

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-160**
(22) Přihlášeno: **26.02.2007**
(40) Zveřejněno: **29.10.2008**
(Věstník č. 44/2008)
(47) Uděleno: **09.06.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **20.07.2011**
(Věstník č. 29/2011)

(11) Číslo dokumentu:

302 585

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)
C07C 215/46 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 2006/0194987 A; US 2006/0194876 A; WO 98/29402 A; EP 325 571 A.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Hejtmánková Ludmila, Přelouč, CZ
Svoboda Martin, Lázně Bohdaneč, CZ
Vosátka Václav, Praha 10 - Strašnice, CZ

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

Krystalická sůl 2-[(1R)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-fenylpropyl]-4-methylfenolu s kyselinou (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandiovou

(57) Anotace:

Způsob výroby krystalické soli 2-[(1R)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-fenylpropyl]-4-methylfenolu s kyselinou (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandiovou, známé pod názvem R-tolterodin vinan, charakterizovaná těmito parametry:

- a) alespoň 90 % všech krystalů se vyskytuje ve velikosti menší než 30 μm,
- b) alespoň 40 % krystalické hmoty je menší než 250 μm,
- c) maximální velikost krystalů nepřevyšuje 800 μm,
- d) sůl obsahuje méně než 0,1 % hmotnostních nežádoucího enantiomeru S tolterodin vinanu,
- e) analytický test na síranové popely (Pharm. Eur.) poskytne hodnotu nižší než 0,1 %, jenž zahrnuje alespoň jednu krystalizaci této látky z vody, přičemž krystalizace z vody je konečným krokem výroby.

CZ 302585 B6

Krystalická sůl 2-[(1R)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-fenylpropyl]-4-methylfenolu s kyselinou (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandiovou

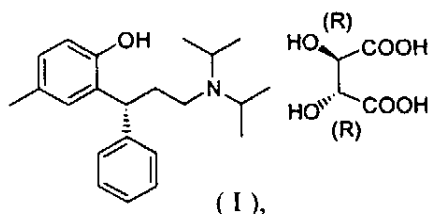
5 Oblast techniky

Vynález se týká soli 2-[(1R)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-fenylpropyl]-4-methylfenolu s kyselinou (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandiovou, známého močového spazmolytika, ve výhodné krystalické formě pro přípravu farmaceutické kompozice.

10

Dosavadní stav techniky

15 2-[(1R)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-fenylpropyl]-4-methylfenol, známý pod názvem tolterodin, popřípadě R tolterodin, se v lékové kompozici používá ve formě soli s kyselinou (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandiovou vzorce I



20 V této přihlášce je tato sůl pro jednoduchost nazývána R Tolterodin vinan.

Postup přípravy R Tolterodin vinanu byl popsán v patentu EP 325 571. Konečný stupeň výroby je popsán v příkladu 12 daného dokumentu. Racemický tolterodin je rozpuštěn v ethanolu. K roztoku je přidán alkoholický roztok kyseliny vinné. Směs je na několika minut ohřata a následně ochlazená, čímž se vyvolá krystalizace. K získání čisté látky je produkt znovu překrystalizován z ethanolu.

30 Čistota takto vyrobeného R Tolterodin vinanu obvykle není zcela vyhovující a krystalizace se musí několikrát opakovat. Jak je ukázáno v níže uvedených příkladech, i po třikrát opakovaném překrystalování je stále ještě obsah nežádoucího S-Tolterodinu 0,2 %. Přestože byl obsah organických nečistot vyhovující, ukázalo se, že problémem je anorganické nečistoty, jak se ukazuje z výsledku stanovení síranového popela v množství 0,34 %. tyto hodnoty byly na hranici přijatelnosti a neodpovídaly zpřísňujícím se požadavkům na farmaceutické aktivity ingredience. Opakováním krystalizace klesají koncentrace nečistot jen velmi pomalu za cenu rostoucích ztrát. Otázkou bylo, zda jsou pro farmaceutickou kompozici tyto dosažené čistoty vyhovující, či nikoli.

35 Problémem byla stabilita farmaceutické kompozice. Aplikace běžně vyráběné farmaceutické kompozice uvedené v citovaném EP 325 571 neposkytla dostatečně stabilní produkt; s časem se vyskytovaly v kompozici degradační produkty ve větší míře, než bylo únosné.

40 Dalším problémem je, aby kompozice s takto vyrobeným produktem dosáhla požadované rychlosti uvolňování aktivní látky, která pak přímo souvisí s farmakologickým účinkem přípravku. Běžným postup je zmenšení velikosti krystalů. Výše popsanou krystalizací se získají velké krystaly, které neumožní dostatečně rychlé uvolňování účinné látky a jsou pro použití nevhodné. 45 Mletí takto získaných krystalů je obtížné. Rozemleté částice významně lepí a mají tendenci ulpívat na zařízení popřípadě tvořit shluky.

Uvedené problémy řeší předkládaný vynález.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je krystalická sůl 2-[(1R)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-fenylpropyl]-4-methylfenolu s kyselinou (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandiovou, známá pod názvem R-tolterodin vinan, jejíž rozměry jsou

- a) alespoň 90 % všech krystalů se vyskytuje ve velikosti menší než 30 μm ,
- b) alespoň 40% krystalické hmoty s velikostí částic menší než 250 μm ,
- c) maximální velikost krystalů nepřevyšuje 800 μm , dále jejíž čistotu lze charakterizovat tak, že
- b) obsahuje méně než 0,1 % hmotnostních nežádoucího enantiomeru S tolterodin vinanu
- e) analytický test na síranové popely (Pharm. Eur.) poskytne hodnotu nižší než 0,1 %.

Podstatou je zároveň farmaceutická kompozice s touto krystalickou solí s obsahem dalších pomocných látek, komprimovaná do tablet a opatřená potahem.

Jak se ukázalo, tato kompozice při standardním testu uvolňování účinné látky podle Pharm. Eur. pádlovou metodou při otáčkách 50 min^{-1} v mediu 0,1M HCl je za dobu 5 minut rozpuštěno minimálně 40 % hmotnostních celkového obsahu účinné látky a minimálně 60 % ve fosfátovém pufru pH 6,8 za stejných podmínek.

Kompozice výhodně obsahuje v hmotnostních procentech účinnou látku v množství 1 až 2,5 %, 70 až 95 % plniva, 2 až 10 % desintegrantu a 0,5 až 4 % lubrikantu, přičemž lubrikant je zvolen ze skupiny látek zahrnující stearyl fumarát sodný, stearovou kyselinu, hydrogenovaný ricinový olej a stearát hlinitý, popřípadě jejich kombinaci.

V neposlední řadě je podstatou vynálezu i postup, jak se k této nově nalezené formě substance dopracovat. Postup zahrnuje dosud nepopsaný proces krystalizace z vody.

S výhodou se postupuje tak, že se surový R tolterodin vinan suspenduje ve vodě, suspenze se zahřeje k varu a při této teplotě se udržuje, dokud nedojde k rozpuštění, načež se provede krystalizace ochlazením roztoku. Výhodně se použije hmotnostní poměr R tolterodin vinan k vodě 1 : 5 až 1 : 20, přednostně 1 : 7 až 1 : 15.

Postup může být proveden tak, že se nejprve racemická sůl hydrogenbromit tolterodinu převede působením báze na tolterodin, který se následně v roztoku C1 až C3 alkoholu převede reakcí s kyselinou vinnou na vinan a příslušný diastereoizomer se nechá vykrystalizovat, a po případné krystalizaci produktu z ethanolu se provede konečná krystalizace z vody.

Podrobný popis vynálezu

Jednotlivé parametry substance R-Tolterodin vinanu, tak jak jsou popsány, z hlediska problémů, které řeší:

45 Problém stability farmaceutické kompozice

Známa farmaceutická kompozice s aktivní ingrediencí vyrobenou známým postupem oboje podle patentového spisu EP 325 571, neposkytla vyhovující substanci. Kompozice nebyla stabilní a účinná látka se uvolňovala nedostatečnou rychlostí.

Při podrobném testování stability produktu se ukázalo, že jsou na závadu hořečnaté nebo vápenaté ionty, které způsobují rozklad. Z tohoto důvodu bylo nutno se vyhnout těmto iontům v pomocných látkách. Tyto ionty jsou přítomné v běžně používaných lubrikantech. Z toho důvodu byly pro kompozici využity lubrikanty ze skupiny látek zahrnující stearyl fumarát sodný, stea-

rovou kyselinu, hydrogenovaný ricinový olej a stearat hlinitý, popřípadě jejich kombinace. Tímto se dosáhlo vyhovujících krátkodobých stabilit.

Při úvahách o dlouhodobě stabilní lékové formě byl zjevný požadavek na odstranění i stopových množství těchto prvků, které se při prvním přiblížení stanovovaly formou síranového popela. Z hlediska stability se tato nečistota tedy ukázala jako velmi důležitá. Ze zjištění negativního vlivu těchto prvků vyplynulo, substance, která by měla být dlouhodobě stabilní musí vykazovat nízký obsah síranového popela. Jako vyhovující se ukázalo hodnota pod 0,3 %.

10 Problém rychlosti uvolňování

R-Tolterodin vinan je špatně rozpustný ve vodě, a tudíž se daly předpokládat problémy s rychlostí jeho uvolňování do vodných medií. Tato rychlost uvolňování hraje významnou roli v biologické dostupnosti preparátu. Běžný postup, jak zlepšit tuto dostupnost, je mletí produktu. V případě R-Tolterodinu vinanu se však částice mlety velmi obtížně. Ukazovalo se, že částice obsahují buď příliš velké krystaly, nebo vysoký podíl prachových částic, které působily problém při manipulaci s materiálem.

V zásadě bylo možno umlít materiál na velmi drobné částice a dosáhnout tak až například 90 % všech částic s velikostí pod 30 μm . Velmi malé částice však tvořily shluky, které se pravděpodobně ve vodném mediu nerozpadaly, a problém rychlosti uvolňování tak nebyl zcela vyřešen. Pro úspěšnou formulaci se tedy ukázala důležitá podmínka hmotnostních podílů; je tedy nutno, aby alespoň 40% celé hmoty prošlo sítím 250 μm . Poslední podmínkou bylo vyloučení výskytu ojedinělých velkých krystalů. Přestože je jejich počet zcela zanedbatelný, mohou hmotnostně představovat nezanedbatelný podíl. Žádný krystal by tedy neměl přesáhnout velikost 800 μm .

Problém nežádoucího S-Tolterodinu

Optická čistota je zjevným důležitým požadavkem pro farmaceutické substance. V případě R-Tolterodinu vinanu obsah opačného enantiomeru po třech krystalizacích z ethanolu je asi 0,2 %. Tato hodnota se zatím jevila jako vyhovující. Požadavky na čistotu produktu využitelného do farmaceutické kompozice se však stále zpřísňují. Substance s obsahem S-tolterodinu méně než 0,1 % vychází lépe vstříc těmto novým požadavkům.

35 Farmaceutická kompozice

Při přípravě farmaceutické kompozice byla otázkou, jak ovlivní aktivní farmaceutická ingredience nových parametrů chování farmaceutické kompozice. Kompozice podle vynálezu byla připravena ve formě potahovaných tablet. Ukázalo se, že dosahuje výborných profilů uvolňování účinné látky. Zejména v neutrálním prostředí fosfátového pufru (pH 6,8) dosáhla uvolnění podstatné části účinné látky již v průběhu prvních 5 minut.

Pro spojení dobré rychlosti uvolňování účinné látky se stabilitou farmaceutické kompozice se ukázalo výhodné složení obsahující účinnou látku v množství 1 až 2,5 %, 70 až 95 % plniva, 2 až 10 % desintegrantu a 0,5 až 4 % lubrikantu, přičemž lubrikant je zvolen ze skupiny látek zahrnující stearyl fumarát sodný, stearovou kyselinu, hydrogenovaný ricinový olej a stearat hlinitý, popřípadě jejich kombinací.

Postup přípravy aktivní ingredience

Samotný R-Tolterodin vinan patří k farmaceutickým ingrediencím, které jsou za studena ve vodě špatně rozpustné, což vede k výše zmíněným problémům s uvolňováním účinné látky z farmaceutické kompozice do vodných medií. Pravděpodobně byl tento fakt důvodem, proč je v literatuře popsána krystalizace z ethanolu.

Překvapivě se však ukázalo, že krystalizace z vody vede k účinné látce, která odpovídá výše diskutovaným parametrům produktu.

5 Přehled obrázků na výkresech

Obrázky znázorňují výsledky měření velikosti částic produktu připraveného podle příkladu 2 mikroskopickou metodou.

- 10 Obr. 1 znázorňuje šarží I, kde je 91,95 % všech částic menších než 30 μm ; 40,9 % hmotnosti materiálu by prošlo sítem 250 μm a maximální velikost krystalu 623 μm .

Obr. 2 znázorňuje šarží II, kde 94,73 % částic je menších než 30 μm ; 47,2% hmotnosti materiálu by prošlo sítem 250 μm a maximální velikost krystalu je 439 μm .

- 15 Obr. 3 znázorňuje šarží III, kde 89,29 % částic je menších než 30 μm ; 41,3 % hmotnosti materiálu by prošlo sítem 250 μm a maximální velikost krystalu je 702 μm .

20 Příklady provedení vynálezu

Vynález blíže osvětlí následující příklady.

25 Příklad 1 Farmaceutická kompozice podle EP 325 571

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

- 30 Pro zpracování lékové formy byla použita technologie přímého tabletování.

Komerčně prodávány přípravek 1 a 2 mg

Léková forma – Potahované tablety

35

Složení – jádro – potah

- | | |
|--|----------------------------|
| – mikrokrytalická celulóza | – hydromeloza |
| – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | – mikrokrytalická celulóza |
| – explotab | – kyselina stearová |
| 40 – stearat hořečnatý | – oxid titaničitý |
| – koloidní oxid křemičitý | |

Tabulka č. 1. Stabilitní hodnocení vyrobeného produktu (označeno šarže 020104 a komerčně vyráběného přípravku)

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

Stabilitní hodnocení bylo provedené ve dvou obalech, PVC a PVC/PVDC.

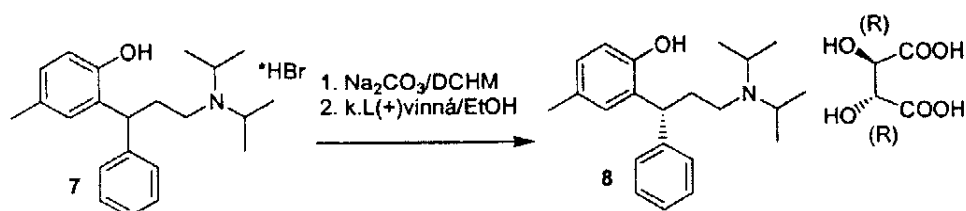
Vždy u daného typu obalu v levé kolonce obsah nejvýše zastoupené nečistoty a v pravé kolonce suma nečistot.

Po 3 měsících při zátěži 40 °C a 75% relativní vlhkosti došlo k nárůstu všech nečistot v obalu PVC na 0,56 a v obalu PVC/PVDC na 0,36 %.

Po 6 měsících při zátěži 40 °C a 75% relativní vlhkosti došlo k nárůstu všech nečistot v obalu PVC na 0,92 % a v obalu PVC/PVDC na 0,83 % podobně jako u originálního prodáváného přípravku. Viz tabulka č. 1.

Příklad 2 Testování krystalizace

R-Tolterodin vinan byl připraven podle schématu:



Aparatura: skleněná dělička 80 l opatřená míchadlem

Postup: Hydrobromid tolterodinu 7 byl míchán ve směsi 5% Na₂CO₃ a dichlormethanu do rozpuštění produktu, cca 1 hod. Organická fáze byla oddělena a přefiltrována. Vodná vrstva byla

extrahována ještě 2x dichlormethanem. Spojené organické fáze byly extrahovány vodou a zahuštěny na RVo. Získaná báze tolterodinu byla rozpuštěna v ethanolu a byl přidán roztok kyseliny L(+)-vinné v ethanolu. Roztok byl po přidání očka bez míchání ponechán do druhého dne při teplotě místnosti. Po filtraci byl surový produkt krystalizován z ethanolu, Šarže I třikrát, Šarže II a III dvakrát, cca 50 litrů rozpouštědla na 1 kg R(+)-tolterodinu vinanu. Čtvrtá krystalizace u první šarže a třetí krystalizace u druhé a třetí šarže byly provedeny z vody, cca 10 litrů na 1 kg R(+)-tolterodinu vinanu.

Teoretický výtěžek: I 2,1 I II 4,2 I III 4,45 kg

Skutečný výtěžek:

Šarže I:	1,0 kg, tj. 47,4 %	kvalita dle HPLC	99,63 %	S(-)-tolterodin
Šarže II:	2,4 kg, tj. 57,0 %		99,70 %	
Šarže III:	2,1 kg, tj. 47,2 %		99,84 %	13,4 %

I. krystalizace:

Výtěžek:

Šarže I:	0,87 kg, tj. 80,0 %	kvalita dle HPLC	99,77 %	S(-)-tolterodin 3,3 %
Šarže II:	1,74 kg, tj. 72,5 %		99,70 %	3,7 %
Šarže III:	1,60 kg, tj. 76,2 %		99,27 %	3,2 %

II. krystalizace:

Výtěžek:

Šarže I:	0,67 kg, tj. 77,5 %	kvalita dle HPLC	99,85 %	S(-)-tolterodin 0,70%
Šarže II:	1,50 kg, tj. 86,2 %	neanalyzováno		0,76 %
Šarže III:	1,33 kg, tj. 83,1 %		99,89 %	0,85 %

Po dvou krystalizacích z ethanolu byl stále ještě obsah S Tolterodinu nevyhovující.

III. krystalizace:

Výtěžek:

Šarže I:	0,53 kg, tj. 85,5 %	kvalita dle HPLC	99,73 %	S(-)-tolterodin 0,19%
Šarže II:	1,26 kg, tj. 84,0 %		99,95 %	<0,07 %
Šarže III:	1,13 kg, tj. 85,0 %		100,0 %	<0,07 %

Po provedení krystalizace z vody klesl obsah S Tolterodinu u obou šarží na neměřitelnou hodnotu (<0,07 %), krystalizací z ethanolu se pohyboval stále na hranici přijatelnosti 0,2 %. Po třech krystalizacích z ethanolu nebyl u šarže I stále vyhovující obsah síranového popela, dosáhl hodnoty 0,34 %. Proto byla provedena ještě jedna krystalizace.

Šarže I:	0,40 kg, tj. 76,0 %	kvalita dle HPLC	99,81 %	S(-)-tolterodin <0,07%
----------	---------------------	------------------	---------	------------------------

Po této krystalizaci byl obsah síranového popela 0,03 % rovněž obsah S-tolterodinu klesl na očekávanou hodnotu.

U všech šarží bylo dále bez jakékoli úpravy provedeno měření velikostí částic mikroskopickou metodou.

Výsledky:

Šarže I (Obrázek 1): 91,95 % všech částic menších než 30 μm ; 40,9 % hmotnosti materiálu by prošlo sítím 250 μm a maximální velikost krystalu byla 623 μm .

Šarže II (obrázek 2): 94,73 % částic menších než 30 μm ; 47,2 % hmotnosti materiálu by prošlo sítím 250 μm a maximální velikost krystalu byla 439 μm .

Šarže III (obrázek 3): 89,29 % částic menších než 30 µm; 41,3 % hmotnosti materiálu byl prošlo sítím 250 µm a maximální velikost krystalu byla 702 µm.

5

Příklad 3

Nejvýhodnější postup výroby API

- 10 Hydrobromid tolterodinu 7 v množství 3,4 kg (8,4 mol) byl míchán ve směsi 5% Na₂CO₃ připraveného rozpuštěním 0,9 kg uhličitanu sodného ve vodě a upraveném objemu na 18 litrů roztoku a 27 litrů dichlormethanu po dobu cca 60 min. Organická fáze byla oddělena, vodná vrstva byla extrahována ještě 2x 5 litry dichlormethanu. Za spojených organických fází bylo oddestilováno rozpouštědlo. Získaná báze tolterodinu byla rozpuštěna v 30 litrech ethanolu a byl přidán roztok
- 15 1,26 kg (8,4 mol) kyseliny L(+) vinné v 65 litrech ethanolu. Roztok byl míchán cca 2 hodiny a poté uložen do lednice při teplotě cca 5 až 8 °C. Druhý den byl vyloučený produkt odfiltrován. Krystaly byly promyty vychlazeným ethanolom a vysušeny. Surový produkt byl nejprve krystalizován z ethanolu. R Tolterodin vinan v množství 2,2 kg byl za refluxu rozpuštěn v 110 litrech ethanolu. Roztok byl ponechán bez míchání samovolně chladnout do druhého dne. Vyloučené
- 20 krystaly byly odfiltrovány a usušeny. Finální krystalizace byla provedena z vody. Produkt krystalizovaný z ethanolu v množství 1,76 kg byl za refluxu rozpuštěn v 18 litrech vody. Roztok byl ponechán bez míchání samovolně chladnout do druhého dne. Vyloučené krystaly byly odděleny filtrací a usušeny. Bylo získáno 1,5 kg R Tolterodinu vinanu v deklarované kvalitě.

25

Příklad 4

R Tolterodin vinan vyrobený v příkladu 3 byl použit pro výrobu farmaceutické kompozice přímým tabletováním (tabletování bez předchozích úprav tabletovací směsi).

30

Složení pro sílu 1 a 2 mg R Tolterodin vinanu.

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

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

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

5

Test čistoty Skladovací podmínky: 40 °C/75 % R.V.				
čas [měsíc]	Znamé nečistoty	Neznámé nečistoty	Suma všech nečistot	Optická čistota (S)enantiomer
	Max. 0,5 %	Max. 0,5 %	Max. 1,0 %	Max. 0,5 %
0	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,12 %
3	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	-
6	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	

Rychlost uvolňování účinné látky za podmínek definovaných v Pharm. Eur. měřeno pádlovou metodou při otáčkách 50 min⁻¹:

10

Uvolňování účinné látky v 0,1 M HCl

T[min]	% účinné látky
0	0
5	56,6
10	81,07
15	89,95
20	94,28
30	98,51

- 15 Ukazuje se, že již za 5 minut je uvolněno více než 50 % aktivní složky, za 15 minut asi 90 % a po 30 min je uvolněna prakticky všechna účinná látka.

Uvolňování účinné látky ve fosfátovém pufru při pH 6,8

T[min]	% účinné látky
0	0
5	74,2
10	83,31
15	87,97
20	90,46
30	93,49

Za pět minut je rozpuštěno více než 70 % a za 20 minut více než 90 % celkového obsahu účinné látky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby krystalické soli 2-[(1R)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-fenylpropyl]-4-methylfenolu s kyselinou (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandiovou, známé pod názvem R-tolterodin vinan, která vyhovuje následujícím parametrům:

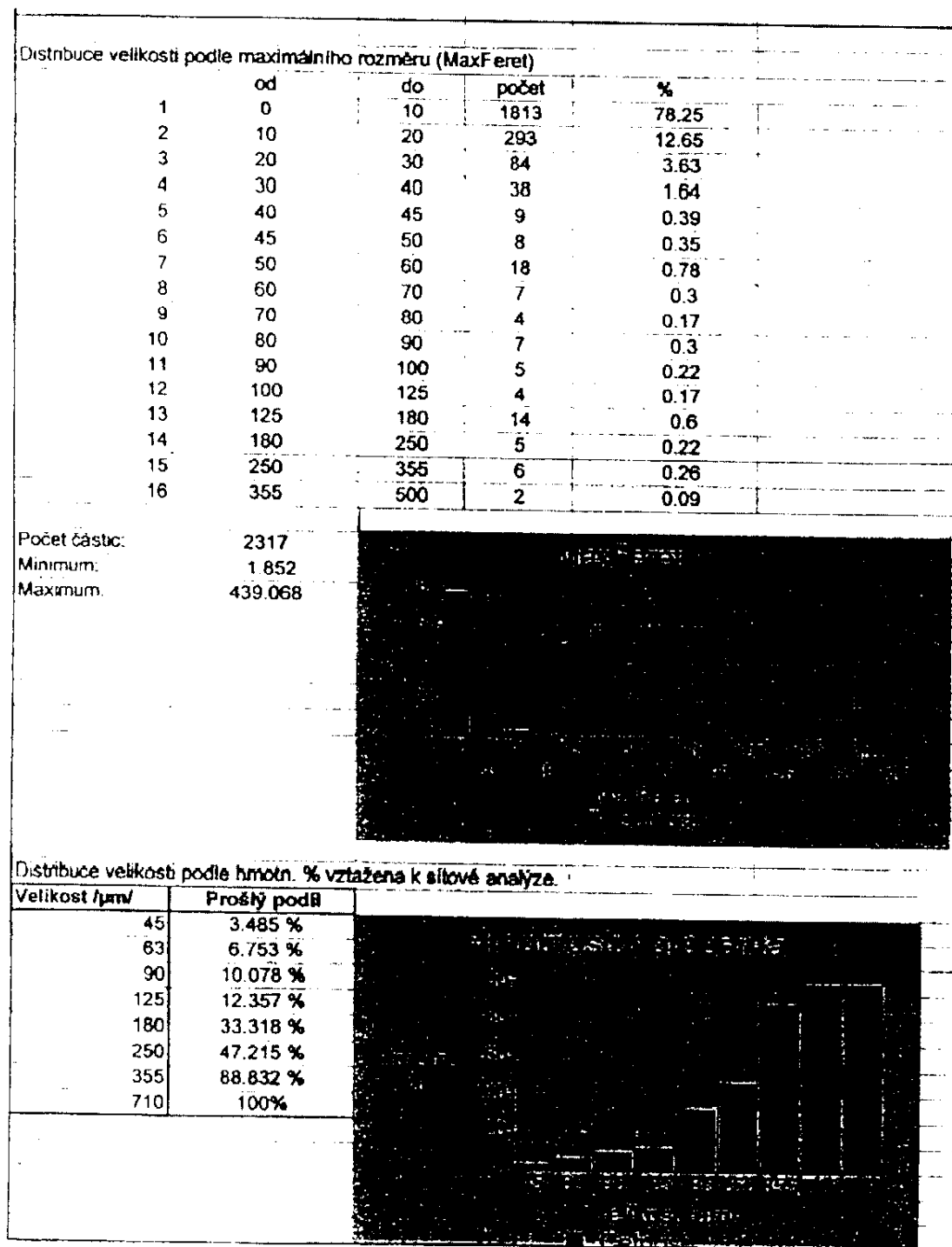
- alespoň 90 % všech částic se vyskytuje ve velikosti menší než 30 μm ,
- alespoň 40 % hmotn. materiálu je menší než 250 μm ,
- maximální velikost krystalů nepřevyšuje 800 μm ,
- obsahuje méně než 0,1 % hmotn. nežádoucího enantiomeru S tolterodin vinanu,
- analytický test na síranové popely podle Pharm. Eur. poskytne hodnotu nižší než 0,1 %,

přičemž se nejprve racemická sůl hydrogenbromid tolterodinu převede působením báze na tolterodin, který se následně v roztoku C1 až C3 alkoholu převede reakcí s kyselinou vinnou na vinan a příslušný diastereoizomer se nechá vykrystalizovat, **vyznačující se tím**, že zahrnuje alespoň jednu krystalizaci této látky z vody, při níž se surový R tolterodin vinan suspenduje ve vodě, přičemž hmotnostní poměr R tolterodin vinanu k vodě je 1 : 5 až 1 : 20, suspenze se zahřeje k varu a při této teplotě se udržuje, dokud nedojde k rozpuštění, načež se provede krystalizace z vody ochlazením roztoku, přičemž krystalizace z vody je konečným krokem výroby.

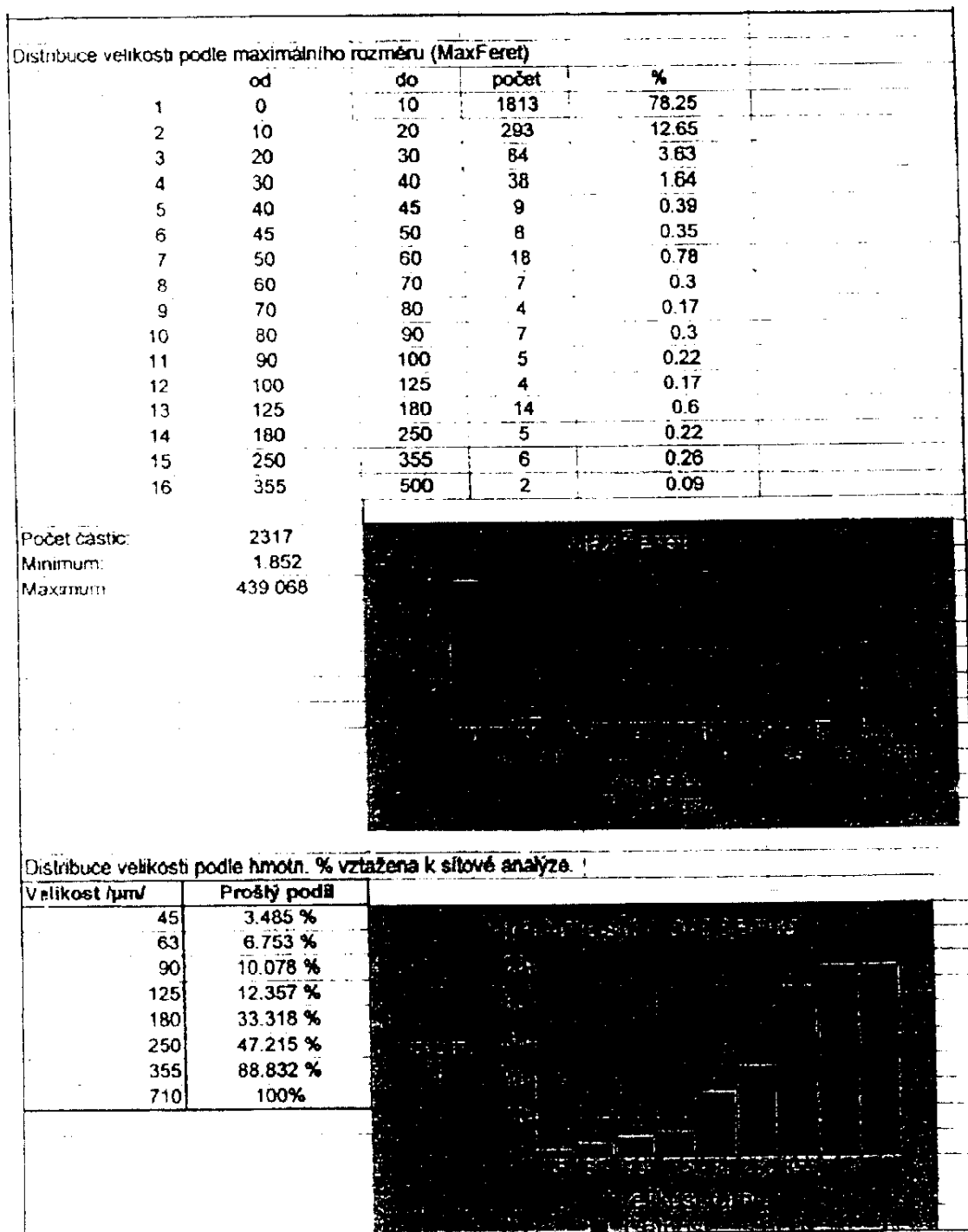
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr R tolterodin vinanu k vodě je 1 : 7 až 1 : 15.

3. Způsob podle nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se nejprve racemická sůl hydrogenbromid tolterodinu převede působením báze na tolterodin, který se následně v roztoku C1 až C3 alkoholu převede reakcí s kyselinou vinnou na vinan a příslušný diastereoizomer se nechá vykrystalizovat, a po případné krystalizaci produktu z ethanolu se provede konečná krystalizace z vody.

Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3

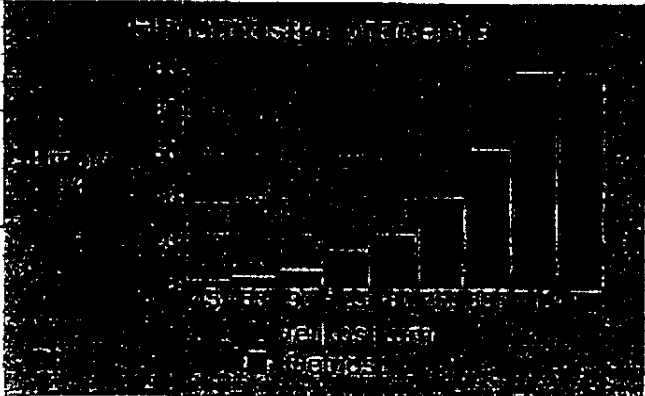
Název:	Toiterodin R (+)	Datum:	25.10.2004
	vinan		
Materiál:	3979	Vzorek Lims:	/
Šarže:	0030704	Šarže Lims:	/
Přjemka:	VÚFB, MOK	Výrobce:	VÚFB
Protokol:	1566/DČ/04	Analýzoval:	Hořáková
	3496/SO/04		

Distribuce velikosti podle maximálního rozměru (MaxFeret)				
	od	do	počet	%
1	0	10	1660	66.29
2	10	20	435	17.37
3	20	30	141	5.63
4	30	40	69	2.76
5	40	45	17	0.68
6	45	50	14	0.56
7	50	60	30	1.2
8	60	70	17	0.68
9	70	80	14	0.56
10	80	90	14	0.56
11	90	100	8	0.32
12	100	125	29	1.16
13	125	180	15	0.6
14	180	250	18	0.72
15	250	355	15	0.6
16	355	710	8	0.32

Počet částic:	2504
Minimum:	1.852
Maximum:	701.807



Distribuce velikosti podle hmotn. % vztažena k síťové analýze	
Velikost /µm/	Prošílý podíl
45	2.314 %
63	4.209 %
90	8.1 %
125	16.564 %
180	24.364 %
250	41.298 %
355	63.341 %
710	100%



Konec dokumentu