlastnostmi zcela odlišnými od vlastností popsaných sloučenin ani neobsahují nějaký popis nebo návrh týkající se problému degradace pevného přípravku obsahujícího amorfni formu v průběhu času ani týkající se jeho stabilizace nastavením amorfního podílu pod množství vhodné ve výsledném pevném přípravku.

10 Oficiální zveřejnění JP-A-Hei-5-194218 popisuje postup stabilizace alkylfenylderivátů heterocyklických sloučenin obsahujících dusík s účinkem anti-angiotensinu II, snižování obsahu, které je urychleno prostřednictvím deformace v důsledku hnětení v průběhu výroby, a působení tlaku, abraze, tepla a podobně při granulaci nebo tvarování lisováním, přičemž tento postup zahrnuje krok přimísení olejovité látky s nízkým bodem tání jako například PEG k takovému alkylfenyl-derivátu pro stabilizaci výsledného orálního přípravku, když jsou alkylfenylderiváty zapracovány
15 do přípravku ve směsi s dalšími sloučeninami. V tom případě, mechanismus stabilizace látkou s nízkým bodem tání je prostřednictvím inhibice tepelné degradace farmaceuticky účinné látky přimísením olejovité látky s nízkým bodem tání stejnoměrně do farmaceuticky účinné látky. V tomto případě, stabilizační mechanismus látky s nízkým bodem tání je realizován prostřednictvím inhibice tepelné degradace aktivní farmaceutické složky stejnoměrným smísením olejovité látky s
20 nízkým bodem tání s farmaceuticky účinnou látkou. Není zde obsažen žádný popis týkající se příspěvku látky s nízkým bodem tání ke krystalicitě farmaceuticky účinné látky. Tento mechanismus je zcela odlišný od stabilizačního mechanismu podle technického řešení.

Kromě toho, International Journal of Pharmaceutics, 216(2001) 43-49, popisuje, že při společném rozpouštění a krystalizaci laktózy s PEG existuje srážená laktóza v krystalickém stavu.
25 Alternativně, International Journal of Pharmaceutics, 127 (1996) 261-272 a International Journal of Pharmaceutics, 262(2003)125-137 uvádějí, že při společném rozpouštění a krystalizaci léčiva s PEG je léčivo v amorfním stavu. V případě společného rozpouštění a krystalizace farmaceuticky účinné látky s polymerem jako je PEG je obecně výsledná farmaceuticky účinná látka často v amorfním stavu, ačkoliv to závisí na vlastnostech aktivní farmaceuticky účinné látky. Výzkumné práce týkající se mísení pro účely přípravy amorfního přípravku prostřednictvím solubilizace málo rozpustných léčiv a podobně jsou obecně známy. Všechny sloučeniny popsané v těchto technických dokumentech mají chemickou strukturu zcela odlišnou od struktury solifenacinu. Tento dokument neobsahuje žádný popis solifenacinu nebo jeho soli s odlišnými fyzikálně chemickými nebo farmakologickými vlastnostmi ani neobsahují nějaký návrh týkající se zjištění,
35 které by předjímalo krystalizaci nebo amorfni přípravu solifenacinu prostřednictvím smísení s PEG. Ani pokud jde o stabilizaci, tento dokument nepopisuje ani nenavrhuje takovou konstituci, aby byla inhibována degradace farmaceuticky účinné látky v průběhu času využitím krystalizace prostřednictvím polymerů jako je PEG.

Kompozice podle technického řešení je dále popsána podrobně.

40 „Sůl solifenacinu“ pro použití podle technického řešení zahrnuje kyselé adiční soli solifenacinu s minerálními kyselinami jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, s organickými kyselinami jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina
45 jablečná, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina uhličitá, kyselina pikrová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová a kyselina glutamová, a jeho kvartérní amoniové soli, jak je popsáno v patentovém dokumentu 1. Konkrétně, solifenacin sukcinát je výhodný pro poskytnutí farmaceutického produktu a také dosahuje stabilizačního účinku podle technického řešení. Zejména je tedy volena sůl kyseliny jantarové.

50 „Solifenacin nebo jeho sůl“ pro použití podle technického řešení je snadno dostupná způsobem popsaným v patentovém dokumentu 1 nebo jinými známými způsoby nebo rutinními postupy. Množství solifenacinu nebo jeho soli pro zapracování do kompozice pro použití v pevném pří-

pravku podle technického řešení vhodně obsahuje jeho účinné množství v jednotkové dávce přípravku. Toto množství je s výhodou 0,001 % hmotn. až 97 % hmotn., výhodněji 0,05 % hmotn. až 50 % hmotn., ještě výhodněji 0,05 % hmotn. až 20 % hmotn., nejvýhodněji 0,05 % hmotn. až 10 % hmotn. Když je farmaceutická kompozice podle technického řešení ve formě částic, jako jsou granule, množství léčiva zamíchaného v částici farmaceutické kompozice je vhodně voleno obecně v závislosti na typech léčiva nebo jeho farmaceutického použití (indikaci). Je vhodné jeho terapeuticky účinné množství nebo profylakticky účinné množství, bez konkrétního omezení.

Kromě toho, denní dávka solifenacinu nebo jeho soli je s výhodou 0,01 mg až 100 mg, výhodněji 0,5 mg až 50 mg, ještě výhodněji 0,5 mg až 20 mg, nejvýhodněji 0,5 mg až 10 mg.

„Krystal“ nebo „krystalická látka“ solifenacinu nebo jeho soli znamená látku solifenacinu nebo jeho soli s krystalickou strukturou ve významu tohoto termínu v oboru krystalografie. Podle technického řešení, krystal nebo krystalický znamená látku s nižší degradací solifenacinu v průběhu času. Termín krystal nebo krystalický znamená jinou látku než je amorfni látka s významnou degradací solifenacinu v průběhu času, když je látka přítomna nad mezí, nad kterou nemá vliv na stabilitu léčivého produktu v přípravku.

Podle technického řešení přitom termín „amorfni“ solifenacin nebo jeho sůl nebo „amorfni látka“ solifenacinu nebo jeho soli znamená látku s krystalograficky amorfni strukturou. Podle technického řešení přitom termín „amorfni solifenacin nebo amorfni sůl solifenacinu“ nebo „amorfni látka solifenacinu nebo jeho soli“ znamená látku s významnou degradací solifenacinu, když je přítomna nad mezí, nad kterou nemá vliv na stabilitu léčivého produktu a kromě toho znamená látku jinou než je „krystal“ nebo „krystalická látka“ s nižší degradací solifenacinu v průběhu času.

Podle technického řešení dále „amorfni podíl“ znamená poměr amorfni látky k celkovému množství amorfniho a krystalického solifenacinu nebo jeho amorfni a krystalické soli.

Podle technického řešení, text „v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu léčivého produktu“, znamená, že produkt se solifenacinem nebo jeho soli je stabilní za obtížných podmínek v průběhu distribuce komerčního produktu. Konkrétně, množství hlavního vytvořeného produktu degradace solifenacinu k celkovému množství solifenacinu nebo jeho soli a produktů jeho degradace může být inhibováno na 0,4 % nebo méně, podle předběžného testu stability za použití podmínek utěsněné lahve při 40 °C a 75% RV po dobu 6 měsíců.

Podle technického řešení tedy je specifický amorfni podíl v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu, je 77 % nebo méně, s výhodou 73 % nebo méně, ještě výhodněji 71 % nebo méně, nejvýhodněji 63 % nebo méně, vztaženo na celkové množství amorfniho a krystalického solifenacinu nebo jeho amorfni a krystalické soli, měřeno spektroskopii v blízkém infračerveném spektru. Dále, solifenacin nebo jeho sůl s počátečním amorfni podílem bezprostředně po vyrobení přesahujícím mez, nad kterou nemá vliv na stabilitu produktu, přičemž však v průběhu času pokračuje krystalizace tak, že amorfni podíl klesne do rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu, také patří do rozsahu technického řešení. Okamžik měření amorfniho podílu není specificky omezen. S ohledem na to, že amorfni podíl má sloužit k ověření stability produktu v průběhu distribuce, s výhodou je amorfni podíl měřen v době začátku distribuce produktu nebo ve vhodném čase později.

Způsob stanovení amorfniho podílu solifenacinu nebo jeho soli podle technického řešení je obecně kterýkoliv způsob identifikace krystalické struktury solifenacinu nebo jeho soli v kompozici, avšak zahrnuje například rentgenovou difrakční analýzu, metodu DSC, NMR v pevné fázi a spektrometrii v blízkém infračerveném spektru. Způsob měření struktury jednodušším způsobem je spektrometrie v blízkém infračerveném spektru.

Jako způsob měření amorfniho podílu solifenacinu sukcínátu například metodou spektrometrie v blízkém infračerveném spektru bylo použito měření spektra pomocí Fourierovy transformační infračervené spektrometrie (Vector 22/N, Bruker Optik GmbH, Německo) (rozsah měření: 10 000 cm⁻¹ až 4000 cm⁻¹, rozlišení: 2 cm⁻¹, počet skenů: 126) a druhá derivace výsledného spektra (Savitzky-Gollayova konvoluční metoda) pro analýzu pomocí softwaru pro analýzu v blízkém

infračerveném spektru (například OPUS, Bruker Optik GmbH, Německo). Před spektrálním měřením tablety, spektra produktů připravených vzájemným mísením různých poměrů krystalického a amorfního solifenacin sukcinátu předem připraveného rozprašovacím sušením vodného roztoku solifenacin sukcinátu jsou analyzována regresní analýzou metodou nejmenších čtverců pro vytvoření standardní křivky. Vložením spektra tablety na standardní křivku může být stanoven amorfní podíl solifenacin sukcinátu.

Jako způsob měření amorfního podílu solifenacin sukcinátu například analýzou NMR v pevné fázi je spektrum tablety měřeno aparátem pro analýzu NMR v pevné fázi (například CMX-300, dodávaný Chemagetics, USA) (například, použitá kyveta: vyrobená z keramiky, 7,5 mm, doba kontaktu: 9 ms, doba opakování pulzu: 38 s, počet otáček vzorku: 5 kHz). Výsledné spektrum je datově zpracováno (například okno indexové funkce, faktor rozšíření: 30 Hz, lichoběžníkové okno: $t_1 = 0$, $t_2 = 0$, $t_3 = 0,5$, $t_4 = 0,6$). Dále, krystalický a amorfní solifenacin sukcinát předem připravený rozprašovacím sušením vodného roztoku solifenacin sukcinátu jsou vzájemně míseny v různých poměrech. Za použití laktózy jako vnitřního standardu se pak stanoví poměr pik/výška krystalického solifenacin sukcinátu pro vytvoření standardní křivky. Vložením poměru pik/výška krystalického solifenacin sukcinátu ze spektra tablety na standardní křivku je možno stanovit obsah krystalického solifenacin sukcinátu a amorfní podíl.

„Kompozice pro použití v pevném přípravku“ podle technického řešení je jakákoliv farmaceutická kompozice pro použití v pevném přípravku bez specifického omezení, přičemž degradace solifenacinu nebo jeho soli v průběhu času může být inhibována, protože amorfní podíl je v mezích, kdy nemá vliv na stabilitu produktu. Tento termín znamená orální a parenterální kompozice jako tablety, pilulky, prášky, granule a tobolky.

Text „směs solifenacinu nebo jeho soli obsahující amorfní a krystalický solifenacin nebo jeho amorfní a krystalickou sůl, přičemž amorfní podíl je v mezích, kde nemá vliv na stabilitu produktu“ znamená směs amorfního a krystalického solifenacinu nebo jeho amorfní a krystalické soli, přičemž degradace solifenacinu nebo jeho soli je inhibována v průběhu času a směs v podstatě obsahuje amorfní solifenacin nebo jeho amorfní sůl s amorfním podílem v mezích, kde nemá vliv na stabilitu produktu.

Pokud jde o množství solifenacinu nebo jeho soli, které má být přimíseno do kompozice pro použití v pevném přípravku podle technického řešení, kompozice vhodně obsahuje účinné množství solifenacinu nebo jeho soli na jednotkovou dávku přípravku.

Způsob výroby „kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku, přičemž kompozice obsahuje krystalický solifenacin nebo jeho krystalickou sůl, přičemž amorfní podíl solifenacinu nebo jeho soli je v mezích, kde nemá vliv na stabilitu produktu“ je jakýkoliv způsob bez použití rozpouštědla pro přípravu solifenacinu nebo jeho soli v amorfním stavu, nebo způsob zahrnující krok omezení styku solifenacinu nebo jeho soli s rozpouštědlem v průběhu rozpouštění solifenacinu nebo jeho soli v rozpouštědle pro připravení solifenacinu nebo jeho soli v amorfním stavu pro vytvoření amorfní látky, přičemž amorfní podíl je v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu, nebo způsob zahrnující krok ohřevu a/nebo zvlhčení kompozice s amorfním podílem nad rozmezím, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu v průběhu výroby nebo po výrobě, pro nastavení amorfního podílu v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu, bez specifického omezení na zařízení nebo prostředky.

Jako podmínky výroby pro nastavení amorfního podílu solifenacinu nebo jeho soli v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu, mohou být navrženy různé podmínky výroby. Konkrétně, jedna z podmínek výroby je charakteristická výrobním procesem bez použití jakéhokoliv rozpouštědla pro přípravu solifenacinu nebo jeho soli v amorfním stavu. Text „výrobní proces bez použití jakéhokoliv rozpouštědla pro přípravu solifenacinu nebo jeho soli v amorfním stavu“ zahrnuje výrobní proces bezprostředním tabletováním, který zahrnuje mísení solifenacinu nebo jeho soli s vhodnými pomocnými látkami bez použití jakéhokoliv rozpouštědla a tvarování lisováním výsledné směsi, je-li to nezbytné pro získání tablety. V případě, že způsob zahrnuje krok přidání rozpouštědla, způsob zahrnuje použití rozpouštědla, které prakticky nevytváří solifenacin nebo jeho sůl v amorfním stavu, přičemž množství solifenacinu nebo jeho soli, které může být

rozpuštěno v 1 ml rozpouštědla pro mokrou granulaci, například acetonu, hexanu nebo jejich směsi, je menší než 0,1 mg.

V případě výrobního procesu pro přípravu solifenacinu nebo jeho soli v amorfním stavu, ve výrobním kroku přidání rozpouštědla vytvářejícího solifenacin nebo jeho sůl v amorfním stavu, může být vyrobena stabilní kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku za podmínek výroby, při kterých je sníženo množství a rychlost přidávání rozpouštědel, jako například vody pro použití ve výrobním kroku, a za podmínek výroby pro spolehlivé dosažení zamýšlené kvality výsledných granulí, pro nastavení amorfního podílu v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu. Rozpouštědlem pro přípravu solifenacinu nebo jeho soli v amorfním stavu, jak je zde uváděno, se rozumí rozpouštědlo, ve kterém může být rozpuštěno množství solifenacinu nebo jeho soli 10 mg nebo více v 1 ml, například voda, methanol nebo ethanol nebo jejich směsi, s výhodou voda. Konkrétně, v kroku stříkání vodného roztoku jako pojivového roztoku na prášek obsahující solifenacin nebo jeho sůl při výrobě kompozice pro použití v pevném přípravku, produkt se vhodně vyrábí připravením granulí s obsahem vlhkosti nastaveným na danou hodnotu nebo nižší prostřednictvím stříkání pojivového roztoku. Obsah vlhkosti v granulích v průběhu nebo po stříkání pojivového roztoku je nastaven s výhodou na 9 % nebo méně, výhodněji 6 % nebo méně, zvláště výhodně 5 % nebo méně, nejvýhodněji 4 % nebo méně.

Dokonce i když je, nikoliv způsobem výše popsaným, ale běžným způsobem mokré granulace, vyrobena kompozice, ve které je amorfní podíl solifenacinu nebo jeho soli 77 % nebo vyšší, podpoří se proces krystalizace kompozice pro získání kompozice s amorfním podílem solifenacinu nebo jeho soli v rozmezí, ve kterém nemá vliv na stabilitu produktu. Podpořením procesu krystalizace se zde rozumí jakýkoliv zpracovací proces podpoření krystalizace amorfního solifenacinu nebo jeho soli, bez specifického omezení. Tento zpracovací proces zahrnuje například proces ohřevu nebo a/nebo zvlhčování, proces ozařování mikrovlnami, proces nízkofrekvenčního ozařování, proces působení ultrazvuku, a proces termoelektronického ozařování. Proces ohřevu a/nebo zvlhčování zahrnuje zpracovací proces spočívající v ponechání látky stát v termostatu při konstantní vlhkosti, například za podmínek 25 °C při 75% RV po dobu jednoho týdne a následném opětovném vysušení. Může být vhodný jakýkoliv proces stejnoměrného ohřevu nebo a/nebo zvlhčování kompozice, bez omezení na konkrétní zařízení nebo prostředky. Pro proces ozařování mikrovlnami může být použita například vlnová délka 10 MHz až 25 GHz. Kromě toho, doba zpracování závisí na výchozím stupni krystalizace a zvoleném substrátu. Výše uvedená vlnová délka se použije pro ozařování například po dobu 10 sekund až 60 minut. Ozařování může být prováděno kontinuálně nebo přerušovaně. Načasování těchto procesů podpoření krystalizace může být v kterémkoliv čase, kdy může být získána stabilní kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku, bez konkrétního omezení, při výrobě granulí solifenacinu nebo jeho soli nebo po vyrobení kompozice pro použití v pevném přípravku.

Výrobní proces zahrnuje například proces bezprostředního tabletování mísením solifenacinu nebo jeho soli s vhodnou přísadou a tvarování lisováním směsi, je-li nutné pro získání tablety, proces mokré granulace mísením solifenacinu nebo jeho soli s vhodnou přísadou a poté stříkáním pojivového roztoku na výslednou směs pro připravení granulí, a proces granulace taveniny mísením solifenacinu nebo jeho soli s vhodnou látkou s nízkým bodem tání a ohřevem a granulací směsi. Protože solifenacin nebo jeho sůl má silný sklon k agregaci, takže je obtížné spolehlivě udržovat stejnoměrnost obsahu a v procesu bezprostředního tabletování směs ulpívá k razníkům při lisování, a je velmi obtížné kontrolovat množství látky s nízkým bodem tání, která má být rozpuštěna při procesu granulace taveniny, je jako proces výroby podle technického řešení výhodný proces mokré granulace.

Proces mokré granulace zahrnuje například proces pulverizace solifenacinu nebo jeho soli pomocí pulverizačního stroje, následně mísení výsledného prášku s farmaceuticky přijatelnými přísadami jako jsou excipienty a desintegrátory, stříkání pojivového roztoku na směs pro připravení granulí, přimísení lubrikantu do granulí a lisování směsi do tablet. V souladu s tímto procesem je zřejmé, že krystalický solifenacin nebo jeho krystalická sůl se rozpouští ve stříkaném pojivovém roztoku při kroku stříkání pojivového roztoku pro granulaci a poté sušením výsledných granulí

- vzniká amorfni produkt. Snížením rychlosti stříkání pojivového roztoku v průběhu granulace, snížením celkového množství pojivového roztoku nebo zvýšením teploty vhněněného vzduchu nebo podobně pro snížení rozpouštění solifenacinu nebo jeho soli v pojivovém roztoku může být následně sníženo množství vytvářené amorfni formy, takže může být poskytnuta farmaceutická kompozice pro použití v pevném přípravku.
- Výhodná rychlost stříkání pojivového roztoku závisí na výrobním procesu nebo výrobním měřítku. Rychlost stříkání je s výhodou 40 až 100 g/min, s výhodou 50 až 80 g/min při výrobě procesem granulace ve fluidním loži v měřítku 5 kg. Výhodné celkové množství pojivového roztoku závisí na výrobním procesu nebo výrobním měřítku. Pro výrobu procesem granulace ve fluidním loži v měřítku 5 kg je jeho celkové množství s výhodou 1000 kg až 2500 kg, s výhodou 1500 kg až 2200 kg. Výhodná teplota vhněněného vzduchu je různá v závislosti na výrobním procesu nebo výrobním měřítku. Pro výrobu procesem granulace ve fluidním loži v měřítku 5 kg je teplota s výhodou 50 až 80 °C, výhodněji 60 až 80 °C.
- Pulverizační stroj zahrnuje například kladivový mlýn, kulový mlýn, tryskový mlýn a koloidní mlýn. Obecně, může být vhodný jakýkoliv způsob farmaceutické pulverizace, bez konkrétního omezení na zařízení nebo prostředky.
- Mísicí zařízení pro jednotlivé složky použité návazně na pulverizaci zahrnuje například mixer typu V, žebrový mísič, kontejnerový mísič a vysokorychlostní míchání. Obecně, může být vhodný jakýkoliv způsob farmaceuticky stejnoměrného mísení jednotlivých složek, bez konkrétního omezení na zařízení nebo prostředky.
- Granulační zařízení (proces) zahrnuje například proces granulace vysokorychlostním mícháním, proces granulace ve fluidním loži, proces granulace vytlačováním a proces granulace válcováním. Může být vhodný jakýkoliv proces granulace používající pojivový roztok, bez konkrétního omezení na zařízení nebo prostředky.
- Tabletovací zařízení zahrnuje například rotační tabletovací stroj pro jednotlivé tabletování. Obecně může být vhodný jakýkoliv způsob výroby produktů (s výhodou tablet) tvarováním lisováním, bez konkrétního omezení na zařízení nebo prostředky.
- Pojivo pro použití v procesu mokré granulace zahrnuje například hydroxypropylmethylcelulózu a polyvinylpyrrolidon. Obecně může být vhodné jakýkoliv pojivo s farmaceuticky přijatelným účinkem pojení prášku, bez konkrétního omezení.
- Obecně, množství takového pojiva, které může být použito, může být množství pro poskytnutí farmaceuticky akceptovatelného produktu granulace, bez konkrétního omezení. Obecně, toto množství je 0,5 až 50 % hmotn. na jednotkovou dávku, s výhodou 0,5 až 10 % hmotn. na jednotkovou dávku, výhodněji 2 až 5 % hmotn. na jednotkovou dávku.
- Pro takovouto farmaceutickou kompozici pro použití v pevném přípravku podle technického řešení dále mohou být vhodně použity různé farmaceutické pomocné látky. Takovéto farmaceutické pomocné látky mohou být jakékoliv farmaceuticky přijatelné a farmakologicky přijatelné pomocné látky bez konkrétního omezení. Například mohou být použita pojiva, desintegrátory, kyselá činidla, pěnicí činidla, umělá sladidla, příchuti, lubrikanty, barviva, stabilizátory, puify, antioxidanty a povrchově aktivní činidla. Například, pojiva zahrnují hydroxypropylmethylcelulózu a arabskou gumu. Desintegrační činidla zahrnují například kukuřičný škrob, bramborový škrob, vápenatou sůl karboxymethylcelulózy a sodnou sůl karboxymethylcelulózy. Kyselá činidla zahrnují například kyselinu citronovou, kyselinu vinnou a kyselinu maleinovou. Pěnotvorná činidla zahrnují například hydrogenuhličitan sodný. Umělá sladidla zahrnují například sacharin sodný, dvojdraselnou sůl kyseliny glycyrrhizinové, aspartam, stévii a somatin. Příchuti zahrnují například citron, limetu, pomeranč a mentol. Lubrikanty zahrnují například stearát hořečnatý, stearát vápenatý, estery sacharózy a mastných kyselin, polyethylenglykol, talek a kyselinu stearovou. Barviva zahrnují například žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, potravinářskou žluť č. 4 a č. 5, potravinářskou červeň č. 3 a č. 102, a potravinářskou modř č. 3. Puify zahrnují například kyselinu citronovou, kyselinu jantarovou, kyselinu fumarovou, kyselinu vinnou, kyselinu askorbovou nebo jejich soli, kyselinu glutamovou, glutamin, glycin, kyselinu aspartovou, alanin,

arginin nebo jejich soli, oxid hořečnatý, oxid zinečnatý, hydroxid hořečnatý, kyselinu fosforečnou, kyselinu boritou nebo jejich soli. Antioxidanty zahrnují například kyselinu askorbovou, dibutylhydroxytoluen, propylgalát. Povrchově aktivní činidla zahrnují například polysorbát 80, laurylsulfát sodný a polyoxyethylenem ztužený ricinový olej. Vhodně může být přidán jeden, dva
5 nebo více typů takovýchto pomocných látek v kombinaci ve vhodném množství.

Dále, „inhibitor vytváření amorfni fáze“ znamená látku inhibující vznik amorfniho solifenacinu nebo jeho amorfni soli, když je solifenacin nebo jeho sůl rozpuštěn v rozpouštědle a poté solidifikován sušením a podobně, při přípravě kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku za použití rozpouštědla.

10 Inhibitor vytváření amorfni fáze je s výhodou látka s ethylenoxidovým řetězcem. Látka s ethylenoxidovým řetězcem, jak je zde uvedena, je jakákoliv látka s ethylenoxidovým řetězcem mez konkrétního omezení. Pokud je přidáním látky dosaženo účelu inhibování vzniku amorfni fáze solifenacinu nebo jeho soli podle technického řešení, tato látka může být jakákoliv monomolekulární látka nebo může mít jakoukoliv molekulovou hmotnost nebo jakýkoliv stupeň polymerace, bez
15 konkrétního omezení. Molekulová hmotnost je s výhodou v rozmezí střední molekulové hmotnosti 400 až 1 000 000, výhodněji v rozmezí střední molekulové hmotnosti 2000 až 200 000. Jako látka s ethylenoxidovým řetězcem mohou být dvě nebo více látek ve směsi. Podle technického řešení látka s ethylenoxidovým řetězcem konkrétně zahrnuje například PEG, polyethylenoxid, blokový kopolymer polyoxyethylen-polyoxypropylen, polyoxyethylenem ztužený ricinový olej, ester polyethylenglykolu a mastné kyseliny. Mezi nimi jsou zvláště výhodné PEG, blokový
20 kopolymer polyoxyethylen-polyoxypropylen nebo polyoxyethylenem ztužený ricinový olej. Nejvýhodnější je PEG.

Blokový kopolymer polyoxyethylen-polyoxypropylen podle technického řešení může být kopolymer propylenoxidu a ethylenoxidu. V závislosti na poměru složení mohou existovat různé takovéto kopolymery. Může být vhodný kterýkoliv takový kopolymer s poměrem složení, při kterém inhibuje vytváření amorfni fáze solifenacinu nebo jeho soli. Konkrétně může být použit například polyoxyethylen(105)polyoxypropylen(5)glykol a polyoxyethylen(160)polyoxypropylen(30)glykol (Pluronic F68).

30 Inhibitor vytváření amorfni fáze se použije v množství s výhodou 0,1 až 90 % hmotn., výhodněji 1 až 60 % hmotn., vztaheno na celkové množství přípravku. Když je PEG použit jako pojivo pro použití při procesu mokré granulace rozpuštěním PEG v destilované vodě, je jeho množství s výhodou 3 až 20 % hmotn., výhodněji 4 až 10 % hmotn. granulovaného prášku. Jestliže je inhibitor vytváření amorfni fáze vztahen k jednomu hmotnostnímu dílu krystalického a amorfniho solifenacinu nebo jeho soli, je jeho množství s výhodou v poměru 0,001 ku 100 000 % hmotn.,
35 výhodněji v poměru 1 ku 1000 % hmotn., ještě výhodněji v poměru 10 ku 600 % hmotn.

Podle technického řešení, slovo „obsahující“ znamená, že solifenacin nebo jeho sůl jako farmaceuticky účinná látka je ve směsi s inhibitorem vytváření amorfni fáze. S výhodou je solifenacin nebo jeho sůl v kontaktu s inhibitorem vytváření amorfni fáze, takže je solifenacin nebo jeho sůl distribuován ve stavu směsi. V případě použití farmaceutické kompozice jako povlékacího činidla
40 přípravku se solifenacinem, přičemž farmaceuticky účinná látka, solifenacin nebo jeho sůl, není v kontaktu s takovýmto inhibitorem vytváření amorfni fáze ani ve směsi s ním, takže ten existuje v lokalizovaném stavu (například inhibitor vytváření amorfni fáze podle technického řešení (PEG)), farmaceutické přípravky například ve stavu kdy solifenacin nebo jeho sůl není ve fyzikálním kontaktu s inhibitorem vytváření amorfni fáze v mezivrstvě za použití jiných přísad a podobně jsou vyloučeny.
45

Farmaceutická kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku podle technického řešení bude nyní popsána podrobně.

Příklady provedení technického řešení

50 Technické řešení je podrobněji popsáno v následujících příkladech a srovnávacích příkladech. Nicméně technické řešení není na ně nijak omezeno.

[Referenční příklad 1]

60 dílů solifenacin sukcinátu bylo rozpuštěno ve 140 dílech vody a sušeno rozprašováním pomocí rozprašovacího sušárny (DL-41, od společnosti Yamato Science), pro získání suchého produktu.

- 5 Krystalicita výsledného, rozprašováním vysušeného, produktu solifenacin sukcinátu byla měřena pomocí přístroje pro měření rozptylu rentgenového záření (RINT 1400 od společnosti Rigaku Denki). Byl získán kruhový vzor, indikující, že produkt byl amorfni.

<Stabilita krystalického a amorfního produktu při skladování>

- 10 Výsledky měření stability krystalického produktu před rozprašováním sušením a amorfního produktu jsou uvedeny v tabulce 1. Množství produktů degradace v průběhu času při skladování bylo měřeno vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Je uvedeno maximální množství jednotlivých produktů degradace. V krátké době po začátku skladování vznikaly produkty degradace amorfního solifenacin sukcinátu a jeho stabilita byla horší než stabilita krystalického produktu. Je nutno mít zato, že hlavní příčinou degradace farmaceuticky účinné látky v průběhu času byl
- 15 amorfni solifenacin sukcinát vytvořený při procesu výroby přípravku.

Výsledky měření stability krystalického produktu a amorfního produktu solifenacin sukcinátu

Podmínky skladování: 40 °C a 75 % RV

Obal: skleněná lékovka

Předmět testu: příslušné látky (hodnoty maxim)

20 Tabulka 1

Podmínky skladování		Krystalický produkt	Amorfni produkt
Výchozí		ND	ND
Utěsněná skleněná lékovka	po jednom týdnu	ND	0,03 %
	po dvou týdnech	ND	0,05 %
Otevřená skleněná lékovka	po jednom týdnu	ND	0,16 %
	po dvou týdnech	ND	0,16 %
ND: nelze detekovat			

Příklad 1

- 204 dílů hydroxypropylmethylcelulózy 2910 bylo rozpuštěno a mícháno v 1836 dílech vody pomocí motorového míchadla (AM-GC-1 od společnosti Chuo-Rika Machine) pro připravení pojivového roztoku (o koncentraci 10,0 W/V %). Poté bylo vzájemně smíšeno 340 dílů solifenacin sukcinátu a 1360 dílů laktózy. Poté byla výsledná směs pulverizována kladivovým mlýnem (mlýnek AP-S s 1 mm sítím od společnosti Hosokawa Micron). 2125 dílů laktózy a 1020 kukuřičného škrobu bylo přidáno do smíšeného práškového produktu a směs byla vsazena do granulovacího stroje s fluidním ložem (WSG-5 od společnosti Powlec) pro stříkání pojivového roztoku při teplotě přiváděného vzduchu 65 °C, objemovém průtoku vzduchu 4 m³/min, rychlosti stříkání pojivového roztoku 75 g/min, tlaku stříkacího vzduchu 1,5 kg/cm², a cyklu stříkání/třepání 30 sekund/10 sekund pro granulaci. Obsah vlhkosti v granulích, když byly postříkány celým objemem pojivového roztoku, byl 3,9 %. Po granulaci byly granule sušeny při teplotě vháněného vzduchu 50 °C po dobu 10 minut, pro získání granulí podle technického řešení. 12 dílů stearátu
- 30 hořečnatého bylo přidáno k 1188 dílům vysušeného granulovaného produktu a mícháno pomocí mixeru (typ DC od společnosti Yamanouchi). Poté byla výsledná směs lisována pomocí rotačního tabletovacího stroje (HT P-22 od společnosti Hata Tekkosho) s razníkem ϕ 7,5 mm při tabletovacím tlaku asi 700 kp/razník na tablety o hmotnosti 150 mg. Dále, 800 dílů výsledných tablet
- 35

bylo stříkáno a povlečeno roztokem připraveným rozpuštěním/dispergováním 84,3 dílů hydroxypropylmethylcelulózy, 15,8 dílů Macrogol 6000, 25,3 dílu talku, 10,5 dílu oxidu titaničitýho, a 0,03 dílu červeného oxidu železitýho ve 1223 dílech, za použití povlékacího stroje (high coater HCT-30 od společnosti Freund Industry Corporation) při teplotě vhněného vzduchu 60 °C, rychlosti otáčení pánve 13 ot/min, a rychlosti přivádění povlékací tekutiny 5 g/min k 2,7% poměru povlékacího činidla ke hmotnosti tablety, pro získání filmem povlečené tablety podle technického řešení.

Příklad 2

Granulace byla prováděna stříkáním pojivového roztoku za podmínek granulace v granulovacím stroji s fluidním ložem tak, že teplota vhněného vzduchu byla 65 °C; objemový průtok vzduchu byl 4 m³/min; rychlost stříkání pojivového roztoku byla 75 g/min; tlak vhněného vzduchu byl 0,7 kg/cm²; a cyklus stříkání/třepání byl 30 sekund/10 sekund. Obsah vlhkosti v granulích byl 5,5 % když byl nastříkán celý objem pojivového roztoku. Po granulaci byly vyrobeny filmem povlečené tablety způsobem popsaným v příkladu 1.

Příklad 3

Granulace byla prováděna stříkáním pojivového roztoku za podmínek granulace v granulovacím stroji s fluidním ložem tak, že teplota vhněného vzduchu byla 65 °C; objemový průtok vzduchu byl 4 m³/min; rychlost stříkání pojivového roztoku byla 95 g/min; tlak vhněného vzduchu byl 1,5 kg/cm²; a cyklus stříkání/třepání byl 30 sekund/10 sekund. Obsah vlhkosti v granulích byl 5,7 % když byl nastříkán celý objem pojivového roztoku. Po granulaci byly vyrobeny filmem povlečené tablety způsobem popsaným v příkladu 1.

Příklad 4

Granulace byla prováděna stříkáním pojivového roztoku za podmínek granulace v granulovacím stroji s fluidním ložem tak, že teplota vhněného vzduchu byla 55 °C; objemový průtok vzduchu byl 4 m³/min; rychlost stříkání pojivového roztoku byla 75 g/min; tlak vhněného vzduchu byl 1,5 kg/cm²; a cyklus stříkání/třepání byl 30 sekund/10 sekund. Obsah vlhkosti v granulích byl 8,4 % když byl nastříkán celý objem pojivového roztoku. Po granulaci byly vyrobeny filmem povlečené tablety způsobem popsaným v příkladu 1.

[Srovnávací příklad 1]

Granulace byla prováděna stříkáním pojivového roztoku za podmínek granulace v granulovacím stroji s fluidním ložem tak, že teplota vhněného vzduchu byla 65 °C; objemový průtok vzduchu byl 4 m³/min; rychlost stříkání pojivového roztoku byla 115 g/min; tlak vhněného vzduchu byl 1,5 kg/cm²; a cyklus stříkání/třepání byl 30 sekund/10 sekund. Obsah vlhkosti v granulích byl 10,6 % když byl nastříkán celý objem pojivového roztoku. Po granulaci byly vyrobeny filmem povlečené tablety způsobem popsaným v příkladu 1.

[Srovnávací příklad 2]

Granulace byla prováděna stříkáním pojivového roztoku za podmínek granulace v granulovacím stroji s fluidním ložem tak, že teplota vhněného vzduchu byla 65 °C; objemový průtok vzduchu byl 3 m³/min; rychlost stříkání pojivového roztoku byla 75 g/min; tlak vhněného vzduchu byl 1,5 kg/cm²; a cyklus stříkání/třepání byl 30 sekund/10 sekund. Obsah vlhkosti v granulích byl 10,6 % když byl nastříkán celý objem pojivového roztoku. Po granulaci byly vyrobeny filmem povlečené tablety způsobem popsaným v příkladu 1.

[Srovnávací příklad 3]

Granulace byla prováděna stříkáním pojivového roztoku za podmínek granulace v granulovacím stroji s fluidním ložem tak, že teplota vhněného vzduchu byla 45 °C; objemový průtok vzduchu byl 4 m³/min; rychlost stříkání pojivového roztoku byla 75 g/min; tlak vhněného vzduchu byl

1,5 kg/cm²; a cyklus stříkání/třepání byl 30 sekund/10 sekund. Obsah vlhkosti v granulích byl 10,8 % když byl nastříkán celý objem pojivového roztoku. Po granulaci byly vyrobeny filmem povlečené tablety způsobem popsáným v příkladu 1.

5 <Měření obsahu vlhkosti granulí v průběhu granulace, obsahu amorfního solifenacin sukcinátu v tabletě a množství produktů degradace v průběhu času>

Výsledky měření obsahu vlhkosti granulí po stříkání pojivovým roztokem, obsahu amorfního solifenacin sukcinátu a předběžné stability za podmínek utěsněné lahve při 40 °C a 75% RV po dobu 6 měsíců jsou uvedeny v tabulce 2 pro různé podmínky granulace. Obsah vlhkosti granulí po stříkání pojivového roztoku je uveden jako hodnota naměřená jako ztráta sušením (80 °C, 2 hodiny), zatímco obsah amorfního solifenacinu sukcinátu je uveden jako hodnota naměřená spektroskopii v blízkém infračerveném spektru. Spektrometrie v blízkém infračerveném spektru byla prováděna měřením spektra pomocí Fourierovy transformační infračervené spektrometrie (Vector 22/N, Bruker Optik GmbH, Německo) (rozsah měření: 10 000 cm⁻¹ až 4000 cm⁻¹, rozlišení: 2 cm⁻¹, počet skenů: 126). Druhá derivace výsledného spektra (Savitzky-Gollayova konvoluční metoda) byla analyzována pomocí softwaru pro analýzu v blízkém infračerveném spektru (OPUS, Bruker Optik GmbH, Německo). Před měřením spektra tablet byla spektra produktů připravených mísením krystalického amorfního solifenacin sukcinátu předem připraveného rozprašovací sušením ve vodném roztoku solifenacin sukcinátu v různých poměrech podrobena regresní analýze metodou nejmenších čtverců pro vytvoření standardní křivky. Spektrum tablety bylo vloženo na standardní křivku pro určení množství amorfního solifenacin sukcinátu. Kromě toho, množství produktů degradace po 6 měsících skladování za podmínek utěsněné lahve při 40 °C a 75% RV bylo měřeno vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Z množství stanovovaných produktů degradace je uvedeno množství hlavního produktu degradace (F1) vztahované k celkovému množství solifenacin sukcinátu a produktům jeho degradace. Za použití vytvořeného F1 jako indikátoru byla posuzována stabilita solifenacin sukcinátu.

Obsah vlhkosti granulí v průběhu granulování 10 mg tablety solifenacin sukcinátu, obsah amorfního solifenacin sukcinátu v tabletě a předběžný test stability (po dobu 6 měsíců).

Tabulka 2

Test	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Příklad 4	Srovnávací příklad 1	Srovnávací příklad 2	Srovnávací příklad 3
Obsah vlhkosti granulí po stříkání	3,9 %	5,5 %	5,7 %	8,4 %	10,6 %	10,6 %	10,8 %
Obsah amorfního solifenacin sukcinátu v tabletě (v době začátku skladování) *1	63 %	73 %	71 %	77 %	92 %	90 %	92 %
Poměr F1 *2	0,31 %	0,29 %	0,35 %	0,38 %	0,45 %	0,44 %	0,43 %
*1: měřeno spektroskopii v blízkém infračerveném spektru							
*2: Poměr hlavního produktu degradace solifenacin sukcinátu k celkovému množství solifenacin sukcinátu produktů jeho degradace.							

30 Jak je znázorněno v tabulce 2, 10 mg tablety připravené za různých podmínek výroby mají různé obsahy vlhkosti při granulování. Obecně, čím nižší byly obsahy vlhkosti v granulích, tím nižší byly amorfni podíly v tabletách.

35 Ve srovnávacích příkladech 1 až 3 jakožto běžných způsobech výroby byly obsahy vlhkosti v granulích po stříkání pojivovým roztokem vyšší než v příkladech. Obsahy amorfního solifenacinu tak byly vyšší než 90 % nebo více. Kromě toho, množství hlavního produktu degradace F1 k celkovému obsahu solifenacin sukcinátu a produktům jeho degradace přesahuje 0,4 %. To nazna-

čuje, že existuje vážný problém při přípravě kompozice solifenacinu nebo jeho soli, která je stabilní v průběhu času, pro klinickou praxi.

V případě udržování co nejnižšího obsahu vlhkosti v granulích, jako je tomu v příkladech 1 až 4, naproti tomu byly obsahy vlhkosti 77 % nebo nižší, přičemž množství hlavního produktu degradace F1 vztažené k celkovému množství solifenacin sukcinátu a produktů jeho degradace bylo 0,4 nebo méně.

Přípravek se solifenacinem, stabilní v průběhu času, může tedy být připraven nastavením amorfního podílu v přípravku obsahujícím solifenacin nebo jeho sůl na 77 % nebo méně.

Příklad 5

270 dílů PEG (obchodním názvem Macrogol 6000 od společnosti Sanyo Chemical) bylo rozpuštěno a mícháno v 1080 dílech vody pomocí motorového míchadla (AM-GC-1 od společnosti Chuo-Rika Machine) pro připravení pojivového roztoku (o koncentraci 20,0 W/V %). Poté bylo vzájemně smíseno 90 dílů solifenacin sukcinátu a 360 dílů laktózy (obchodním názvem Lactose 200M od společnosti DMV). Poté byla výsledná směs pulverizována kladivovým mlýnem (mlýnek AP-S s 1 mm sítím od společnosti Hosokawa Micron). 3906 dílů laktózy a krystalické celulózy (obchodním názvem Avicel PH 102 od společnosti Asahi Chemical) bylo přidáno do smíseného práškového produktu a směs byla vsazena do granulovacího stroje s fluidním ložem (WSG-5 od společnosti Powlec) pro stříkání pojivového roztoku při teplotě přiváděného vzduchu 70 °C, rychlosti stříkání pojivového roztoku 100 g/min, tlaku stříkacího vzduchu 1,5 kg/cm², a cyklu stříkání/třepání 30 sekund/10 sekund pro granulaci. Po granulaci byly granule sušeny při teplotě vhněteného vzduchu 70 °C po dobu 10 minut, pro získání granulí podle technického řešení. 12 dílů stearátu hořečnatého (od společnosti NOF) bylo přidáno k 1188 dílů vysušeného granulovaného produktu k míchání pomocí mixeru (typ DC od společnosti Yamanouchi). Poté byla výsledná směs lisována pomocí rotačního tabletovacího stroje (HT P-22 od společnosti Hata Tekkosho) s razníkem ϕ 5,5 mm při tabletovacím tlaku asi 500 kp/razník na tablety o hmotnosti 60 mg. Dále, 900 dílů výsledných tablet bylo stříkáno a povlečeno roztokem připraveným rozpuštěním/dispergováním 18,6 dílů hydroxypropylmethylcelulózy HPMC 2910 (obchodním názvem TC-5R od společnosti Shin-estu Chemical), 3,5 dílu PEG (obchodním názvem Macrogol 6000 od společnosti Sanyo Chemical), 5,6 dílu talku (od společnosti Kihara Chemical), 2,3 dílu oxidu titaničitého (od společnosti Freund Industry Corporation), a 0,05 dílu červeného oxidu železitého ve 270 dílech vody, za použití povlékacího stroje (high coater HCT-30 od společnosti Freund Industry Corporation) při teplotě vhněteného vzduchu 60 °C, rychlosti otáčení pánve 13 ot/min, a rychlosti přivádění povlékací tekutiny 5 g/min k 3,3% poměru povlékacího činidla ke hmotnosti tablety, pro získání filmem povlečené tablety podle technického řešení.

[Srovnávací příklad 4]

180 dílů HPMC 2910 (obchodním názvem TC-5R od společnosti Shin-estu Chemical) bylo rozpuštěno a mícháno v 1620 dílech vody pomocí motorového míchadla (AM-GC-1 od společnosti Chuo-Rika) pro připravení pojivového roztoku (o koncentraci 10,0 W/V %). Poté bylo vzájemně smíseno 75 dílů solifenacin sukcinátu a 300 dílů laktózy. Poté byla výsledná směs pulverizována kladivovým mlýnem (mlýnek AP-S s 1 mm sítím od společnosti Hosokawa Micron). 2700 dílů laktózy a 900 dílů kukuřičného škrobu (od společnosti Nihon Shokuhin) bylo přidáno do smíseného práškového produktu a směs byla vsazena do granulovacího stroje s fluidním ložem (WSG-5 od společnosti Powlec) pro stříkání pojivového roztoku při teplotě přiváděného vzduchu 60 °C, rychlosti stříkání pojivového roztoku 75 g/min, tlaku stříkacího vzduchu 1,5 kg/cm², a cyklu stříkání/třepání 30 sekund/10 sekund pro granulaci. Po granulaci byly granule sušeny při teplotě vhněteného vzduchu 60 °C po dobu 10 minut, pro získání granulí podle technického řešení. 12 dílů stearátu hořečnatého (od společnosti NOF) bylo přidáno k 1188 dílům vysušených granulí k míchání pomocí mixeru (typ DC od společnosti Yamanouchi). Poté byla výsledná směs lisována pomocí rotačního tabletovacího stroje (HT P-22 od společnosti Hata Tekkosho) s razníkem ϕ 5,5 mm při tabletovacím tlaku asi 500 kp/razník na tablety o hmotnosti 60 mg. Dále, 900 dílů

výsledných tablet bylo povlečeno způsobem popsaným v příkladu 5 pro získání filmem povlečených tablet podle technického řešení.

[Srovnávací příklad 5]

108 dílů kukuřičného škrobu (od společnosti Nihon Shokuhin) bylo přidáno do 2592 dílů vody
 5 poté rozpuštěno při ohřátí na 80 °C. Poté byl výsledný roztok, pro připravení pojivového roztoku, ochlazen na teplotu okolí. Poté bylo vzájemně smíšeno 90 dílů solifenacin sukcinátu a 360 dílů laktózy. Poté byla výsledná směs pulverizována kladivovým mlýnem (mlýnek AP-S s 1 mm sítem od společnosti Hosokawa Micron). 3708 dílů laktózy a 1080 dílů kukuřičného škrobu bylo
 10 přidáno do smíšeného práškového produktu a směs byla vsazena do granulovacího stroje s fluidním ložem (WSG-5 od společnosti Powlec) pro stříkání pojivového roztoku při teplotě přiváděného vzduchu 70 °C, rychlosti stříkání pojivového roztoku 90 g/min, tlaku stříkacího vzduchu 1,5 kg/cm², a cyklu stříkání/třepání 30 sekund/10 sekund pro granulaci. Po granulaci byly granule sušeny při teplotě vhněného vzduchu 70 °C po dobu 10 minut, pro získání granulí podle technického řešení. 13 dílů stearátu hořečnatého bylo přidáno ke 129 dílům vysušených granulí k
 15 míchání pomocí mixeru (typ DC od společnosti Yamanouchi). Poté byla výsledná směs lisována pomocí rotačního tabletovacího stroje (HT P-22 od společnosti Hata Tekkosho) s razníkem φ 5,5 mm při tabletovacím tlaku asi 500 kp/razník na tablety o hmotnosti 60 mg. Dále, 800 dílů výsledných tablet bylo stříkáno a povlečeno způsobem popsaným v příkladu 5 pro získání filmem povlečených tablet podle technického řešení.

20 <Výsledky předběžného testu stability přípravku se solifenacinem připraveným mokřým granulacním procesem>

Byl proveden předběžný test stability tablet solifenacin sukcinátu vyrobených s jiným pojivovým roztokem než byl použit pro granulaci (za podmínek 25 °C a 60% RV). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

25 Tablety podle srovnávacího příkladu 4, vyrobené za použití HPMC, nemohly být dostatečně stabilizovány. Ani když byla zkoušena pojiva jiných typů, škrob nemohl zlepšit stabilitu, jak je uvedeno ve srovnávacím příkladu 5. Jak je znázorněno v příkladu 5, použití PEG zlepšilo stabilitu. Bylo zjištěno, že i za horších podmínek teploty a vlhkosti než 25 °C a 60% RV mohla být zachována stabilita přípravku se solifenacinem.

30 Výsledky předběžného testu stability tablet se solifenacinem

Podmínky skladování: 25 °C a 60% RV

Balení: lahvička z HDPE s kovovým uzávěrem

Testováno: příslušné látky (množství vzniklého hlavního produktu degradace F1)

Tabulka 3

	Příklad 5	Srovnávací příklad 4	Srovnávací příklad 5
Výchozí	0,07 %	0,10 %	0,07 %
po 3 měsících	0,11 %	0,12 %	0,17 %
po 6 měsících	0,11 %	0,34%	0,35 %
po 12 měsících	0,17 %	-	-
HDPE: Vysokohustotní polyethylen			

35

Průmyslová využitelnost

Znaky technického řešení spočívají ve vysvětlení příčiny degradace farmaceuticky účinné látky v přípravku obsahujícím solifenacin nebo jeho sůl v průběhu času, kterou byl amorfni solifenacin

nebo jeho amorfni sůl. Vyrobením tohoto přípravku při nastavení amorfního podílu na stanovenou nebo nižší hodnotu mohl být prvně poskytnut stabilní přípravek solifenacinu nebo jeho soli, který je průmyslově velmi výhodný. V přípravku obsahujícím solifenacin nebo jeho sůl může být navíc obsažen inhibitor vytváření amorfni fáze pro umožnění poskytnutí stabilního přípravku solifenacinu nebo jeho soli, který je průmyslově velmi výhodný.

Technické řešení je tedy použitelné jako technika umožňující poskytnutí stabilní kompozice solifenacinu nebo jeho soli pro použití v pevném přípravku, jehož vyvinutí jako farmaceutického produktu pro léčení polakisurie a močové inkontinence bylo velmi potřebné.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Farmaceutická tableta pro použití v pevném přípravku, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje (i) krystalický solifenacin nebo jeho sůl a (ii) farmaceutickou pomocnou látku, přičemž amorfni podíl solifenacinu nebo jeho soli je 77 % nebo menší, který je měřen analýzou NMR v pevné fázi použitím přístroje NMR v pevné fázi nebo spektrometrií v blízkém infračerveném spektru použitím měření spektra pomocí Fourierovy transformační infračervené spektrometrie.
2. Farmaceutická tableta pro použití v pevném přípravku podle nároku 1 připravitelná způsobem zahrnující krok mísení solifenacinu nebo jeho soli s farmaceutickou pomocnou látkou bez použití jakéhokoliv rozpouštědla, po kterém následuje tvarování směsi lisováním.
3. Farmaceutická tableta pro použití v pevném přípravku podle nároku 1 připravitelná způsobem zahrnujícím krok podporující krystalizaci amorfniho solifenacinu nebo jeho amorfni soli.
4. Farmaceutická tableta pro použití v pevném přípravku podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceutická pomocná látka je vybrána ze skupiny skládající se z pojiva, desintegrátoru, kyselého činidla, pěnícího činidla, umělého sladidla, příchuti, lubrikantu, barviva, stabilizátoru, pufru, antioxidantu a povrchově aktivního činidla.
5. Farmaceutická tableta pro použití v pevném přípravku podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceutická pomocná látka je pojivo.
6. Farmaceutická tableta pro použití v pevném přípravku podle nároku 1, připravitelná mokrým granulačním procesem zahrnující:
 - (i) krok mísení solifenacinu nebo jeho soli s farmaceutickou pomocnou látkou;
 - (ii) krok stříkání pojivového roztoku na kompozici získanou v kroku (i) k přípravě granulí, a
 - (iii) krok lisování směsi získané v kroku (ii).
7. Farmaceutická tableta pro použití v pevném přípravku podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsah vlhkosti granulí, měřený během nebo po stříkání, je 9 % nebo menší.
8. Směs solifenacinu nebo jeho soli a farmaceutické pomocné látky, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje amorfni a krystalický solifenacin nebo jeho amorfni a krystalickou sůl, a přičemž amorfni podíl solifenacinu nebo jeho soli je 77 % nebo menší.
9. Směs solifenacinu podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceutická pomocná látka je vybrána ze skupiny skládající se z pojiva, desintegrátoru, kyselého činidla, pěnícího činidla, umělého sladidla, příchuti, lubrikantu, barviva, stabilizátoru, pufru, antioxidantu a povrchově aktivního činidla.
10. Směs solifenacinu podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceutická pomocná látka je pojivo.

Konec dokumentu