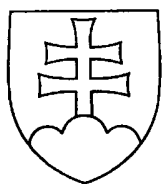


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ÚŽITKOVÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

6199

(13) Druh dokumentu: **Y1**

(51) Int. Cl. (2012.01):

A61K 31/00
A61K 47/00
A61K 9/00
A61P 1/00
A61P 13/00
A61P 27/00
C07D 453/00

- (21) Číslo prihlášky: **5020-2011**
(22) Dátum podania prihlášky: **24. 3. 2005**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **556025 P, 638388 P**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 3. 2004, 27. 12. 2004**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(43) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 3. 2012**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2012**
(45) Dátum oznámenia o zápise úžitkového vzoru: **6. 8. 2012**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2012**
(47) Dátum zápisu a sprístupnenia úžitkového vzoru verejnosti: **21. 6. 2012**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej patentovej prihlášky v prípade odbočenia: **EP 2 156 824**
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **Astellas Pharma Inc., Tokyo, JP;**

(72) Pôvodca: **Sugihara Akio, Shizuoka, JP;**
Yasuji Takehiko, Shizuoka, JP;
Masaki Katsuhiko, Shizuoka, JP;
Murayama Daisuke, Shizuoka, JP;

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, Bratislava, SK;**

(54) Názov **Farmaceutická kompozícia solifenacínu alebo jeho soli na využitie v pevnom prípravku a použitie látky s etylénoxidovým reťazcom**

(57) Anotácia:
Farmaceutická kompozícia solifenacínu alebo jeho soli, ktorá je stabilná a chránená pred rozkladom v priebehu času na použitie v pevnom farmaceutickom prípravku, obsahuje kryštalický a amorfny solifenacín alebo jeho kryštalickú a amorfную soľ, pričom amorfny podiel je 77 % alebo menší, spolu s inhibítorom amorfizácie. Ako inhibítor amorfizácie je použitá látka majúca etylénoxidový reťazec, ako je polyetylén glykol.

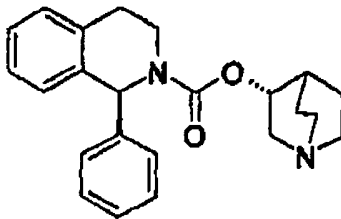
SK 6199 Y1

Oblasť techniky

Technické riešenie sa týka kompozície solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku, pričom táto kompozícia obsahuje kryštalický solifenacín alebo jeho soľ s amorfným podielom v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu výsledného produktu, ako aj spôsobu jeho výroby. Technické riešenie sa ďalej týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej solifenacín alebo jeho soľ a inhibitor vzniku amorfnej fázy.

Doterajší stav techniky

Solifenacín je reprezentovaný nasledujúcim vzorcom (I):



(I)

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

Je známe, že rad derivátov chinuklidínu vrátane solifenacínu alebo jeho soli má vynikajúci selektívny antagonistický účinok proti receptorom muskarínu M_3 a sú použiteľné ako profylaktické alebo terapeutické účinné látky proti chorobám močového traktu, ako sú nervová polakisúria, neurogénny mechúr, nočné pomôčovanie, nestabilný mechúr, stiahnutie mechúra a chronická cysticída, ako aj respiračným chorobám, ako sú chronické okluzívne choroby pľúc, chronická bronchitída, astma a rinitída (pozri patentový dokument 1).

Spôsob výroby solifenacín hydrochloridu je opísaný v príklade 8 v patentovom dokumente 1, kde kryštál vznikajúci kryštalizáciou v zmesi rozpúšťadiel acetonitril a dietyléter má bod topenia 212 až 214 °C a má špecifickú rotáciu ($[\alpha]^{25}_D$ 98,1 ($c = 1,00$, EtOH).

Patentový dokument 1 neobsahuje žiadny opis či informáciu týkajúcu sa významnej degradácie amorfného solifenacínu alebo jeho amorfnej soli, alebo solifenacín sukcinátu ako aktívnej farmaceutickej zložky v prípravku v priebehu času, keď je solifenacín sukcinát pripravovaný bežným farmaceutickým výrobným procesom.

Nepatentový dokument 1, zverejnený japonským ministerstvom zdravotníctva, Labor and Welfare, jún 2003, zahŕňa opis špecifikácie liekových produktov, totiž koncept produktov degradácie (nečistôt) v nových liekových produktoch, ako bolo pozorované v testoch stability. Podľa tohto dokumentu prahový obsah produktov degradácie, vyžadujúcich bezpečnostnú kvalifikáciu, v liekovom produkte je nižší než buď 1,0 % ako percento produktu degradácie obsiahnutého v liečivej látke alebo 50 µg ako celková denná dávka produktu degradácie, keď je množstvo liečivej látky podávané denne menšie než 10 mg. Keď je množstvo liečivej látky podávané denne 10 mg alebo vyššie až 100 mg alebo menšie, prahový obsah produktov degradácie, vyžadujúcich bezpečnostnú kvalifikáciu, v liekovom produkte je nižší než buď 0,5 % ako percento produktu degradácie obsiahnutého v liečivej látke alebo 200 µg ako celková denná dávka produktu degradácie. Špecifikácia produktu degradácie, ktorý môže byť zistený bez nutnosti bezpečnostnej kvalifikácie produktu degradácie, teda je všeobecne 1,0 % alebo menej produktu degradácie obsiahnutého v liečivej látke, keď má prípravok napríklad obsah 5 mg liečivej látky. Keď má prípravok napríklad obsah 10 mg liečivej látky, je percento produktu degradácie obsiahnutého v liečivej látke 0,5 % alebo menej.

Prípravky so solifenacínom, v súčasnosti pripravované na uvedenie na trh na základe výsledkov klinických skúšok, sú 2,5 mg, 5 mg a 10 mg tablety. Aby tieto prípravky mali stabilitu opísanú v nepatentovom dokumente 1, je potrebné počítať s tým, že množstvo hlavného produktu degradácie (tu ďalej označovaného skratkou F1) solifenacín sukcinátu k celkovému množstvu solifenacín sukcinátu a produktom jeho degradácie by malo byť nastavené na 0,5 % alebo menej, a že by toto množstvo malo byť riadené na 0,4 % alebo menej, čo berie do úvahy odchýlky šarže od šarže a chyby testov.

Patentový dokument 1: Opis EP 801 067

Nepatentový dokument 1: Oznámenie č. 0624001 vydané japonským výborom pre farmáciu (Japanese Committee of Pharmaceutical Affairs) „Revision of Guideline about Impurities in New Drug products containing Novel Active pharmaceutical ingredients“

Podstata technického riešenia

Riešený problém

Pôvodcovia technického riešenia granulovali solifenacín sukcinát pomocou procesu granulácie vo fluidnom lôžku za podmienok bežných pre odborníkov v odbore a vyrobili tablety na vývoj solifenacín sukcinátu ako vynikajúceho terapeutického činidla proti polakisúrii a močovej inkontinencii. Potom pôvodcovia technického riešenia uskutočňovali predbežné testy stability výsledných tabliet počas 6 mesiacov v urýchlennom teste (pri 40 °C a 75 % RV (relatívnej vlhkosti) za podmienok utesnenej fľaše) ako jednom z obvyklých testov stability. Pôvodcovia technického riešenia následne pozorovali pokles podielu solifenacín sukcinátu, takže množstvo vzniknutého F1 k celkovému množstvu solifenacín sukcinátu a produktov jeho degradácie prekročilo 0,4 % (podrobnosti pozri tabuľka 2). Pôvodcom technického riešenia bolo zrejmé, že je ťažké získať prípravok s farmaceuticky dostatočnou stabilitou takýmto obvyklým farmaceutickým výrobným procesom.

Je veľmi žiaduce poskytnúť pevný prípravok solifenacínu alebo jeho soli ako vynikajúcu terapeutickú účinnú látku proti polakisúrii a močovej inkontinencii, inými slovami, vyvinúť pevný prípravok solifenacínu alebo jeho soli stabilný v čase, ktorý môže inhibovať množstvo vzniknutého F1 vztiahnuté na celkové množstvo solifenacínu alebo jeho soli a produktov jeho degradácie na 0,4 % alebo menej.

Prostriedky na riešenie problému

Degradácia liečivej látky v prípravku všeobecne zahŕňa napríklad redoxnú reakciu, hydrolyznu reakciu, racemizáciu, fotodegradáciu a polymérnu degradáciu. Bolo opísané, že tieto reakcie korelujú s teplom, kyslíkom, svetlom, vodou a prebiehajú v interakcii s inými zlúčeninami. Ako je opísané, je nutné brať do úvahy početné príčiny súvisiace s degradáciou liečiva, aby boli získané stabilné liekové produkty. Za tohto stavu technickej úrovne pôvodcovia technického riešenia uskutočnili výskumy stabilizácie produktov so solifenacínom. Pôvodcovia technického riešenia neočakávane vysvetlili, že amorfny solifenacín sukcinát vzniknutý v priebehu výrobného procesu liekového produktu bol hlavnou príčinou degradácie účinnej farmaceutickej látky v priebehu času.

Okrem toho, pôvodcovia technického riešenia zistili, že amorfny podiel v liekových produktoch môže byť inhibovaný nastavením obsahu vlhkosti v liekovom produkte v priebehu výrobného procesu, keď sú liekové produkty pripravované mokrym granulácnym procesom s použitím vodných roztokov obvyklých spojív alebo procesom zahrievania, a/alebo procesom zvlhčovania výslednej kompozície po výrobnom procese. Pôvodcovia technického riešenia zistili, že stabilný pevný prípravok solifenacínu alebo jeho soli, v ktorom môže byť inhibovaná jeho degradácia v priebehu času, môže byť vyrobený, keď má podiel amorfneho solifenacínu v kryštalickom a amorfnom solifenacíne danú hodnotu alebo menšiu.

Ďalej, pôvodcovia technického riešenia zistili, že prípravok solifenacínu, kde môže byť inhibovaná degradácia solifenacínu v priebehu času, môže byť vyrobený, keď je použitý polyetylén glykol (iným názvom Macrogol; ďalej označovaný skratkou PEG) ako spojivo bez ohľadu na proces jeho výroby, hoci PEG sám je látka všeobecne používaná na výrobu liečiv v amorfnom stave. Bolo teda dosiahnuté technické riešenie, iné než opísaný stabilizačný proces.

Inými slovami, technické riešenie sa týka ďalej opísaného predmetu.

1. Kompozícia solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku, pričom kompozícia obsahuje kryštalický solifenacín alebo jeho soľ, pričom amorfny podiel je v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu liekového produktu.
2. Kompozícia solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku, ako je opísané v bode 1, pričom amorfny podiel je 77 % alebo menší.
3. Kompozícia na použitie v pevnom prípravku, ako je opísaná v bode 1 alebo 2, ktorá je vyrobená spôsobom zahŕňajúcim krok miešania solifenacínu alebo jeho soli s pomocnými látkami bez použitia rozpúšťadla, po čom nasleduje tvarovanie lisovaním.
4. Kompozícia na použitie v pevnom prípravku, ako je opísaná v bode 1 alebo 2, ktorá je vyrobená spôsobom zahŕňajúcim krok pridania rozpúšťadla k solifenacínu alebo jeho soli, pričom množstvo solifenacínu alebo jeho soli, ktoré má byť rozpustené v 1 ml rozpúšťadla, je menšie než 0,1 mg.
5. Kompozícia na použitie v pevnom prípravku, ako je opísaná v bode 4, pričom rozpúšťadlo pridané k solifenacínu alebo jeho soli je acetón alebo hexán, alebo ich zmes.
6. Kompozícia na použitie v pevnom prípravku, ako je opísaná v bode 1 alebo 2, ktorá je vyrobená spôsobom zahŕňajúcim krok pridania rozpúšťadla na prípravu solifenacínu alebo jeho soli v jeho amorfnom stave, pričom množstvo solifenacínu alebo jeho soli, ktoré má byť rozpustené v 1 ml rozpúšťadla, je 10 mg alebo viac.
7. Kompozícia na použitie v pevnom prípravku, ako je opísaná v bode 6, pričom rozpúšťadlo na prípravu solifenacínu alebo jeho soli v amorfnom stave je voda, metanol alebo etanol, alebo ich zmes.
8. Kompozícia na použitie v pevnom prípravku, ako je opísaná v bodoch 1 až 7, ktorá je vyrobená spôsobom zahŕňajúcim krok podporenia kryštalizácie amorfneho solifenacínu alebo jeho amorfnej soli.

9. Zmes solifenacínu alebo jeho soli, pričom zmes obsahuje amorfný a kryštalický solifenacín alebo jeho amorfnú a kryštalickú soľ, a pričom amorfný podiel solifenacínu alebo jeho soli je v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu liekového produktu.

10. Farmaceutická kompozícia na použitie v pevnom prípravku, pričom kompozícia obsahuje kryštalický a amorfný solifenacín alebo jeho kryštalickú a amorfnú soľ spolu s inhibítorom vzniku amorfnej fázy.

11. Farmaceutická kompozícia opísaná v bode 10, pričom inhibítor vzniku amorfnej fázy je látka obsahujúca etylénoxidový reťazec.

12. Farmaceutická kompozícia opísaná v bode 11, pričom látka obsahujúca etylénoxidový reťazec je polyetylén glykol.

Pri lisovaní prípravku v zmesi s prísadou sú známe postupy, vrátane postupu stabilizácie (E)-1-[4-(2-dimetylamino)etoxy]fenyl-2-(4-izopropylfenyl)-1-(4-fosfonooxy)fenyl-1-buténu, ktorý má tie vlastnosti, že produkt jeho degradácie v priebehu času zrýchľujúcim sa spôsobom pribúdajú vplyvom vlhkosti obsiahnutej v prísade, pribúdajú pri kontakte vnútra tablety s prísadou pri lisovaní, a ich kryštalicita sa znižuje prostredníctvom stlačenia, a ktorý je účinný ako terapeutická účinná látka proti rakovine prsníka, prostredníctvom zníženia obsahu vlhkosti (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 42 (12), 2582 (1994)), a postupu stabilizácie kompozície obsahujúcej zlúčeninu procesom tavenia a granulácie (JP-A-Hei 9-110698) napríklad stabilizačným postupom (JP-A-Hei 10-007547) prostredníctvom v podstate bezvodého spôsobu výroby pevného prípravku s anilidovými zlúčeninami vo forme tabliet na použitie pri roztrúsenej skleróze, ktorý je spojený s početnými ťažkosťami pri správnom podávaní anilidových zlúčenín ako základnej zlúčeniny, pretože v pevnom prípravku vznikajú v priebehu skladovania zlúčeniny iné, než sú základné zlúčeniny v množstve 6 až 9 %.

Tieto technické dokumenty však neobsahujú žiadny opis solifenacínu alebo jeho soli so štruktúrou celkom odlišnou od štruktúry opísaných zlúčenín a s fyzikálno chemickými alebo farmakologickými vlastnosťami celkom odlišnými od vlastností opísaných zlúčenín ani neobsahujú nejaký opis alebo návrh týkajúci sa problému degradácie pevného prípravku obsahujúceho amorfnú formu v priebehu času ani týkajúci sa jeho stabilizácie nastavením amorfného podielu pod množstvo vhodné vo výslednom pevnom prípravku.

Oficiálne zverejnenie JP-A-Hei-5-194218 opisuje postup stabilizácie alkylfenylderivátov heterocyklických zlúčenín obsahujúcich dusík s účinkom anti-angiotenzínu II, znižovanie obsahu ktorých je urýchlené prostredníctvom deformácie kryštálov v dôsledku hnetenia v priebehu výroby, a pôsobenia tlaku, abrázie, tepla a podobne pri granulácii alebo tvarovaní lisovaním, pričom tento postup zahŕňa krok primiešania olejovitej látky s nízkym bodom topenia, ako napríklad PEG k takémuto alkylfenylderivátu na stabilizáciu výsledného orálneho prípravku, keď sú alkylfenylderiváty zapracované do prípravku v zmesi s ďalšími zlúčeninami. V tom prípade, mechanizmus stabilizácie látkou s nízkym bodom topenia je prostredníctvom inhibície tepelnej degradácie farmaceuticky účinnej látky primiešaním olejovitej látky s nízkym bodom topenia rovnomerne do farmaceuticky účinnej látky. V tomto prípade, stabilizačný mechanizmus látky s nízkym bodom topenia je realizovaný prostredníctvom inhibície tepelnej degradácie aktívnej farmaceutickej zložky rovnomerným zmiešaním olejovitej látky s nízkym bodom topenia s farmaceuticky účinnou látkou. Nie je tu obsiahnutý žiadny opis týkajúci sa príspevku látky s nízkym bodom topenia ku kryštalicite farmaceuticky účinnej látky. Tento mechanizmus je celkom odlišný od stabilizačného mechanizmu podľa technického riešenia.

Okrem toho International Journal of Pharmaceutics, 216(2001) 43-49, opisuje, že pri spoločnom rozpúšťaní a kryštalizácii laktózy s PEG existuje zrážaná laktóza v kryštalickom stave. Alternatívne, International Journal of Pharmaceutics, 127 (1996) 261-272 a International Journal of Pharmaceutics, 262(2003)125-137 uvádzajú, že pri spoločnom rozpúšťaní a kryštalizácii liečiva s PEG je liečivo v amorfnom stave. V prípade spoločného rozpúšťania a kryštalizácie farmaceuticky účinnej látky s polymérom, ako je PEG, je všeobecne výsledná farmaceuticky účinná látka často v amorfnom stave, hoci to závisí od vlastností aktívnej farmaceuticky účinnej látky. Výskumné práce týkajúce sa miešania na prípravu amorfného prípravku prostredníctvom solubilizácie málo rozpustných liečiv a podobne sú všeobecne známe. Všetky zlúčeniny opísané v týchto technických dokumentoch majú chemickú štruktúru celkom odlišnú od štruktúry solifenacínu. Tieto dokumenty neobsahujú žiadny opis solifenacínu alebo jeho soli s odlišnými fyzikálno chemickými alebo farmakologickými vlastnosťami ani neobsahujú nejaký návrh týkajúci sa zistenia, ktoré by predkladalo kryštalizáciu alebo amorfnú prípravu solifenacínu prostredníctvom zmiešania s PEG. Ani pokiaľ ide o stabilizáciu, tento dokument neopisuje ani nenavrhuje takú konštitúciu, aby bola inhibovaná degradácia farmaceuticky účinnej látky v priebehu času využitím kryštalizácie prostredníctvom polymérov, ako je PEG.

Kompozícia podľa technického riešenia je ďalej opísaná podrobne.

„Soľ solifenacínu“ na použitie podľa technického riešenia zahŕňa kyslé adičné soli solifenacínu s minerálnymi kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, s organickými kyselinami, ako je kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina šťaveľová, kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina fumarová, kyselina maleínová, kyselina mliečna, kyselina jablčná, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina uhličitá, kyselina pikrová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová a kyselina glutámová, a jeho kvar-

térne amóniové soli, ako je opísané v patentovom dokumente 1. Konkrétne, solifenacín sukcinát je výhodný na poskytnutie farmaceutického produktu a tiež dosahuje stabilizačný účinok podľa technického riešenia. Najmä je teda volená soľ kyseliny jantárovej.

„Solifenacín alebo jeho soľ“ na použitie podľa technického riešenia je ľahko dostupný spôsobom opísaným v patentovom dokumente 1 alebo inými známymi spôsobmi alebo rutinnými postupmi. Množstvo solifenacínu alebo jeho soli na zapracovanie do kompozície na použitie v pevnom prípravku podľa technického riešenia vhodne obsahuje jeho účinné množstvo v jednotkovej dávke prípravku. Toto množstvo je výhodne 0,001 % hmotn. až 97 % hmotn., výhodnejšie 0,05 % hmotn. až 50 % hmotn., ešte výhodnejšie 0,05 % hmotn. až 20 % hmotn., najvýhodnejšie 0,05 % hmotn. až 10 % hmotn. Keď je farmaceutická kompozícia podľa technického riešenia vo forme častíc, ako sú granuly, množstvo liečiva zamiešaného v častici farmaceutickej kompozície je vhodne volené všeobecne v závislosti od typov liečiva alebo jeho farmaceutického použitia (indikácie). Je vhodné jeho terapeuticky účinné množstvo alebo profylakticky účinné množstvo bez konkrétneho obmedzenia.

Okrem toho je denná dávka solifenacínu alebo jeho soli výhodne 0,01 mg až 100 mg, výhodnejšie 0,5 mg až 50 mg, ešte výhodnejšie 0,5 mg až 20 mg, najvýhodnejšie 0,5 mg až 10 mg.

„Kryštál“ alebo „kryštalická látka“ solifenacínu alebo jeho soli znamená látku solifenacínu alebo jeho soli s kryštalickou štruktúrou vo význame tohto termínu v odbore kryštalografie. Podľa technického riešenia kryštál alebo kryštalický znamená látku, s nižšou degradáciou solifenacínu v priebehu času. Termín kryštál alebo kryštalický znamená inú látku než je amorfná látka s významnou degradáciou solifenacínu v priebehu času, keď je látka prítomná nad medzou, nad ktorou nemá vplyv na stabilitu liekového produktu v prípravku.

Podľa technického riešenia pritom termín „amorfný“ solifenacín alebo jeho soľ alebo „amorfná látka“ solifenacínu alebo jeho soli znamená látku s kryštalograficky amorfnou štruktúrou. Podľa technického riešenia pritom termín „amorfný solifenacín alebo amorfná soľ solifenacínu“ alebo „amorfná látka solifenacínu alebo jeho soli“ znamená látku s významnou degradáciou solifenacínu, keď je prítomná nad medzou, nad ktorou nemá vplyv na stabilitu liekového produktu a okrem toho znamená látku inú, než je „kryštál“ alebo „kryštalická látka“ s nižšou degradáciou solifenacínu v priebehu času.

Podľa technického riešenia ďalej „amorfný podiel“ znamená pomer amorfnej látky k celkovému množstvu amorfného a kryštalického solifenacínu alebo jeho amorfnej a kryštalickej soli.

Podľa technického riešenia, text „v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu liekového produktu“, znamená, že produkt so solifenacínom alebo jeho soľou je stabilný za ťažkých podmienok v priebehu distribúcie komerčného produktu. Konkrétne, množstvo hlavného vytvoreného produktu degradácie solifenacínu k celkovému množstvu solifenacínu alebo jeho soli a produktov jeho degradácie môže byť inhibované na 0,4 % alebo menej, podľa predbežného testu stability s použitím podmienok utesnenej fľaše pri 40 °C a 75 % RV počas 6 mesiacov.

Podľa technického riešenia teda je špecifický amorfný podiel v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu, 77 % alebo menej, výhodne 73 % alebo menej, ešte výhodnejšie 71 % alebo menej, najvýhodnejšie 63 % alebo menej, vzťahnuté na celkové množstvo amorfného a kryštalického solifenacínu alebo jeho amorfnej a kryštalickej soli, merané spektroskopiou v blízkom infračervenom spektre. Ďalej, solifenacín alebo jeho soľ s počiatočným amorfným podielom bezprostredne po vyrobení presahujúcim rozmedzie, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu, pričom však v priebehu času pokračuje kryštalizácia tak, že amorfný podiel klesne do rozmedzia, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu, tiež patrí do rozsahu technického riešenia. Okamih merania amorfného podielu nie je špecificky obmedzený. Vzhľadom na to, že amorfný podiel má slúžiť na overenie stability produktu v priebehu distribúcie, výhodne je amorfný podiel meraný v čase začiatku distribúcie produktu alebo vo vhodnom čase neskôr.

Spôsob stanovenia amorfného podielu solifenacínu alebo jeho soli podľa technického riešenia je všeobecne ktorýkoľvek spôsob identifikácie kryštalickej štruktúry solifenacínu alebo jeho soli v kompozícii, ale zahŕňa napríklad röntgenovú difrakčnú analýzu, metódu DSC, NMR v pevnej fáze a spektrometriu v blízkom infračervenom spektre. Konkrétne, na meranie kryštalickej štruktúry liečiva s nízkym obsahom v zmesovej kompozícii s inými zložkami sa kryštalická štruktúra výhodne meria metódou NMR v pevnej fáze alebo spektrometriou v blízkom infračervenom spektre. Spôsob merania štruktúry jednoduchším spôsobom je spektrometria v blízkom infračervenom spektre.

Ako spôsob merania amorfného podielu solifenacín sukcinátu napríklad metódou spektrometrie v blízkom infračervenom spektre bolo použité meranie spektra pomocou Fourierovej transformačnej infračervenej spektrometrie (Vector 22/N, Bruker Optik GmbH, Nemecko) (rozsah merania: 10 000 cm⁻¹ až 4 000 cm⁻¹, rozlíšenie: 2 cm⁻¹, počet skenov: 126) a druhá derivácia výsledného spektra (Savitzky-Gollayova konvolučná metóda) na analýzu pomocou softvéru na analýzu v blízkom infračervenom spektre (napríklad OPUS, Bruker Optik GmbH, Nemecko). Pred spektrálnym meraním tablety spektrá produktov pripravených vzájomným miešaním rôznych pomerov kryštalického a amorfného solifenacín sukcinátu vopred pripraveného rozprašovacím sušením vodného roztoku solifenacín sukcinátu sú analyzované regresnou analýzou metódou najmen-

ších štvorcov na vytvorenie štandardnej krivky. Vložením spektra tablety na štandardnú krivku môže byť stanovený amorfný podiel solifenacín sukcinátu.

Ako spôsob merania amorfného podielu solifenacín sukcinátu napríklad analýzou NMR v pevnej fáze je spektrum tablety merané aparátom na analýzu NMR v pevnej fáze (napríklad CMX-300, dodávaný Chemag-

5 netics, USA) (napríklad, použitá kveta: vyrobená z keramiky, 7,5 mm, čas kontaktu: 9 ms, čas opakovania pulzu: 38 s, počet otáčok vzorky: 5 kHz). Výsledné spektrum je dátovo spracované (napríklad okno indexovej funkcie, faktor rozšírenia: 30 Hz, lichobežníkové okno: $t_1 = 0$, $t_2 = 0$, $t_3 = 0,5$, $t_4 = 0,6$). Ďalej, kryštalický a amorfný solifenacín sukcinát vopred pripravené rozprašovacím sušením vodného roztoku solifenacín sukcinátu sú vzájomne miešané v rôznych pomeroch. S použitím laktózy ako vnútorného štandardu sa potom

10 stanoví pomer pík/výška kryštalického solifenacín sukcinátu na vytvorenie štandardnej krivky. Vložením pomeru pík/výška kryštalického solifenacín sukcinátu zo spektra tablety na štandardnú krivku je možné stanoviť obsah kryštalického solifenacín sukcinátu a amorfný podiel.

„Kompozícia na použitie v pevnom prípravku“ podľa technického riešenia je akákoľvek farmaceutická kompozícia na použitie v pevnom prípravku bez špecifického obmedzenia, pričom degradácia solifenacínu alebo jeho soli v priebehu času môže byť inhibovaná, pretože amorfný podiel je v medziach, keď nemá vplyv

15 na stabilitu produktu. Tento termín znamená orálne a parenterálne kompozície, ako tablety, pilulky, prášky, granuly a kapsuly.

Text „zmes solifenacínu alebo jeho soli obsahujúca amorfný a kryštalický solifenacín alebo jeho amorfnú a kryštalickú soľ, pričom amorfný podiel je v medziach, kde nemá vplyv na stabilitu produktu“, znamená

20 zmes amorfného a kryštalického solifenacínu alebo jeho amorfnej a kryštalickej soli, pričom degradácia solifenacínu alebo jeho soli je inhibovaná v priebehu času a zmes v podstate obsahuje amorfný solifenacín alebo jeho amorfnú soľ s amorfným podielom v medziach, kde nemá vplyv na stabilitu produktu.

Pokiaľ ide o množstvo solifenacínu alebo jeho soli, ktoré má byť prímiešané do kompozície na použitie v pevnom prípravku podľa technického riešenia, kompozícia vhodne obsahuje účinné množstvo solifenacínu

25 alebo jeho soli na jednotkovú dávku prípravku.

Spôsob výroby „kompozície solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku, pričom kompozícia obsahuje kryštalický solifenacín alebo jeho kryštalickú soľ, pričom amorfný podiel solifenacínu alebo jeho soli je v medziach, kde nemá vplyv na stabilitu produktu“, je akýkoľvek spôsob bez použitia rozpúšťadla na prípravu solifenacínu alebo jeho soli v amorfnom stave, alebo spôsob zahŕňajúci krok obmedzenia styku

30 solifenacínu alebo jeho soli s rozpúšťadlom v priebehu rozpúšťania solifenacínu alebo jeho soli v rozpúšťadle na pripravenie solifenacínu alebo jeho soli v amorfnom stave na vytvorenie amorfnej látky, pričom amorfný podiel je v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu, alebo spôsob zahŕňajúci krok ohrevu a/alebo zvlhčenia kompozície s amorfným podielom nad rozmedzím, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu v priebehu výroby alebo po výrobe, na nastavenie amorfného podielu v rozmedzí, v ktorom nemá

35 vplyv na stabilitu produktu, bez špecifického obmedzenia na zariadenia alebo prostriedky.

Ako podmienky výroby na nastavenie amorfného podielu solifenacínu alebo jeho soli v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu, môžu byť navrhnuté rôzne podmienky výroby. Konkrétne, jedna z podmienok výroby je charakteristická výrobným procesom bez použitia akéhokoľvek rozpúšťadla na prípravu solifenacínu alebo jeho soli v amorfnom stave. Text „výrobný proces bez použitia akéhokoľvek rozpúš-

40 ťadla na prípravu solifenacínu alebo jeho soli v amorfnom stave“ zahŕňa výrobný proces bezprostredným tabletovaním, ktorý zahŕňa miešanie solifenacínu alebo jeho soli s vhodnými pomocnými látkami bez použitia akéhokoľvek rozpúšťadla a tvarovanie lisovaním výslednej zmesi, ak je to nevyhnutné na získanie tablety. V prípade, že spôsob zahŕňa krok pridania rozpúšťadla, spôsob zahŕňa použitie rozpúšťadla, ktoré prakticky nevytvára solifenacín alebo jeho soľ v amorfnom stave, pričom množstvo solifenacínu alebo jeho soli, ktoré

45 môže byť rozpustené v 1 ml rozpúšťadla pre mokrá granuláciu, napríklad acetónu, hexánu alebo ich zmesi, je menšie než 0,1 mg.

V prípade výrobného procesu na prípravu solifenacínu alebo jeho soli v amorfnom stave, vo výrobnom kroku pridania rozpúšťadla vytvárajúceho solifenacín alebo jeho soľ v amorfnom stave, môže byť vyrobená stabilná kompozícia solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku za podmienok výroby, pri

50 ktorých je znížené množstvo a rýchlosť pridávania rozpúšťadiel, ako napríklad vody na použitie vo výrobnom kroku, a za podmienok výroby na spoľahlivé dosiahnutie zamýšľanej kvality výsledných granúl, na nastavenie amorfného podielu v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu. Rozpúšťadlom na prípravu solifenacínu alebo jeho soli v amorfnom stave, ako je tu uvádzané, sa rozumie rozpúšťadlo, v ktorom môže byť rozpustené množstvo solifenacínu alebo jeho soli 10 mg alebo viacej v 1 ml, napríklad voda, meta-

55 nol alebo etanol, alebo ich zmesi, výhodne voda. Konkrétne, v kroku striekania vodného roztoku ako spojivového roztoku na prášok obsahujúci solifenacín alebo jeho soľ pri výrobe kompozície na použitie v pevnom prípravku sa produkt vhodne vyrába pripravením granúl s obsahom vlhkosti nastaveným na danú hodnotu alebo nižšiu prostredníctvom striekania spojivového roztoku. Obsah vlhkosti v granulách v priebehu alebo po striekaní spojivového roztoku je nastavený výhodne na 9 % alebo menej, výhodnejšie 6 % alebo menej,

60 zvlášť výhodne 5 % alebo menej, najvýhodnejšie 4 % alebo menej.

Dokonca aj keď je nie opísaným spôsobom, ale bežným spôsobom mokrej granulácie, vyrobená kompozícia, v ktorej je amorfný podiel solifenacínu alebo jeho soli 77 % alebo vyšší, podporí sa proces kryštalizácie kompozície na získanie kompozície s amorfným podielom solifenacínu alebo jeho soli v rozmedzí, v ktorom nemá vplyv na stabilitu produktu. Podporením procesu kryštalizácie sa tu rozumie akýkoľvek spracovací proces podporení kryštalizácie amorfného solifenacínu jeho soli, bez špecifického obmedzenia. Tento spracovací proces zahŕňa napríklad proces ohrevu alebo a/alebo zvlhčovania, proces ožarovania mikrovlnami, proces nízkočfrekvenčného ožarovania, proces pôsobenia ultrazvuku a proces termoelektronického ožarovania. Proces ohrevu a/alebo zvlhčovania zahŕňa spracovací proces spočívajúci v ponechaní látky stáť v termostate pri konštantnej vlhkosti, napríklad za podmienok 25 °C pri 75 % RY počas jedného týždňa a následnom opätovnom vysušení. Môže byť vhodný akýkoľvek proces rovnomerného ohrevu a/alebo zvlhčovania kompozície, bez obmedzenia na konkrétne zariadenie alebo prostriedky. Pre proces ožarovania mikrovlnami môže byť použitá napríklad vlnová dĺžka 10 MHz až 25 GHz. Okrem toho, čas spracovania závisí od východiskového stupňa kryštalizácie a zvoleného substrátu. Uvedená vlnová dĺžka sa použije na ožarovanie napríklad počas 10 sekúnd až 60 minút. Ožarovanie môže byť uskutočňované kontinuálne alebo prerušovane. Načasovanie týchto procesov podporení kryštalizácie môže byť v ktoromkoľvek čase, keď môže byť získaná stabilná kompozícia solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku, bez konkrétneho obmedzenia, pri výrobe granúl solifenacínu alebo jeho soli alebo po vyrobení kompozície na použitie v pevnom prípravku.

Výrobný proces zahŕňa napríklad proces bezprostredného tabletovania miešaním solifenacínu alebo jeho soli s vhodnou prísadou a tvarovania lisovaním zmesi, ak je nutné na získanie tablety, proces mokrej granulácie miešaním solifenacínu alebo jeho soli s vhodnou prísadou a potom striekaním spojivového roztoku na výslednú zmes na prípravu granúl, a proces granulácie taveniny miešaním solifenacínu alebo jeho soli s vhodnou látkou s nízkym bodom topenia a ohrevom a granuláciou zmesi. Pretože solifenacín alebo jeho soľ má silný sklon k agregácii, takže je ťažké spoľahlivo udržiavať rovnomernosť obsahu a v procese bezprostredného tabletovania zmes ulpieva na nárazníkoch pri lisovaní, a je veľmi ťažké kontrolovať množstvo látky s nízkym bodom topenia, ktorá má byť rozpustená pri procese granulácie taveniny, je ako proces výroby podľa technického riešenia výhodný proces mokrej granulácie.

Proces mokrej granulácie zahŕňa napríklad proces pulverizácie solifenacínu alebo jeho soli pomocou pulverizačného stroja, následne miešanie výsledného prášku s farmaceuticky prijateľnými prísadami, ako sú excipienty a dezintegrátory, striekanie spojivového roztoku na zmes na prípravu granúl, primiešanie lubrikantu do granúl a lisovanie zmesi do tablet.

V súlade s týmto procesom je zrejmé, že kryštalický solifenacín alebo jeho kryštalická soľ sa rozpúšťa v striekanom spojivovom roztoku pri kroku striekania spojivového roztoku na granuláciu a potom sušením výsledných granúl vzniká amorfný produkt. Znížením rýchlosti striekania spojivového roztoku v priebehu granulácie, znížením celkového množstva spojivového roztoku alebo zvýšením teploty vháňaného vzduchu alebo podobne na zníženie rozpúšťania solifenacínu alebo jeho soli v spojivovom roztoku môže byť následne znížené množstvo vytváranej amorfnej formy, takže môže byť poskytnutá farmaceutická kompozícia na použitie v pevnom prípravku.

Výhodná rýchlosť striekania spojivového roztoku závisí od výrobného procesu alebo výrobného meradla. Rýchlosť striekania je výhodne 40 až 100 g/min., výhodne 50 až 80 g/min. pri výrobe procesom granulácie vo fluidnom lôžku v meradle 5 kg. Výhodné celkové množstvo spojivového roztoku závisí od výrobného procesu alebo výrobného meradla. Na výrobu procesom granulácie vo fluidnom lôžku v meradle 5 kg je jeho celkové množstvo výhodne 1 000 kg až 2 500 kg, výhodne 1 500 kg až 2 200 kg. Výhodná teplota vháňaného vzduchu je rôzna v závislosti od výrobného procesu alebo výrobného meradla. Na výrobu procesom granulácie vo fluidnom lôžku v meradle 5 kg je teplota výhodne 50 až 80 °C, výhodnejšie 60 až 80 °C.

Pulverizačný stroj zahŕňa napríklad kladivový mlyn, guľový mlyn, dýzový mlyn a koloidný mlyn. Všeobecne môže byť vhodný akýkoľvek spôsob farmaceutickej pulverizácie bez konkrétneho obmedzenia na zariadenie alebo prostriedky.

Miešacie zariadenie pre jednotlivé zložky použité nadväzne na pulverizáciu zahŕňa napríklad mixér typu V, rebrový miešač, kontajnerový miešač a vysokorýchlostné miešanie. Všeobecne môže byť vhodný akýkoľvek spôsob farmaceuticky rovnomerného miešania jednotlivých zložiek bez konkrétneho obmedzenia na zariadenie alebo prostriedky.

Granulačné zariadenie (proces) zahŕňa napríklad proces granulácie vysokorýchlostným miešaním, proces granulácie vo fluidnom lôžku, proces granulácie vytlačovaním a proces granulácie valcovaním. Môže byť vhodný akýkoľvek proces granulácie používajúci spojivový roztok bez konkrétneho obmedzenia na zariadenie alebo prostriedky.

Tabletovacie zariadenie zahŕňa napríklad rotačný tabletovací stroj pre jednotlivé tabletovania. Všeobecne môže byť vhodný akýkoľvek spôsob výroby produktov (výhodne tablet) tvarovaním lisovaním bez konkrétneho obmedzenia na zariadenie alebo prostriedky.

Spojivo na použitie v procese mokrej granulácie zahŕňa napríklad hydroxypropyl-metylcelulózu a polyvinylpyrrolidón. Všeobecne môže byť vhodné akékoľvek spojivo s farmaceuticky prijateľným účinkom spojenia prášku bez konkrétneho obmedzenia.

Všeobecne množstvo takéhoto spojiva, ktoré môže byť použité, môže byť množstvo na poskytnutie farmaceuticky akceptovateľného produktu granulácie bez konkrétneho obmedzenia. Všeobecne toto množstvo je 0,5 až 50 % hmotn. na jednotkovú dávku, výhodne 0,5 až 10 % hmotn. na jednotkovú dávku, výhodnejšie 2 až 5 % hmotn. na jednotkovú dávku.

Pre takúto farmaceutickú kompozíciu na použitie v pevnom prípravku podľa technického riešenia ďalej môžu byť vhodné použité rôzne farmaceutické pomocné látky. Takéto farmaceutické pomocné látky môžu byť akékoľvek farmaceuticky prijateľné a farmakologicky prijateľné pomocné látky bez konkrétneho obmedzenia. Napríklad môžu byť použité spojivá, dezintegrátory, kyslé činidlá, peniace činidlá, umelé sladidlá, príchute, lubrikanty, farbivá, stabilizátory, pufry, antioxidanty a povrchovo aktívne činidlá. Napríklad, spojivá zahŕňajú hydroxypropylmetylcelulózu a arabskú gumu. Dezintegračné činidlá zahŕňajú napríklad kukuričný škrob, zemiakový škrob, vápenatú soľ karboxymetylcelulózy a sodnú soľ karboxymetylcelulózy. Kyslé činidlá zahŕňajú napríklad kyselinu citrónovú, kyselinu vínnu a kyselinu jablňnú. Penotvorné činidlá zahŕňajú napríklad hydrogenuhlíčan sodný. Umelé sladidlá zahŕňajú napríklad sacharín sodný, dvojdraselnú soľ kyseliny glycyrrizínovej, aspartám, stéviu a somatín. Príchute zahŕňajú napríklad citrón, limetu, pomaranč a mentol. Lubrikanty zahŕňajú napríklad stearát horečnatý, stearát vápenatý, estery sacharózy a mastných kyselín, polyetylén glykol, mastenec a kyselinu stearovú. Farbivá zahŕňajú napríklad žltý oxid železitý, červený oxid železitý, potravinársku žltú č. 4 a č. 5, potravinársku červenú č. 3 a č. 102, a potravinársku modrú č. 3. Pufry zahŕňajú napríklad kyselinu citrónovú, kyselinu jantárovú, kyselinu fumarovú, kyselinu vínnu, kyselinu askorbovú alebo ich soli, kyselinu glutámovú, glutamín, glycín, kyselinu aspartovú, alanín, arginín alebo ich soli, oxid horečnatý, oxid zinočnatý, hydroxid horečnatý, kyselinu fosforečnú, kyselinu boritú alebo ich soli. Antioxidanty zahŕňajú napríklad kyselinu askorbovú, dibutylhydroxytoluén, propylgalát. Povrchovo aktívne činidlá zahŕňajú napríklad polysorbát 80, laurylsulfát sodný a polyoxyetylénom stužený ricínový olej. Vhodne môže byť pridaný jeden, dva alebo viacero typov takýchto pomocných látok v kombinácii vo vhodnom množstve.

Ďalej, „inhibitor vytvárania amorfnej fázy“ znamená látku inhibujúcu vznik amorfnej solifenacínu alebo jeho amorfnej soli, keď je solifenacín alebo jeho soľ rozpustený v rozpúšťadle a potom solidifikovaný sušením a podobne, pri príprave kompozície solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku s použitím rozpúšťadla.

Inhibitor vytvárania amorfnej fázy je výhodne látka s etylénoxidovým reťazcom. Látka s etylénoxidovým reťazcom, ako je tu uvedená, je akákoľvek látka s etylénoxidovým reťazcom bez konkrétneho obmedzenia. Pokiaľ je pridaním látky dosiahnuté inhibovanie vzniku amorfnej fázy solifenacínu alebo jeho soli podľa technického riešenia, táto látka môže byť akákoľvek monomolekulárna látka alebo môže mať akúkoľvek molekulovú hmotnosť alebo akýkoľvek stupeň polymerizácie bez konkrétneho obmedzenia. Molekulová hmotnosť je výhodne v rozmedzí strednej molekulovej hmotnosti 400 až 1 000 000, výhodnejšie v rozmedzí strednej molekulovej hmotnosti 2 000 až 200 000. Ako látka s etylénoxidovým reťazcom môžu byť dve alebo viacej typov látok v zmesi. Podľa technického riešenia látka s etylénoxidovým reťazcom konkrétne zahŕňa napríklad PEG, polyetylénoxid, blokový kopolymér polyoxyetylén-polyoxypropylén, polyoxyetylénom stužený ricínový olej, ester polyetylén glykolu a mastnej kyseliny. Medzi nimi sú zvlášť výhodné PEG, blokový kopolymér polyoxyetylén-polyoxypropylén alebo polyoxyetylénom stužený ricínový olej. Najvýhodnejší je PEG.

Blokový kopolymér polyoxyetylén-polyoxypropylén podľa technického riešenia môže byť kopolymér propylénoxidu a etylénoxidu. V závislosti od pomeru zloženia môžu existovať rôzne takéto kopolyméry. Môže byť vhodný ktorýkoľvek takýto kopolymér s pomerom zloženia, pri ktorom inhibuje vytváranie amorfnej fázy solifenacínu alebo jeho soli. Konkrétne môže byť použitý napríklad polyoxyetylén(105)polyoxypropylén(5)glykol a polyoxyetylén-(160)polyoxypropylén(30)glykol (pod iným názvom Pluronic F68).

Inhibitor vytvárania amorfnej fázy sa použije v množstve výhodne 0,1 až 90 % hmotn., výhodnejšie 1 až 60 % hmotn., vzťahnuté na celkové množstvo prípravku. Keď je PEG použitý ako spojivo na použitie pri procese mokrej granulácie rozpustením PEG v destilovanej vode, je jeho množstvo výhodne 3 až 20 % hmotn., výhodnejšie 4 až 10 % hmotn. granulovaného prášku. Ak je inhibitor vytvárania amorfnej fázy vzťahnutý na jeden hmotnostný diel kryštalického a amorfnej solifenacínu alebo jeho soli, je jeho množstvo výhodne v pomere 001 ku 100 000 % hmotn., výhodnejšie v pomere 1 ku 1 000 % hmotn., ešte výhodnejšie v pomere 10 ku 600 % hmotn.

Podľa technického riešenia slovo „obsahujúci“ znamená, že solifenacín alebo jeho soľ ako farmaceuticky účinná látka je v zmesi s inhibitorom vytvárania amorfnej fázy. Výhodne je solifenacín alebo jeho soľ v kontakte s inhibitorom vytvárania amorfnej fázy, takže je solifenacín alebo jeho soľ distribuovaný v stave zmesi. V prípade použitia farmaceutickej kompozície ako povliekacieho činidla prípravku so solifenacínom, pričom farmaceuticky účinná látka, solifenacín alebo jeho soľ, nie je v kontakte s takýmto inhibitorom vytvárania

amorfnej fázy ani v zmesi s ním, takže ten existuje v lokalizovanom stave (napríklad inhibítor vytvárania amorfnej fázy podľa technického riešenia (PEG)), farmaceutické prípravky napríklad v stave, keď solifenacín alebo jeho soľ nie je vo fyzikálnom kontakte s inhibítorom vytvárania amorfnej fázy v medzivrstve s použitím iných prísad a podobne, sú vylúčené.

Farmaceutická kompozícia solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku podľa technického riešenia bude teraz opísaná podrobne.

Príklady uskutočnenia

Technické riešenie je podrobnejšie opísané v nasledujúcich príkladoch a porovnávacích príkladoch. Ale technické riešenie nie je na ne nijako obmedzené.

[Referenčný príklad 1]

60 dielov solifenacín sukcinátu sa rozpustilo v 140 dieloch vody a sušilo rozprašovaním pomocou rozprašovacej sušiarne (DL-41, od spoločnosti Yamato Science) na získanie suchého produktu.

Kryštalická výsledná, rozprašovaním vysušená, produktu solifenacín sukcinátu bola meraná pomocou prístroja na meranie rozptylu röntgenového žiarenia (RINT 1400 od spoločnosti Rigaku Denki). Bol získaný kruhový vzor, indukujúci, že produkt bol amorfný.

<Stabilita kryštalického a amorfného produktu pri skladovaní>

Výsledky merania stability kryštalického produktu pred rozprašovacím sušením a amorfného produktu sú uvedené v tabuľke 1. Množstvo produktov degradácie v priebehu času pri skladovaní bolo merané vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou. Je uvedené maximálne množstvo jednotlivých produktov degradácie. V krátkom čase po začiatku skladovania vznikali produkty degradácie amorfného solifenacín sukcinátu a jeho stabilita bola horšia než stabilita kryštalického produktu. Je nutné mať za to, že hlavnou príčinou degradácie farmaceuticky účinnej látky v priebehu času bol amorfný solifenacín sukcinát vytvorený pri procese výroby prípravku.

Výsledky merania stability kryštalického produktu a amorfného produktu solifenacín sukcinátu

Podmienky skladovania: 40 °C a 75 % RV

Obal: sklenená liekovka

Predmet testu: príslušné látky (hodnoty maxím)

Tabuľka 1

Podmienky skladovania		Kryštalický produkt	Amorfný produkt
Východiskové		ND	ND
Utesnená sklenená liekovka	po jednom týždni	ND	0,03 %
	po dvoch týždňoch	ND	0,05 %
Otvorená sklenená liekovka	po jednom týždni	ND	0,16 %
	po dvoch týždňoch	ND	0,16 %
ND: nie je možné detegovať			

Príklad 1

204 dielov hydroxypropylmetylcelulózy 2910 sa rozpustilo a miešalo v 1836 dieloch vody pomocou motorového miešadla (AM-GC-1 od spoločnosti Chuo-Rika Machine) na pripravenie spojivového roztoku (s koncentráciou 10,0 W/V %). Potom bolo vzájomne zmiešané 340 dielov solifenacín sukcinátu a 1360 dielov laktózy. Potom bola výsledná zmes pulverizovaná kladivovým mlynom (mlynček AP-S s 1 mm sitom od spoločnosti Hosokawa Micron). 2125 dielov laktózy a 1020 kukuričného škrobu sa pridalo do zmiešaného práškového produktu a zmes bola vsadená do granulovacieho stroja s fluidným lôžkom (WSG-5 od spoločnosti Powlec) na striekanie spojivového roztoku pri teplote privádzaného vzduchu 65 °C, objemovom prietoku vzduchu 4 m³/min., rýchlosti striekania spojivového roztoku 75 g/min., tlaku striekacieho vzduchu 1,5 kg/cm² a cyklu striekania/trepiania 30 sekúnd/10 sekúnd na granuláciu. Obsah vlhkosti v granulách, keď boli postriekané celým objemom spojivového roztoku, bol 3,9 %. Po granulácii boli granulky sušené pri teplote vháňaného vzduchu 50 °C počas 10 minút, na získanie granúl podľa technického riešenia. 12 dielov steáratu horečnatého sa pridalo k 1188 dielom vysušeného granulovaného produktu a miešalo sa pomocou mixéru (typ DC od spoločnosti Yamanouchi). Potom bola výsledná zmes lisovaná pomocou rotačného tabletovacieho stroja (HT P-22 od spoločnosti Hata Tekkosho) s razníkom ϕ 7,5 mm pri tabletovacom tlaku asi 700 kp/razník na tablety s hmotnosťou 150 mg. Ďalej, 800 dielov výsledných tabliet bolo striekaných a povlečených roztokom pripraveným rozpustením/dispergovaním 84,3 dielov hydroxypropylmetylcelulózy, 15,8 dielov Macrogol 6000, 25,3 dielu masťenca, 10,5 dielu oxidu titaničitého a 0,03 dielu červeného oxidu

železitého v 1223 dieloch, s použitím povliekacieho stroja (high coater HCT-30 od spoločnosti Freund Industry Corporation) pri teplote vháňaného vzduchu 60 °C, rýchlosti otáčania panvy 13 ot./min. a rýchlosti privádzania povliekacej tekutiny 5 g/min. k 2,7 % pomeru povliekacieho činidla ku hmotnosti tablety, na získanie filmom povlečenej tablety podľa technického riešenia.

5

Príklad 2

Granulácia bola uskutočňovaná striekaním spojivového roztoku za podmienok granulácie v granulovacom stroji s fluidným lôžkom tak, že teplota vháňaného vzduchu bola 65 °C; objemový prietok vzduchu bol 4 m³/min.; rýchlosť striekania spojivového roztoku bola 75 g/min.; tlak vháňaného vzduchu bol 0,7 kg/cm² a cyklus striekanie/trepanie bol 30 sekúnd/10 sekúnd. Obsah vlhkosti v granulách bol 5,5 %, keď bol nastriekaný celý objem spojivového roztoku. Po granulácii boli vyrobené filmom povlečené tablety spôsobom opísaným v príklade 1.

10

Príklad 3

Granulácia bola uskutočňovaná striekaním spojivového roztoku za podmienok granulácie v granulovacom stroji s fluidným lôžkom tak, že teplota vháňaného vzduchu bola 65 °C; objemový prietok vzduchu bol 4 m³/min.; rýchlosť striekania spojivového roztoku bola 95 g/min.; tlak vháňaného vzduchu bol 1,5 kg/cm² a cyklus striekanie/trepanie bol 30 sekúnd/10 sekúnd. Obsah vlhkosti v granulách bol 5,7 %, keď bol nastriekaný celý objem spojivového roztoku. Po granulácii boli vyrobené filmom povlečené tablety spôsobom opísaným v príklade 1.

20

Príklad 4

Granulácia bola uskutočňovaná striekaním spojivového roztoku za podmienok granulácie v granulovacom stroji s fluidným lôžkom tak, že teplota vháňaného vzduchu bola 55 °C; objemový prietok vzduchu bol 4 m³/min.; rýchlosť striekania spojivového roztoku bola 75 g/min.; tlak vháňaného vzduchu bol 1,5 kg/cm² a cyklus striekanie/trepanie bol 30 sekúnd/10 sekúnd. Obsah vlhkosti v granulách bol 8,4 %, keď bol nastriekaný celý objem spojivového roztoku. Po granulácii boli vyrobené filmom povlečené tablety spôsobom opísaným v príklade 1.

25

[Porovnávací príklad 1]

Granulácia bola uskutočňovaná striekaním spojivového roztoku za podmienok granulácie v granulovacom stroji s fluidným lôžkom tak, že teplota vháňaného vzduchu bola 65 °C; objemový prietok vzduchu bol 4 m³/min.; rýchlosť striekania spojivového roztoku bola 115 g/min.; tlak vháňaného vzduchu bol 1,5 kg/cm² a cyklus striekanie/trepanie bol 30 sekúnd/10 sekúnd. Obsah vlhkosti v granulách bol 10,6 %, keď bol nastriekaný celý objem spojivového roztoku. Po granulácii boli vyrobené filmom povlečené tablety spôsobom opísaným v príklade 1.

35

[Porovnávací príklad 2]

Granulácia bola uskutočňovaná striekaním spojivového roztoku za podmienok granulácie v granulovacom stroji s fluidným lôžkom tak, že teplota vháňaného vzduchu bola 65 °C; objemový prietok vzduchu bol 3 m³/min.; rýchlosť striekania spojivového roztoku bola 75 g/min.; tlak vháňaného vzduchu bol 1,5 kg/cm² a cyklus striekanie/trepanie bol 30 sekúnd/10 sekúnd. Obsah vlhkosti v granulách bol 10,6 %, keď bol nastriekaný celý objem spojivového roztoku. Po granulácii boli vyrobené filmom povlečené tablety spôsobom opísaným v príklade 1.

45

[Porovnávací príklad 3]

Granulácia bola uskutočňovaná striekaním spojivového roztoku za podmienok granulácie v granulovacom stroji s fluidným lôžkom tak, že teplota vháňaného vzduchu bola 45 °C; objemový prietok vzduchu bol 4 m³/min.; rýchlosť striekania spojivového roztoku bola 75 g/min.; tlak vháňaného vzduchu bol 1,5 kg/cm² a cyklus striekanie/trepanie bol 30 sekúnd/10 sekúnd. Obsah vlhkosti v granulách bol 10,8 %, keď bol nastriekaný celý objem spojivového roztoku. Po granulácii boli vyrobené filmom povlečené tablety spôsobom opísaným v príklade 1.

50

<Meranie obsahu vlhkosti granúl v priebehu granulácie, obsahu amorfného solifenacín sukcinátu v tablete a množstva produktov degradácie v priebehu času>

55

Výsledky merania obsahu vlhkosti granúl po striekaní spojivovým roztokom, obsahu amorfného solifenacín sukcinátu a predbežnej stability za podmienok utesnenej fľaše pri 40 °C a 75 % RV počas 6 mesiacov sú uvedené v tabuľke 2 pre rôzne podmienky granulácie. Obsah vlhkosti granúl po striekaní spojivového roztoku je uvedený ako hodnota nameraná ako strata sušením (80 °C, 2 hodiny), zatiaľ čo obsah amorfného solifenacínu sukcinátu je uvedený ako hodnota nameraná spektroskopiou v blízkom infračervenom spektre. Spek-

60

- trometria v blízkom infračervenom spektre bola uskutočňovaná meraním spektra pomocou Fourierovej transformačnej infračervenej spektrometrie (Vector 22/N, Bruker Optik GmbH, Nemecko) (rozsah merania: 10 000 cm⁻¹ až 4 000 cm⁻¹, rozlíšenie: 2 cm⁻¹, počet skenov: 126). Druhá derivácia výsledného spektra (Savitzky-Gollayova konvolučná metóda) bola analyzovaná pomocou softvéru na analýzu v blízkom infračervenom spektre (OPUS, Bruker Optik GmbH, Nemecko). Pred meraním spektra tabliet boli spektrá produktov pripravených miešaním kryštalického a amorfneho solifenacín sukcinátu vopred pripraveného rozprašovacím sušením vodného roztoku solifenacín sukcinátu v rôznych pomeroch podrobené regresnej analýze metódou najmenších štvorcov na vytvorenie štandardnej krivky. Spektrum tablety bolo vložené na štandardnú krivku na určenie množstva amorfneho solifenacín sukcinátu. Okrem toho, množstvo produktov degradácie po 6 mesiacoch skladovania za podmienok utesnenej fľaše pri 40 °C a 75 % RV bolo merané vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou. Z množstva stanovených produktov degradácie je uvedené množstvo hlavného produktu degradácie (F1) vzťahované na celkové množstvo solifenacín sukcinátu a produktov jeho degradácie. S použitím vytvoreného F1 ako indikátora bola posudzovaná stabilita solifenacín sukcinátu.
- Obsah vlhkosti granúl v priebehu granulovania 10 mg tablety solifenacín sukcinátu, obsah amorfneho solifenacín sukcinátu v tablete a predbežný test stability (počas 6 mesiacov).

Tabuľka 2

Test	Príklad 1	Príklad 2	Príklad 3	Príklad 4	Porovnávací príklad 1	Porovnávací príklad 2	Porovnávací príklad 3
Obsah vlhkosti granúl po striekaní	3,9 %	5,5 %	5,7 %	8,4 %	10,6 %	10,6 %	10,8 %
Obsah amorfneho solifenacín sukcinátu v tablete (v čase začiatku skladovania) *1	63 %	73 %	71 %	77 %	92 %	90 %	92 %
Pomer F1 *2	0,31 %	0,29 %	0,35 %	0,38 %	0,45 %	0,44 %	0,43 %

*1: merané spektroskopiou v blízkom infračervenom spektre
 *2: Pomer hlavného produktu degradácie solifenacín sukcinátu k celkovému množstvu solifenacín sukcinátu a produktov jeho degradácie.

- Ako je znázornené v tabuľke 2, 10 mg tablety pripravené za rôznych podmienok výroby majú rôzne obsahy vlhkosti pri granulovaní. Všeobecne, čím nižšie boli obsahy vlhkosti v granulách, tým nižšie boli amorfne podiely v tabletách.

- V porovnávacích príkladoch 1 až 3 ako bežných spôsoboch výroby boli obsahy vlhkosti v granulách po striekaní spojivovým roztokom vyššie než v príkladoch. Obsahy amorfneho solifenacínu tak boli vyššie než 90 % alebo viacej. Okrem toho, množstvo hlavného produktu degradácie F1 k celkovému obsahu solifenacín sukcinátu a produktom jeho degradácie presahuje 0,4 %. To naznačuje, že existuje vážny problém pri príprave kompozície solifenacínu alebo jeho soli, ktorá je stabilná v priebehu času, pre klinickú prax.

- V prípade udržiavania čo najnižšieho obsahu vlhkosti v granulách, ako je to v príkladoch 1 až 4, naproti tomu boli obsahy vlhkosti 77 % alebo nižšie, pričom množstvo hlavného produktu degradácie F1 vzťahované na celkové množstvo solifenacín sukcinátu a produktov jeho degradácie bolo 0,4 % alebo menej.

- Prípravok so solifenacínom, stabilný v priebehu času, môže teda byť pripravený nastavením amorfneho podielu v prípravku obsahujúcom solifenacín alebo jeho soľ na 77 % alebo menej.

Príklad 5

- 270 dielov PEG (pod obchodným názvom Macrogol 6000 od spoločnosti Sanyo Chemical) sa rozpustilo a miešalo v 1080 dieloch vody pomocou motorového miešadla (AM-GC-1 od spoločnosti Chuo-Rika Machine) na pripravenie spojivového roztoku (s koncentráciou 20,0 W/V %). Potom bolo vzájomne zmiešaných 90 dielov solifenacín sukcinátu a 360 dielov laktózy (pod obchodným názvom Lactose 200M od spoločnosti DMV). Potom bola výsledná zmes pulverizovaná kladivovým mlynom (mlynček AP-S s 1 mm CHV sitom od spoločnosti Hosokawa Micron). 3906 dielov laktózy a kryštalickej celulózy (pod obchodným názvom Avicel PH 102 od spoločnosti Asahi Chemical) sa pridalo do zmiešaného práškoveho produktu a zmes bola vsadená do granulovacieho stroja s fluidným lôžkom (WSG-5 od spoločnosti Powlec) na striekanie spojivového roztoku pri teplote privádzaného vzduchu 70 °C, rýchlosti striekania spojivového roztoku 100 g/min., tlaku striekacieho vzduchu 1,5 kg/cm² a cyklu striekanie/trepanie 30 sekúnd/10 sekúnd na granuláciu. Po granulácii boli granuly sušené pri teplote vháňaného vzduchu 70 °C počas 10 minút, na získanie granúl podľa technického riešenia. 12 dielov stearátu horečnatého (od spoločnosti NOF) sa pridalo k 1188 dielom vysušeného granulovaného produktu namiešanie pomocou mixéru (typ DC od spoločnosti Yamanouchi). Potom bola výsledná zmes lisovaná pomocou rotačného tabletovacieho stroja (HT P-22 od spoločnosti Hata Tekkosho) s razníkom ϕ 5,5 mm pri tabletovacom tlaku asi 500 kp/razník na tablety s hmotnosťou 60 mg. Ďalej, 900

dielov výsledných tabliet bolo striekaných a povlečených roztokom pripraveným rozpustením/dispergovaním 18,6 dielov hydroxypropyl-metylcelulózy HPMC 2910 (pod obchodným názvom TC-5R od spoločnosti Shin-estu Chemical), 3,5 dielu PEG (pod obchodným názvom Macrogol 6000 od spoločnosti Sanyo Chemical), 5,6 dielu masťenca (od spoločnosti Kihara Chemical), 2,3 dielu oxidu titaničitého (od spoločnosti Freund Industry Corporation) a 0,05 dielu červeného oxidu železitého v 270 dieloch vody, s použitím povliekacieho stroja (high coater HCT-30 od spoločnosti Freund Industry Corporation) pri teplote vháňaného vzduchu 60 °C, rýchlosti otáčania panvy 13 ot./min. a rýchlosti privádzania povliekacej tekutiny 5 g/min. k 3,3 % pomeru povliekacieho činidla ku hmotnosti tablety, na získanie filmom povlečenej tablety podľa technického riešenia.

[Porovnávací príklad 4]

180 dielov HPMC 2910 (pod obchodným názvom TC-5R od spoločnosti Shin-estu Chemical) sa rozpustilo a miešalo v 1620 dieloch vody pomocou motorového miešadla (AM-GC-1 od spoločnosti Chuo-Rika) na pripravenie spojivového roztoku (s koncentráciou 10,0 W/V %). Potom bolo vzájomne zmiešané 75 dielov solifenacín sukcinátu a 300 dielov laktózy. Výsledná zmes bola pulverizovaná kladivovým mlynom (mlynček AP-S s 1 mm sitom od spoločnosti Hosokawa Micron). 2700 dielov laktózy a 900 dielov kukuričného škrobu (od spoločnosti Nihon Shokuhin) sa pridalo do zmiešaného práškoveho produktu a zmes bola vsadená do granulovacieho stroja s fluidným lôžkom (WSG-5 od spoločnosti Powlec) na striekanie spojivového roztoku pri teplote privádzaného vzduchu 60 °C, rýchlosti striekania spojivového roztoku 75 g/min., tlaku striekacieho vzduchu 1,5 kg/cm² a cyklu striekanie/trepanie 30 sekúnd/10 sekúnd na granuláciu. Po granulácii boli granuly sušené pri teplote vháňaného vzduchu 60 °C počas 10 minút, na získanie granúl podľa technického riešenia. 12 dielov stearátu horečnatého (od spoločnosti NOF) sa pridalo k 1188 dielom vysušených granúl na miešanie pomocou mixéra (typ DC od spoločnosti Yamanouchi). Potom bola výsledná zmes lisovaná pomocou rotačného tabletovacieho stroja (HT P-22 od spoločnosti Hata Tekkosho) s razníkom $\varnothing$ 5,5 mm pri tabletovacom tlaku asi 500 kp/razník na tablety s hmotnosťou 60 mg. Ďalej, 900 dielov výsledných tabliet bolo povlečených spôsobom opísaným v príklade 5 na získanie filmom povlečených tabliet podľa technického riešenia.

[Porovnávací príklad 5]

108 dielov kukuričného škrobu (od spoločnosti Nihon Shokuhin) sa pridalo do 2592 dielov vody, potom sa rozpustilo pri ohriatí na 80 °C. Výsledný roztok, na pripravenie spojivového roztoku, bol ochladený na teplotu okolia. Vzájomne bolo zmiešané 90 dielov solifenacín sukcinátu a 360 dielov laktózy. Potom bola výsledná zmes pulverizovaná kladivovým mlynom (mlynček AP-S s 1 mm sitom od spoločnosti Hosokawa Micron). 3708 dielov laktózy a 1080 dielov kukuričného škrobu sa pridalo do zmiešaného práškoveho produktu a zmes bola vsadená do granulovacieho stroja s fluidným lôžkom (WSG-5 od spoločnosti Powlec) na striekanie spojivového roztoku pri teplote privádzaného vzduchu 70 °C, rýchlosti striekania spojivového roztoku 90 g/min., tlaku striekacieho vzduchu 1,5 kg/cm² a cyklu striekanie/trepanie 30 sekúnd/10 sekúnd na granuláciu. Po granulácii boli granuly sušené pri teplote vháňaného vzduchu 70 °C počas 10 minút, na získanie granúl podľa technického riešenia. 13 dielov stearátu horečnatého sa pridalo k 129 dielom vysušených granúl na miešanie pomocou mixéra (typ DC od spoločnosti Yamanouchi). Potom bola výsledná zmes lisovaná pomocou rotačného tabletovacieho stroja (HT P-22 od spoločnosti Hata Tekkosho) s razníkom $\varnothing$ 5,5 mm pri tabletovacom tlaku asi 500 kp/razník na tablety s hmotnosťou 60 mg. Ďalej, 800 dielov výsledných tabliet bolo striekaných a povlečených spôsobom opísaným v príklade 5 na získanie filmom povlečených tabliet podľa technického riešenia.

<Výsledky predbežného testu stability prípravku so solifenacínom pripraveným mokrým granulačným procesom>

Bol uskutočnený predbežný test stability tabliet solifenacín sukcinátu vyrobených s iným spojivovým roztokom než bol použitý na granuláciu (za podmienok 25 °C a 60 % RV). Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

Tablety podľa porovnávacieho príkladu 4, vyrobené s použitím HPMC, nemohli byť dostatočne stabilizované. Ani keď boli skúšané spojivá iných typov, škrob nemohol zlepšiť stabilitu, ako je uvedené v porovnávacom príklade 5. Ako je znázornené v príklade 5, použitie PEG zlepšilo stabilitu. Bolo zistené, že aj za horších podmienok teploty a vlhkosti než 25 °C a 60 % RV mohla byť zachovaná stabilita prípravku so solifenacínom.

Výsledky predbežného testu stability tabliet so solifenacínom

Podmienky skladovania: 25 °C a 60 % RV

Balenie: fľaštička z HDPE s kovovým uzáverom

Testované: príslušné látky (množstvo vzniknutého hlavného produktu degradácie F1)

Tabuľka 3

	Príklad 5	Porovnávací príklad 4	Porovnávací príklad 5
Východiskové	0,07 %	0,10 %	0,07 %
po 3 mesiacoch	0,11 %	0,12 %	0,17 %
po 6 mesiacoch	0,11 %	0,34 %	0,35 %
po 12 mesiacoch	0,17 %	-	-

HDPE: Vysokohustotný polyetylén

Priemyselná využiteľnosť

5

Znaky technického riešenia spočívajú vo vysvetlení príčiny degradácie farmaceuticky účinnej látky v prípravku obsahujúcom solifenacín alebo jeho soľ v priebehu času, ktorou bol amorfný solifenacín alebo jeho amorfná soľ. Vyrobením tohto prípravku pri nastavení amorfného podielu na stanovenú alebo nižšiu hodnotu mohol byť najprv poskytnutý stabilný prípravok solifenacínu alebo jeho soli, ktorý je priemyselne veľmi výhodný. V prípravku obsahujúcom solifenacín alebo jeho soľ môže byť navyše obsiahnutý inhibítor vytvárania amorfnej fázy na umožnenie poskytnutia stabilného farmaceutického prípravku na použitie v pevnom stave, ktorý je priemyselne veľmi výhodný.

10

Technické riešenie je teda použiteľné ako technika umožňujúca poskytnutie stabilnej kompozície solifenacínu alebo jeho soli na použitie v pevnom prípravku, ktorého vyvinutie ako farmaceutického produktu na liečenie polakisúrie a močovej inkontinencie bolo veľmi potrebné.

15

N Á R O K Y N A O C H R A N U

20

1. Farmaceutická kompozícia na použitie v pevnom prípravku, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje kryštalický a amorfný solifenacín alebo jeho kryštalickú a amorfnú soľ, pričom amorfný podiel je 77 % alebo menší, spolu s látkou, ktorá má etylénoxidový reťazec.

25

2. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že látka, ktorá má etylénoxidový reťazec, je polyetylén glykol (PEG), polyetylén oxid, blokový kopolymér polyoxyetylén-polyoxypropylén, polyoxyetylénom stužený ricínový olej alebo ester polyetylén glykolu a mastnej kyseliny.

3. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že látka, ktorá má etylénoxidový reťazec, je polyetylén glykol (PEG).

4. Použitie látky, ktorá má etylénoxidový reťazec, na inhibíciu vzniku amorfnej fázy solifenacínu alebo jeho soli.

30

5. Použitie podľa nároku 4, kde látka, ktorá má etylénoxidový reťazec, je polyetylén glykol (PEG), polyetylén oxid, blokový kopolymér polyoxyetylén-polyoxypropylén, polyoxyetylénom stužený ricínový olej alebo ester polyetylén glykolu a mastnej kyseliny.

6. Použitie podľa nároku 4, kde látka, ktorá má etylénoxidový reťazec, je polyetylén glykol (PEG).

35

Koniec dokumentu