



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20131002 A2

HR P20131002 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20131002A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR:

23.10.2013.

(43) Datum objave prijave patenta u HR:

28.03.2014.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/EP03/007093

Datum podnošenja međunarodne prijave

03.07.2003.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 04/006894

Datum međunarodne objave

22.01.2004.

(31) Broj prve prijave: 102 32 113.2 (32) Datum podnošenja prve prijave: 16.07.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
(62) Broj i datum prvobitne prijave u službu podjele patenta: P20050143A 15.02.2005.

(71) Podnositelj prijave:

**Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789
Monheim, DE**

(72) Izumitelj:

**Peter Serno, Offenbachstrasse 12, 51467 Bergisch Gladbach, DE
Alfons Grunenberg, Gneisenaustasse 15, 41539 Dormagen, DE
Andreas Ohm, St.-Georg-Strasse 36, 41468 Neuss, DE
Rainer Bellinghausen, Forststrasse 21, 51519 Odenthal, DE
Eimer Vollers, Heinrich-von-Kleist-Platz 2, 51373 Leverkusen, DE
Jan-Olav Henck, Am Krickerhof 8, 47877 Willich, DE**

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

LIJEKOVI KOJI SADRŽAVAJU VARDENAFIL HIDROKLORID TRIHIDRAT

(57) Sažetak: Izum se odnosi na postupak za proizvodnju lijekova koji sadržavaju vardenafil hidroklorid, uglavnom kao trihidrat u čvrstom obliku, te na lijekove koji se mogu dobiti u skladu s tim postupkom.

HR P20131002 A2

OPIS IZUMA

Aplikacija se odnosi na lijekove koji obuhvaćaju vardenafil hidroklorid u stvari kao trihidrat u čvrstom obliku, i postupak njihove proizvodnje.

Aktivni farmaceutski sastojak vardenafil (IUPAC ime: 2-etoksi-5-[(4-etil-1-piperazinil)sulfonyl]fenil}-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on), vardenafil hidroklorid i vardenafil hidroklorid trihidrat i njihova upotreba za tretiranje disfunkcija u erekciji opisana je u WO 99/24433 kao Primjer 19, 20 i 336.

Utvrđeno je da se vardenafil hidroklorid javlja u četiri različita polimorfna oblika (bezvodna modifikacija I s točkom tališta od 217°C, modifikacija II s točkom tališta od 190°C, modifikacija III s točkom tališta od 183-186°C, modifikacija IV s tranzicijskom točkom od 166°C) i da ni jedan od tih polimorfni oblika se ne formira na sobnoj temperaturi. Osim toga, pojedini polimorfni oblici mogu apsorbirati različitu količinu vode, ovisno o vlažnosti prostora i temperaturi, i formirati s vodom daljnje polimorfne oblike, nazvane pseudopolimorfni oblici.

Budući da se polimorfni oblici tvari često razlikuju u svojstvima topljivosti, te razlike se mogu manifestirati na primjer u bioraspoloživosti (AUC), maksimalnoj koncentraciji u plazmi (C_{max}) i vremenu nestajanja maksimalne koncentracije u plazmi (AUC_{max}). Isto je moguće da je reducirana apsorpcija, što rezultira u neadekvatnim ili izostajanjem učinka ulaska.

Tako je s jedne strane problem da čvrsti lijekovi moraju obuhvaćati da je aktivni sastojak vardenafil hidroklorid u definiranom i reproduktivnom obliku. Međutim, s druge strane, polimorfni oblici vardenafil HCl ne mogu se proizvesti i izolirati u čistom obliku, jer svaki veže malu količinu vode pa su tako su kao smjesa polimorfni oblika i kao hidrat.

Iz tog razloga, vardenafil klorid ne odgovara kao sastojak lijeka u čvrstom obliku u kojem je aktivni sastojak.

Sada smo otkrili da je moguća upotreba vardenafil klorida u obliku trihidrata za dobivanje čvrstih oblika lijeka u jednakom i reproduktivno obliku kada se takvi lijekovi vlaže tijekom i nakon njihove proizvodnje.

Izum se zato odnosi na proces proizvodnje lijekova u čvrstom obliku koji sadržavaju vardenafil hidroklorid trihidrat, karakterizirani time da se

- a) vardenafil hidroklorid s bilo kojim sadržajem kristalne vode koristi u proizvodnji lijekova,
- b) vardenafil hidroklorid pretvara u oblik trihidrata kao intermedijer u proizvodnoj fazi ili u finalnom produktu, i
- c) uvjeti u proizvodnji u slijedećoj fazi procesa kontroliraju tako da se sadržaj kristalne vode vardenafil hidroklorid trihidrata beznačajno mijenja.

Vardenafil hidroklorid može se koristiti u procesu s bilo kojim sadržajem vode, tj. kao trihidrat ili u obliku čiji se sadržaj kristalne vode značajno razlikuje od 9.3 % na masu.

Vardenafil hidroklorid se pretvori u oblik trihidrata u jednom od slijedećih koraka procesa ili u finalnom produktu, i to kada su uvjeti, u proizvodnji u slijedećoj fazi kontrolirani, tako da se sadržaj kristalne vode vardenafil hidroklorid trihidrata ne može mijenjati.

Konverzija u oblik trihidrata izvodi se u skladu s izumom uvođenjem faze proizvodnje intermedijera ili finalnog produkta u kontaktu s ovlaženim plinom u odgovarajućem sustavu sve dok se ne formira trihidrat vardenafil hidroklorida.

Ovlaženi plin je, točnije, zrak s relativnom vlagom od 35% do 100%, osobito se preferira 50% do 99%. Odgovarajući sustav je svaki sustav ili komora u koju se može uvesti ili osigurati ovlaženi plin i dovesti u kontakt s farmaceutskim oblikom jednoliko što je više moguće, ili u kojima farmaceutski oblici mogu biti inkubirani pod navedenim uvjetima. Vrijeme kroz koje će ovlaženi plin prolaziti iznad ili u rezidencijalno vrijeme farmaceutskog oblika u sustav i relativna vlažnost plina, ovisi o početnom sadržaju vode farmaceutskog oblika i omjeru količina između ovlaženog plina i farmaceutskog oblika. Može varirati od nekoliko minuta pa sve do nekoliko dana, u većini slučajeva je dovoljno 0,5-12 sati. U slučaju zapakiranih farmaceutskih oblika, općenito dovoljno vrijeme je 1 dan do 6 mjeseci.

Čvrsti lijekovi su farmaceutski oblici koji sadržavaju vardenafil hidroklorid trihidrat u čvrstom obliku, kao što su prašci, granule, tablete, filmom obložene tablete, šećerom obložene tablete, brzo-topljive granule ili čvrste želatinozne kapsule.

Čvrsti lijekovi u svrhu izuma su preferirano tablete, osobito obložene tablete, jer u procesu proizvodnje tableta s vardenafil hidroklorid trihidratom, osobito tijekom oblaganja tableta, uobičajenim metodama posebno je prisutan

određeni stupanj djelomične ili potpune dehidracije, a aktivni sastojak je opet prisutan ne-uniformiran u množini polimorfni i pseudomorfni oblika.

Osim toga vardenafil hidroklorid trihidrat, koji postoji na sobnoj temperaturi u samo kristalnoj modifikaciji (sadržaj vode u vardenafil hidroklorid trihidratu je 9,3% na masu), lijek u skladu s izumom nadalje obuhvaća farmaceutske ekscipijente koji su stručnjacima poznati.

Tablete ovog izuma sadržavaju osim vardenafil hidroklorid trihidrata preferirano punila, sredstva za dezintegraciju i lubrikante, i gdje je potrebno druge ekscipijente. Tablete izuma preferirano obuhvaćaju 0,1-70% na masu vardenafil hidroklorid trihidrata, 0,1-10 % na masu sredstva za dezintegraciju, 0,1-2- % na masu lubrikanta, i gdje je to potrebno, druge dodatke, i punila kao ostale sastojke.

Tablete preferirano sadržavaju mikrokristalnu celulozu, krosipovidon kao sredstvo za dezintegriranje, i magnezij stearat kao lubrikant.

Drugi dodaci koji se mogu dodati gdje se to zahtjeva za tablete su, kao primjer i preferirano, regulatori sipkosti kao što je koloidni silikon dioksid.

Određena prednost se daje obloženim tabletama koje, isto i u gotovom obliku za aplikaciju, sadržavaju aktivni sastojak vardenafil hidroklorid reproduktivan u trihidrat modifikaciji.

Obložene tablete su nedovoljno definirane u Europskoj farmakopeji, 3. izdanje 1997, stranica 1852: ((Obložene tablete su tablete prekrivene s jednim ili više slojeva smjese različitih spojeva kao što su prirodna ili sintetičke smole, gume, želatina, inaktivna ili netopljiva punila, šećeri, plastifikatori, poliol, voskovi, sredstva za bojenje autorizirana od kompetentnih autora i ponekad tvari za korekciju okusa i aktivni spojevi, Spojevi koji se koriste za oblaganje se uobičajeno primjenjuju kao otopine ili suspenzije u uvjetima u kojima se odvija evaporacija otapala ili dispergiranje. Kada je oblaganje jako tanko polimerično oblaganje, tablete su poznate kao filmom obložene tablete.

Referencija je dodatno izrađena da bi se definiralo tablete u Europskoj farmakopeji, 3. izdanje, 1997.

Budući da je cilj tijekom procesa odstraniti otapalo ili sredstvo za dispergiranje i formirati film od materijala za oblaganje, proizvodnja obloženih tableta koje obuhvaćaju vardenafil hidroklorid trihidrat izvodi se konvencionalnim metodama gdje je osobito visok stupanj gubitka kristalne vode iz aktivne tvari.

Preferirano ostvarenje izuma je zbog toga metoda proizvodnje obloženih vardenafil hidroklorid trihidrat tableta koje sadržavaju vardenafil hidroklorid reoproduktivan u obliku trihidrata u obliku gotovom za aplikaciju.

U toj preferiranoj metodi, obložene vardenafil HCl tablete su podvrgnute postupku rehidracije. U tome je iznenađujuće formiranje u obloženim tabletama u svim slučajevima istodobno i isti trihidrat vardenafil HCl, bez obzira koji polimorfni oblik ili smjesa polimorfni oblika vardenafil hidroklorida je bila početno prisutna u obloženoj tableti.

Daljnji aspekt izuma je zato metoda proizvodnje obloženih tableta koje sadržavaju vardenafil hidroklorid trihidrat, koji je karakteriziran time da obložene tablete sadržavaju vardenafil hidroklorid u svakom ili većini (hidrata) modifikacija proizvedenih konvencionalnim metodama gdje su izložene postupku rehidracije.

Postupak rehidracije preferirano se izvodi na takav način da se obložene tablete dovedu u kontakt u odgovarajućem sustavu s navlaženim plinom sve dok se ne formira trihidrat vardenafil HCl u farmaceutskom obliku.

Odgovarajući sustavi u kojima se izvodi proces rehidracije, u svrhu primjera i preferira se, u kontroliranim uvjetima u komorama, kontroliranim uvjetima sobe, granulaciji u struji zraka, aparatima za oblaganje ili bubnjevima.

Ovlaženi plin je, u svrhu primjera i preferira se, zrak relativne vlage od 35% do 100%, osobito se preferira 50% do 99%.

Tijekom faze rehidracije, obložene tablete mogu ostati u sustavu na primjer na plitici u kontroliranim uvjetima u komori ili na dnu granulatora sa strujom zraka ili drugačije kontinuirano ili povremeno se protrese zbog boljeg miješanja, na primjer u bubnju ili sustavu za oblaganje. Proces rehidracije je isto moguće izvesti nakon oblaganja tableta koje će biti pakirane u pakiranje koje je stalno izloženo vodenoj pari. U tu svrhu, pakirane obložene tablete se inkubiraju u sobi s kontroliranim uvjetima.

Trajanje rehidracije ovisi o početnom sadržaju vode obloženih tableta, relativnoj vlažnosti ovlaženog plina i omjeru količina između ovlaženog plina i obložene tablete koji može varirati od nekoliko minuta pa sve do nekoliko dana, a vrijeme rehidracije od 0,5-12 sati je dostatno u većini slučajeva. U slučaju rehidracije u pakiranju koje je propusno za

vodu, vrijeme rehidracije dodatno ovisi o propusnosti za vodu paru pakovnog materijala. Za uobičajeno farmaceutsko blister pakovanje, vrijeme od 1 dan sve do 6 mjeseci je općenito dovoljno.

Ukoliko se rehidracija izvodi u fazi intermedijera, kasniji uvjeti procesa se kontroliraju tako da se ne mijenjaju sadržaj kristalne vode vardenafil hidroklorid trihidrata. U tu svrhu, kasnija faza procesa se izvodi na relativnoj vlažnosti zraka u kontaktu s produktom od 30-100%, preferiraše 35-99%.

To je iznenađujuće moguće metodom izuma da se kompletno pretvori nedefinirana modifikacija smjese vardenafil hidroklorid u oblik trihidrata čak u gustu strukturu finalnih obloženih tableta. Tu su osim toga neželjene nuspojave u kvaliteti obložene tablete, kao što je, na primjer, drobljenje, pucanje sloja kojim su obložene ili smanjenje omjera otpuštanja aktivne tvari.

Isto tako smo utvrdili da tablete proizvedene metodom izuma imaju brojne prednosti u odnosu na obložene tablete proizvedene upotrebom vardenafil hidroklorid trihidrata konvencionalnim metodama.

Aplikacija se zato isto odnosi na tablete proizvedene metodom izuma.

Prednosti tableta izuma ili proizvedenih metodom izuma je da je kristalna struktura aktivne tvari u lijeku nedvojbeno definirana, reproduktivna i stabilna u odnosu na široku granicu relativne vlage, shodno tomu obložene tablete pokazuju bržu dezintegraciju i, nasuprot očekivanom od prije poznatog u struci (David J.W.Grant, T.Higuchi, Techniques of Chemistry, Volumen XXI; stranice 38, 42 i 43), stupanj disolucije aktivne tvari iz tablete izuma ili proizvedene metodom izuma, konstantno je postojana.

Tablete izuma ili proizvedene metodom izuma mogu se nedvojbeno definirati na osnovi kristalne strukture s raman spektrom (FT raman spektar vardenafil hidroklorid trihidrata pokazuje signifikantni pik na 1701 cm^{-1} ; polimorfni i pseudopolimorfni oblici s niskim sadržajem vode i njihova smjesa imaju pojas na 1692 cm^{-1}), IR spektar, NIR spektar, Fir spektar, ^{13}C solid NMR spektar i X-zrake difraktogram (Slika 2, 4-8 i Tab. 3-8 su dodane).

Što se tiče proizvodnje vardenafil hidroklorida i vardenafil hidroklorid trihidrata, prikazane referencije su zbog toga izrađene za prijavljivanje WO 99/24433 u posebnim Primjerima 20 i 336.

U lijekovima se preferira najmanje 90 mol% vardenafil hidroklorida, osobito se preferira najmanje 95 mol%, u obliku trihidrata.

Lijekovi izuma i lijekovi koji su proizvedeni metodom izuma, osobito tablete izuma ili proizvedene metodom izuma, su prikladne za tretiranje i/ili prevenciju bolesti u ljudi i/ili životinja, osobito za tretiranje seksualnih disfunkcija, osobito za tretiranje disfunkcija u erekciji.

Lijekovi izuma pokazuju različite neočekivane prednosti:

1. Lijekovi sadržavaju vardenafil hidroklorid samo u jedinstvenoj kristalnoj modifikaciji. Lijekovi se zato mogu reproducibilno proizvesti, i otpuštati vardenafil u reproducibilnim i jednolikoj količini.
2. Količina otpuštene aktivne tvari lijeka iz izuma je usporediva s onom iz lijeka koji sadržava solvat-slobodnu aktivnu tvar. Otpuštena količina od onog koji sadržava solvat, u tom slučaju koji sadržava vodu, kristale u jednakom otapalu, u ovom slučaju voda, uobičajeno je manja od solvat-slobodnih kristala.
3. Vrijeme dezintegracije lijekova, osobito obloženih tableta, je kraće. Lijekovi su zato osobito pogodni za tretiranje bolesti za koje je poželjan brzi početak djelovanja, kao što je za na primjer, za tretiranje disfunkcija u erekciji.
4. Nasuprot lijekovima velike higroskopnosti koji sadržavaju solvat-slobodni vardenafil hidroklorid, lijekovi izuma su stabilni na stajanje kroz duže vrijeme i jedva mijenjaju sastav, osobito sadržaj vode.

Lijekovi izuma mogu se aplicirati na različite načine. Primjeri koji se mogu navesti su: oralni, sublingvalni, bukalni, nazalni, inhalacijski, subkutani ili topički. Oralna aplikacija se preferira.

Općenito je dokazano da prednost ima aplikacija količine od oko 0,001 do 10 mg/kg, kod oralne upotrebe oko 0,005 do 3 mg/kg tjelesne mase da se dobije učinkoviti rezultat.

Unatoč tomu može biti neophodno određeno odstupanje od standardne količine, osobito kod funkcija tjelesne mase ili prirode puta aplikacije, individualnog odgovora na lijek, prirode njegove formulacije i vremena ili intervala između aplikacija. Tako, može biti dostatna u nekim slučajevima s manjom količinom od gore navedene, dok u drugim slučajevima okolnosti višeg limita moraju se prijeći. Ako su aplicirane veće količine, uputno je razdijeliti preporučenu dozu u više manjih doza tijekom dana.

Primjeri koji slijede dani su za ilustraciju izuma, ali izum nije ograničen na primjere.

Primjeri

- 5 Komparativni primjer 1 i primjer 2: Tablete proizvedene metodom konvencionalne proizvodnje iz granulacije u bubnju i obložene su te je poboljšana dezintegracija tableta izuma 216 g mikroniziranog vardenafil HCl se pomiješa s 605 g mikrokristalne celuloze i 43,2 g krospovidona. Dodavanju 2101 g mikrokristalne celuloze i 132 g krospovidona slijedi miješanje i kasnije miješanje s 350 g mikrokristalne celuloze, 17,5 g koloidnog silikon dioksida i 35 magnezij stearata. Smjesa se komprimira u rotacijskoj preši u tablete promjera od 6 mm i mase od 87 mg (ekvivalent za 5 mg vardenafil baze). U aparatu za oblaganje, rasprši se po tableti 43,5 mg suspenzije za oblaganje sastavljene od 4,5 % hipromeloze, 1,5 % makrogola 400, 1,23 % titan dioksida, 0,25 % žutog željeznog oksida i 0,02 % crvenog željeznog oksida.

Komparativni primjer 1

- 15 Vardenafil hidroklorid prisutan je djelomično kao trihidrat i kao anhidrat (1 do 4 modifikacije). Vrijeme dezintegracije tableta je 2 minute.

Primjer 2

- 20 Tablete se rehidriraju u granulatoru s protočnom strujom zraka s 150 m³/h upuhanog zraka od 30°C i vode 19 g/kg sadržaja (ekvivalent 70% relativne vlage). Modifikacija vardenafil HCl u tableti tako se podudaraju u skladu s izumom s trihidratom. Tablete sada imaju vrijeme dezintegracije od samo ½ minute.

Primjer 3: Stabilitet tableta proizvedenih u skladu s izumom

- 25 28,4 kg mikroniziranog vardenafil HCl trihidrata se pomiješa s 69,6 kg mikrokristalne celuloze i 5,16 kg prosijanog krospovidona u mehaničkom mješaču. Smjesa se miješa s 182 kg mikrokristalne celuloze i 9,84 kg krospovidona u kontejneru mješača i granulira suhom granulacijom u bubnju. Nakon dodavanja 1,50 kg koloidnog silikon dioksida i 3,00 kg magnezij stearata, u rotacijskoj preši za tablete se proizvedu tablete mase 125 mg i promjera 7 mm. Neobložene tablete se oblože sa suspenzijom od 5,74 kg hipromeloze, 1,91 kg makrogola 400, 1,57 titan dioksida, 319 g žutog željeznog oksida, 25,5 g crvenog željeznog dioksida i 118 kg purificirane vode u komercijalno dostupnom sustavu za oblaganje.

- 35 Modifikacije vardenafil HCl i obložene tablete ne podudaraju se sa oblikom trihidrata i zato predstavljaju nedefiniranu smjesu bezvodnih i vodenih oblika vardenafil HCl. Obložene tablete se tretiraju sa zrakom čiji je sadržaj vode 16 g vode/kg (podudara se s 80% relativne vlage) u sustavu za oblaganje na 25°C kroz 5 sati. Modifikacija vardenafil HCl u rehidriranim tabletama podudara se s trihidratom.

- 40 Test stabilitea: Tablete s vardenafil HCl trihidratom se čuvaju na otvorenom na 25°C i 30% relativnoj vlazi kroz jedan tjedan. Unatoč niskoj vlazi, tijekom tog razdoblja ne javlja se gubitak kristalne vode, a modifikacija vardenafil HCl aktivne tvari podudara se s oblikom trihidrata.

Primjer 4: Otpuštanje aktivne tvari iz tableta proizvedenih u skladu s izumom

- 45 336 g vardenafil HCl se pomiješa s 2216 g mikrokristalne celuloze i 134 g krospovidona i suho granulira. Prenesene granule se pomiješaju s 283 g mikrokristalne celuloze, 16 g krospovidona i 15 g magnezij stearata i komprimiraju u tablete promjera 5 mm i mase od 48 mg (ekvivalent 5 mg vardenafil baze po tableti). Tablete se oblože bijelom oblogom s 57,4 g hipromeloze, 19,1 makrogol 4000 i 19,1 g titan dioksida i čuvaju na 25°C i 80% relativne vlage kroz 4 dana. Modifikacija vardenafil HCl u tabletama podudara se s oblikom trihidrata.

- 50 Kao što prikazuju podaci o otpuštanju u Tablici 1, tablete izuma proizvedene na takav način pokazuju izuzetno brzo otpuštanje aktivne tvari unatoč potpunom vraćanju u oblik trihidrata vardenafil HCl u konačnoj tableti.

Tablica 1: Otpuštanje aktivne tvari iz tableta Primjera 4

Vrijeme	Otpuštanje aktivne tvari
5 minuta	100 %
10 minuta	101 %
30 minuta	101 %
45 minuta	101 %

Uvjeti otpuštanja: n=6; USP miješalica, 900 ml 0.1-M-HCl, 75 rpm, 10 nm filter

Primjer 5: Male varijacije bioraspoloživosti tableta izuma

0,645 g vardenafil HCl se miješa s 2,42 kg mikrokristalne celuloze i 161 krosipovidona, prosije se i suho granulira u bubnju. Granulat se polom miješa s 0,339 kg mikrokristalne celuloze, 18,8 g krosipovidona i 18 g magnezij stearata i komprimira u okrugle tablete promjera 7 mm i mase 120 mg (ekvivalent 20 mg vardenafil baze). Tablete se oblože s 0,765 mg makrogol 4000, 2,295 mg hipromeloze i 0,765 mg titan dioksida (količina po svakoj tableti). Trihidratni oblik vardenafil HCl je proizveden u gotovoj tableti izlaganjem na pločama u kontroliranim uvjetima u sobi na 16-24°C i 60-70% relativne vlage kroz 72 sata.

U svrhu komparacije, otopina sadržava 21,49 mg vardenafil HCl (ekvivalent sa 20 mg vardenafil baze), 38,69 mg metil parahidroksibenzoata, 4,298 mg propil parahidrogenbenzoata, 6,448 mg saharoze, 17419 mg vode i mliječne kiseline da se dobije pH 3,9. Uspoređena je farmakokinetika nakon aplikacije tableta i otopine u randomiziranoj, otvorenoj studiji na 12 muškaraca (Tablica 2)

Tablica 2: Farmakokinetički parametri nakon aplikacije tableta iz Primjera 5 i otopine (Geometrijska sredina/geometrijska standardna devijacija)

Parametar	Tablete s Primjerom 5	Usporedna otopina
AUC (ng × h/L)	60,2/1,64	64,6/1,78
C _{max} (Hg/L)	21,1/1,86	22,5/2,09

Rezultati pokazuju da tablete izuma imaju relativnu bioraspoloživost od 93% u usporedbi s vodenom otopinom. Dok su geometrijska standardna devijacija bioraspoloživosti i maksimalna koncentracija u plazmi manje nakon aplikacije vodene otopine, moguće je da za isključenje varijacija rezultira različitim polimorfnim ili pseudopolimorfnim oblicima vardenafil HCl u čvrstom obliku u tableti.

Primjer 6:

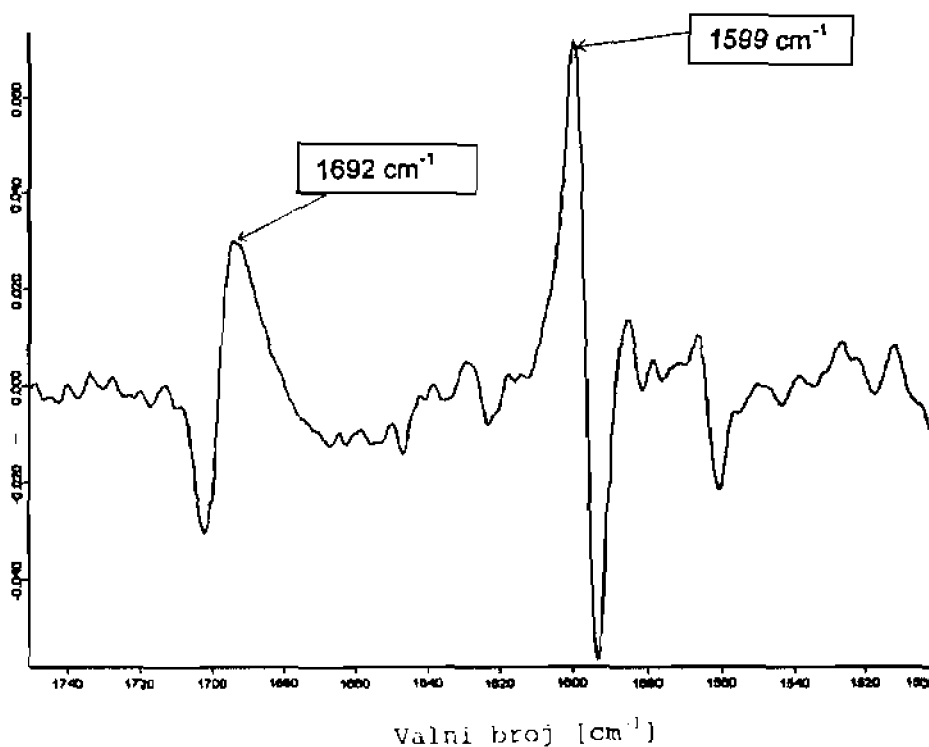
0,871 kg vardenafil HCl trihidrata, 2,13 kg mikrokristalne celuloze i 0,158 kg prosijanog krosipovidona se snažno promiješa u plowshare-mješaču. Ta smjesa se miješa s 3,08 kg mikrokristalne celuloze i 0,167 kg krosipovidona, granulira u bubnju i pomiješa s 0,0325 kg koloidnog silikon dioksida i 0,0650 kg magnezij stearata.

Smjesa se tabletira u rotirajućoj preši i dobiju se tablete promjera 8 mm i mase 177 mg (ekvivalent sa 20 mg vardenafil baze) i oblože s 2,76 kg vodene otopine za oblaganje s 4,5% hipromeloze, 1,5% makrogol 400, 1,23% titan dioksida, 0,25% žutog željeznog oksida i 0,02% crvenog željeznog oksida u posudi za oblaganje. Modifikacija vardenafil HCl u tabletama ne podudara se oblikom trihidrata (Slika 1a)

Rehidracija se izvodi uvođenjem tableta u Glatt GPCG 1/3 tip granulatora sa strujom zraka i tretiranjem s 150 m³/h upuhanog zraka na 25°C i 16 g/kg vlage (ekvivalent sa 80% relativne vlage) kroz 4 sala. Modifikacija vardenafil HCl u tabletama tretiranim na taj način podudara se s oblikom trihidrata (Slika 1 b).

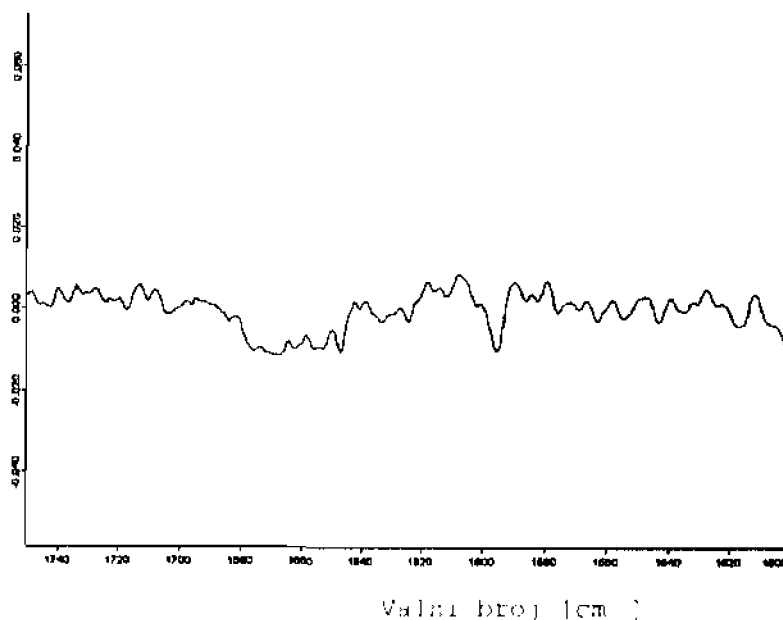
Slika 1a Spektar Raman diferencije (= spektar tableta - spektar vardenafil HCl 3 H₂O) tableta Primjera 6 prije rehidracije vardenafil HCl bezvodnog ne-rehidrirane tablete

Raman jedinice



Slika 1b Spektar Raman diferencije (= spektar tableta - spektar vardenafil HCl 3 H₂O) tableta Primjera 6 poslije rehidracije vardenafil HCl bezvodnog ne-rehidrirane tablete

Raman jedinice



5 Primjer 7

37 kg obloženih tableta proizvedenih kao u Primjeru 6 tretira se nakon oblaganja u bubnju za tablete s 40 m³/h upuhanog zraka na 21°C i 84% relativne vlage tijekom uvođenja plina kroz 3 dana.

Primjer 8

Pomiješa se 12,3 kg vardenafil HCl trihidrata, 30,2 kg mikrokristalne celuloze i 2,24 kg prosijanog krosopovidona. Ta smjesa se dalje miješa s 238 kg mikrokristalne celuloze i 12,8 kg prosijanog krosopovidona, granulira u bubnju i potom miješa s 1,5 kg koloidnog silikon dioksida i 3,0 kg prosijanog magnezij stearata. Ta smjesa se komprimira u rotirajućoj preši za tablete da bi se dobile okrugle tablete promjera 5,5 mm i mase od 72 mg. Tabletama se nanese crvena obloga od 5,47 kg hipromeloze, 1,91 kg makrogol 400, 1,57 kg titan dioksida, 319 g žutog željeznog oksida i 25,5 g crvenog željeznog oksida. Obložene tablete se rehidriraju u dva dijela od oko 140 kg tretiranjem u Glatt 1250 tipu sustava za oblaganje s 2000 m³/h upuhanog zraka s 16 g vlage/kg na 25°C (ekvivalent s 80% relativnom vlagom) kroz 5 sati.

Primjer 9

600 g tableta koje sadržavaju 5,296 mg vardenafil HCl trihidrata, 4,35 mg krosopovidona, 0,87 mg magnezij stearata, 75,419 mg mikrokristalne celuloze i 0,435 mg koloidnog silikon dioksida se obloži u Kugelcoater s organskom otopinom za oblaganje koja sadržava 6,65% celuloza acetata, 0,35% PEG 3350, 92,535 acetona i 0,465% vode sve dok se ne primjeni 82,76 g obloge. Obložene tablete se tretiraju na plitici na 25°C/80% relativne vlage kroz 24 sata.

Primjer 10

Tablete proizvedene kao što je opisano u Primjeru 6. Nakon oblaganja, tablete se hermetički zatvore u blister pakiranje koje sadržava 20 µm aluminijski list kombiniran s 3,5 g/m² PP lista, i 300 µm bezbojnog i prozirnog PP lista. Blister pakovanja se inkubiraju u kontroliranim uvjetima na 25°C i 60% relativne vlage kroz šest mjeseci. Modifikacija vardenafil HCl u tabletama tretiranim na taj način podudara se s oblikom trihidrata.

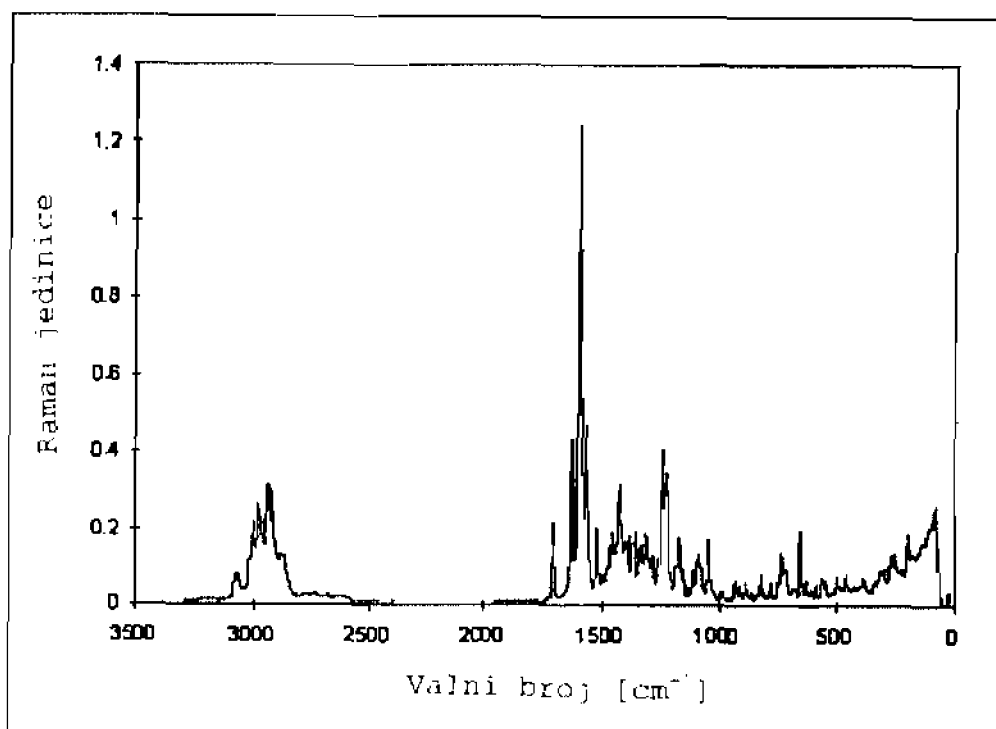
Primjer 11

Pomiješa se 2,96 kg vardenafil hidroklorid trihidrata, 7,25 kg mikrokristalne celuloze i 538 g krosopovidona u plowshare mješaču. Smjesa se miješa u mješaču sa slobodnim padom s 26,1 kg mikrokristalne celuloze i 1,64 kg krosopovidona. Smjesa se granulira u bubanj granulatoru i polom miješa s 4,35 kg mikrokristalne celuloze, 218 g koloidnog silikon dioksida i 435 g magnezij stearata. Ta smjesa se komprimira u okrugle tablete promjera od 6 mm. Tablete se oblože u posudi za oblaganje sa disperzijom za oblaganje koja sadržava slijedeće sastojke: 832 h hipromeloze, 277 g makrogol 400, 277 g titan dioksida, 17,1 kg vode, 46,2 g žutog i 3,70 g crvenog željeznog oksida.

Gotove tablete se hermetički zatvore u blister pakovanje koje je proizvedeno upotrebom 300 pm bezbojnog i transparentnog PP i 20 pm aluminijskog lista s hermetičkim slojem. U tom stanju, modifikacija vardenafil HCl ne podudara se sa trihidrat oblikom. Blister pakovanje se potom inkubira na 25°C i 80% vlazi kroz tri dana. Aktivna tvar u tableti potom se podudara s vardenafil hidroklorid trihidratom.

Primjer 12

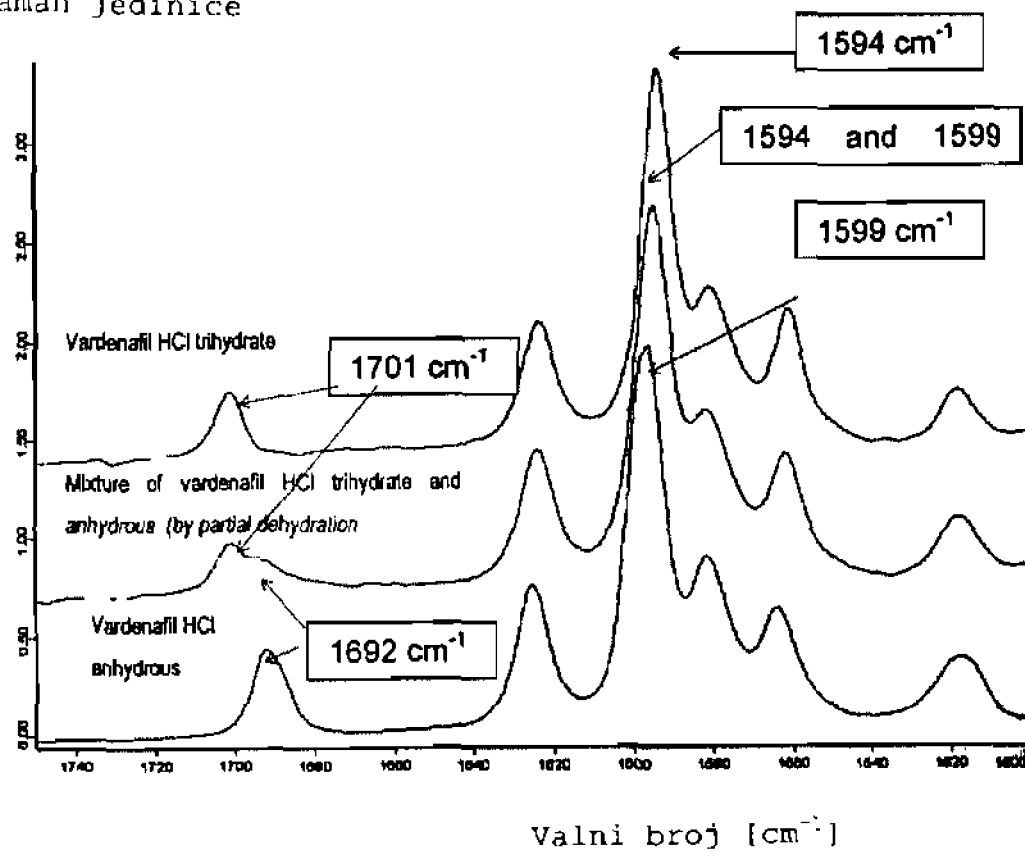
Prisutnost trihidrat oblika vardenafil HCl u gotovoj obloženoj tableti je istražena s FT raman spektroskopijom. FT raman spektar vardenafil HCl trihidrat tableta se razlikuje u odnosu na podudarajuće placebo tablete s trakom na 1701 cm⁻¹, 1624 cm⁻¹, 1594 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1561 cm⁻¹ i 1518 cm⁻¹ (Slika 2). Nedvojbeni prijenos tih traka na aktivnu tvar vardenafil HCl trihidrat je ispitano kao što slijedi. Pojedini-kristal X-zrake-strukturnom analizom vardenafil HCl trihidrat postoji, i teoretski dvo-dimenzionalni difraktogram praha X-zraka je izračunat uz njihovu pomoć. Ako se difraktogram praha X-zraka eksperimentalno dobiven za dani uzorak aktivne tvari slaže s teoretskim difraktogramom, time je dani uzorak nedvojbeno vardenafil HCl trihidrat. FT raman spektar istog uzorka je tako nedvojbeno označen kao vardenafil HCl trihidrat (Tab. 3). Ako se taj spoj osuši, trake 1 do 4 anhidridne modifikacije javljaju se u FT raman spektru, tj. na oko 1692 cm⁻¹ i 1599 cm⁻¹. Intenzitet pripadajućih traka za vardenafil HCl trihidrat u FT raman spektru je reduciran u skladu s preostalom količinom u uzorku (Sl. 3). Odsutnost trake na oko 1692 cm⁻¹ i 1599 cm⁻¹ u FT raman spektru može se tako koristiti kao test za kompletnu rehidraciju vardenafil HCl trihidrata. Tipični postupak za to je kao što slijedi: FT raman spektar vardenafil HCl trihidrata i FT raman spektra slobodne aktivne tvari tablete podudarajuće formulacije je temelj za FT raman spektar dane tablete. Preostali raman intenzitet koji je veći od spektralnog zvuka i veće su od 0, polja su drugih komponenti od onih prisutnih u slobodnoj aktivnoj tvari tablete i vardenafil HCl trihidrat. U slučaju vardenafil HCl tableta koje su, na primjer, trake 1 do 4 anhidridne modifikacije vardenafil HCl.

Slika 2: Raman spektar Vardenafil HCl 3 H₂O5 Tablica 3: Tablica traka u raman spektru vardenafil HCl 3 H₂O

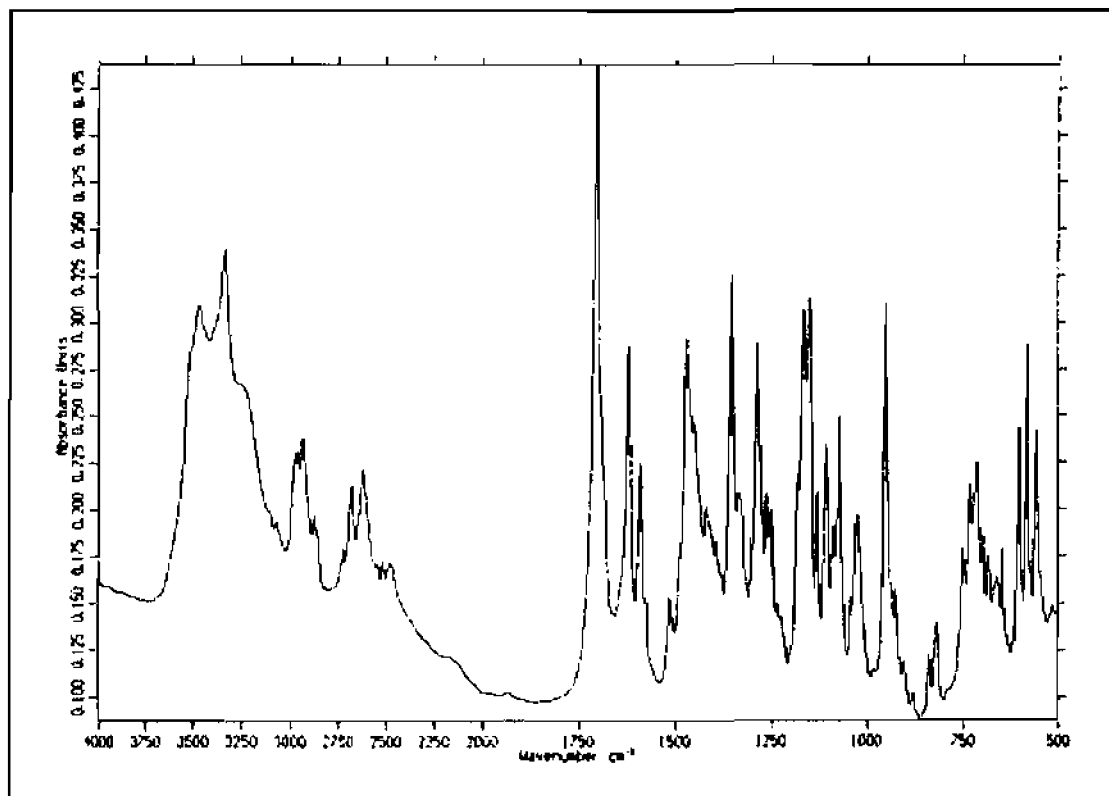
Pik [cm ⁻¹]		
197	927	1424
260	1045	1456
297	1089	1517
313	1110	1561
390	1167	1581
460	1216	1594
499	1224	1623
583	1236	1701
624	1253	2940
649	1281	2983
733	1306	3002
746	1326	
778	1357	
817	1381	
882	1395	

Slika 3: Određivanje trihidrat oblika Vardenafil HCl u 20 mg tableti

Raman jedinice



5 Slika 4: IR spektar vardenafil HCl 3 H₂O

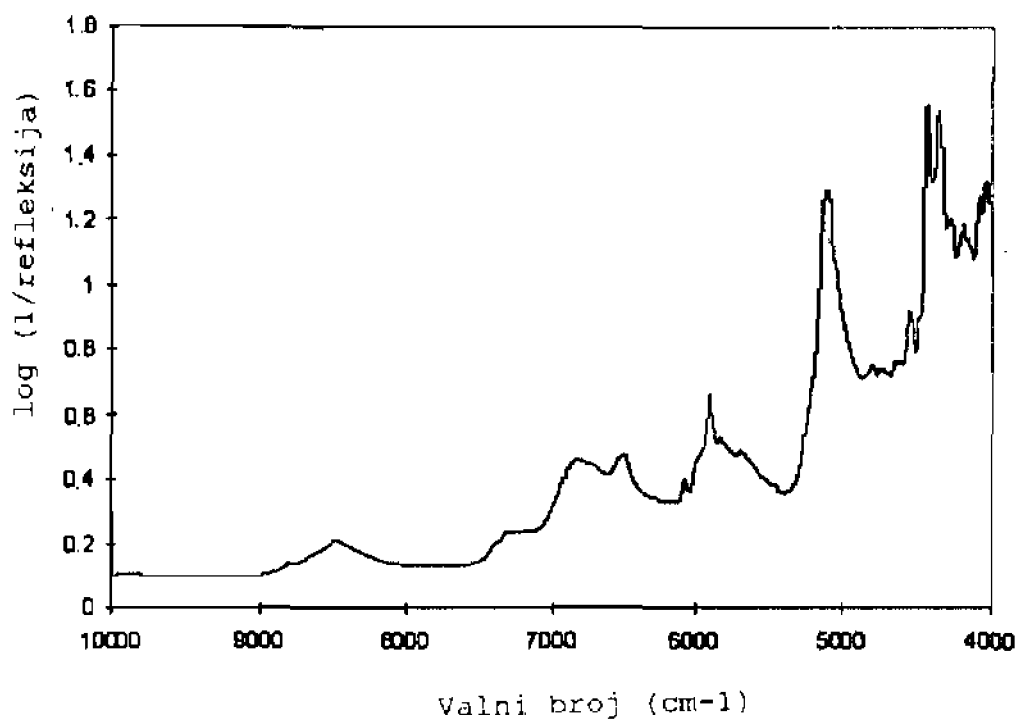


Tablica 4: Tablica traka u IR spektru vardenafil HCl 3 H₂O

Pik [cm ⁻¹]			
515	906	1253	1707
560	927	1264	1935
583	954	1289	2478
604	983	1339	2517
648	1026	1357	2544
663	1043	1382	2621
684	1074	1388	2641
697	1089	1395	2680
714	1108	1411	2722
721	1132	1421	2875
732	1153	1454	2934
745	1168	1475	2967
751	1182	1517	3068
820	1202	1580	3332
841	1226	1594	3467
882	1236	1623	

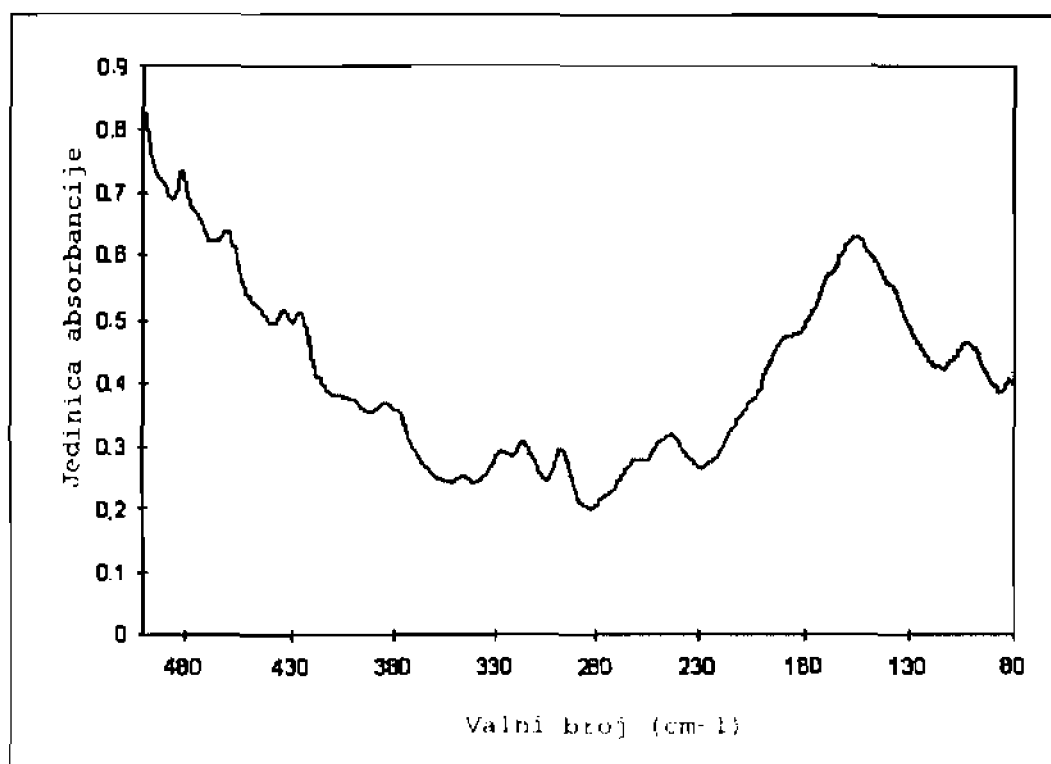
Slika 5: NIR spektar vardenafil HCl 3 H₂O

5

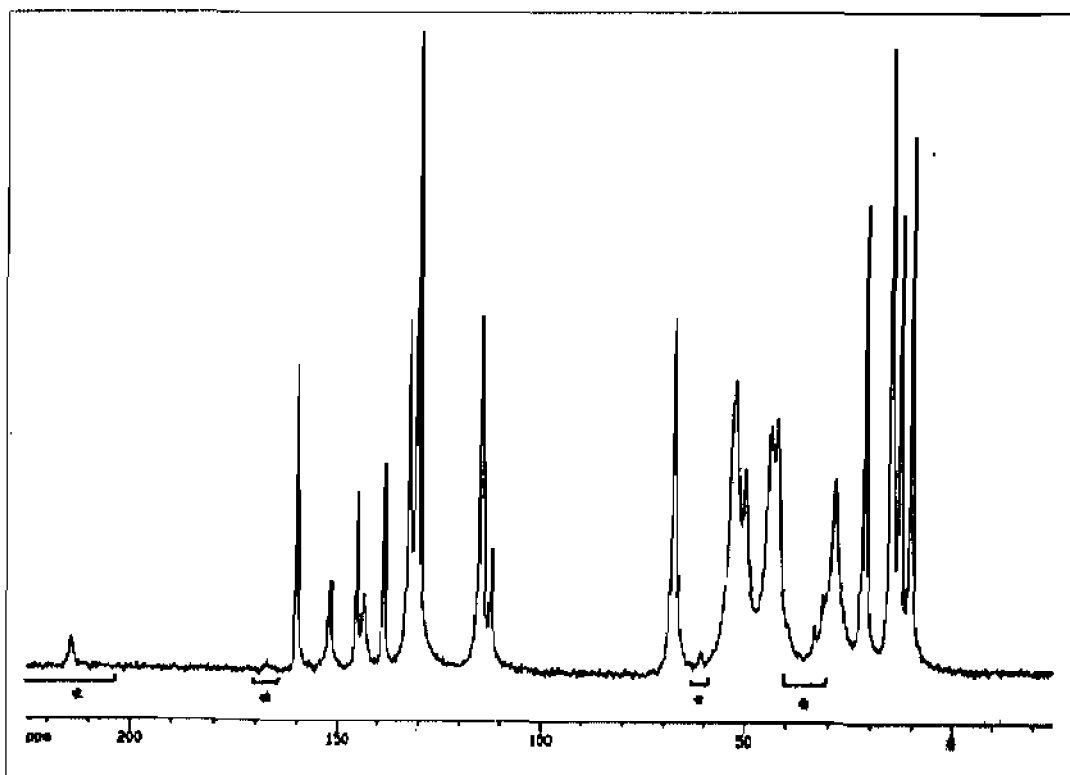
Tablica 5: Tablica traka u NIR spektru vardenafil 3 H₂O

Pik [cm ⁻¹]	
4041	4804
4083	5107
4165	5694
4192	5833
4266	5911
4353	6080
4428	6501
4556	6818
4655	8479
4744	

10

Slika 6: FTR spektar vardenafil HCl 3 H₂O5 Tablica 6: Tablica traka u FIR spektru vardenafil 3 H₂O

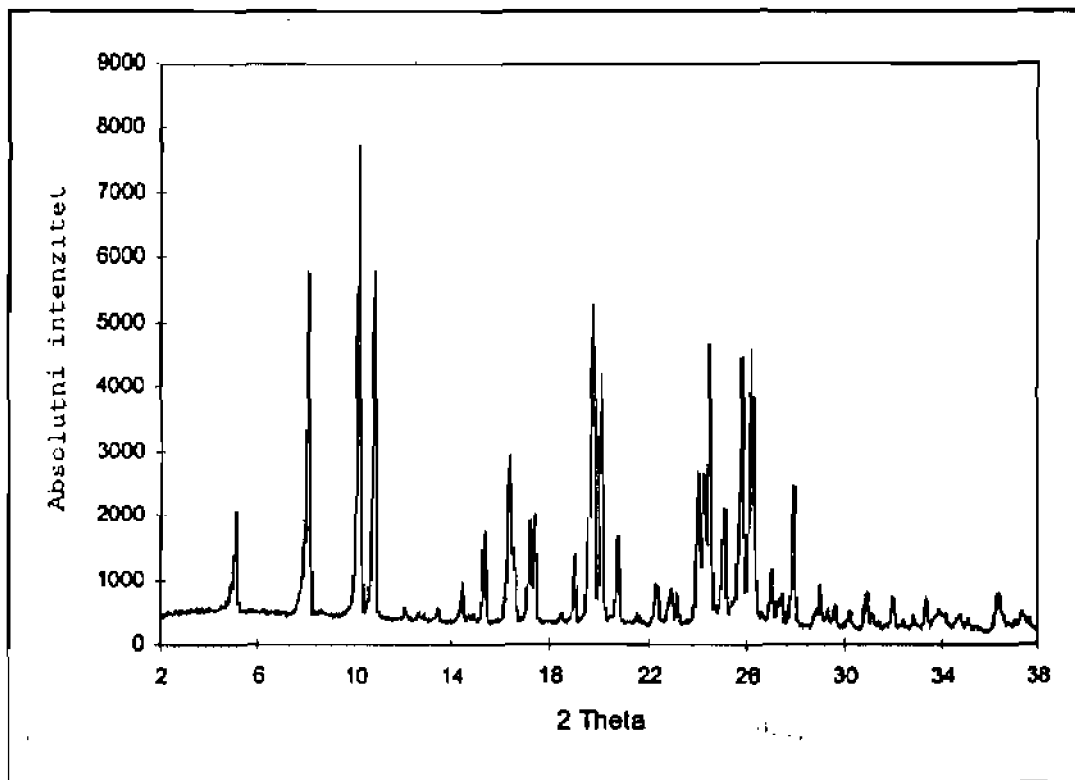
Pik [cm ⁻¹]	
82	326
102	345
115	384
154	426
243	434
259	460
297	481
315	

Slika 7: ^{13}C solid NMR spektar vardenafil HCl 3 H_2O 5 Tablica 7: Tablica traka u ^{13}C solid NMR spektru vardenafil 3 H_2O

Pik [ppm]	
10,6	67,7
13,3	112,3
15,4	115,0
15,7	130,8
21,7	132,6
28,7	138,8
31,3	143,3
42,6	145,3
44,1	152,1
50,2	160,2
52,8	

Slika 8: difraktogram X-zraka verdenafil HCl 3 H₂O

Apsolutni intenzitet



5

Tablica 8: lista pikova u difraktogramu X-zraka vardenafil 3 H₂O

Pik [2 theta]	
5,1	22,9
8,1	23,2
10,2	24,0
10,8	24,3
14,4	24,5
15,3	25,1
16,3	25,8
17,2	26,2
17,4	27,0
19,0	27,9
19,7	29,0
20,1	30,9
20,7	32,0
22,3	33,3

10 PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak proizvodnje lijekova koji sadrže vardenafil hidroklorid s jednom količinom trihidrata od najmanje 90 Mol% u čvrstom obliku, **naznačen time**, da
 - a) se u proizvodnji lijekova primjenjuje verdenafil hidroklorid s bilo kojim sadržajem vode;
 - 15 b) se verdenafil hidroklorid pretvara u oblik trihidrata kao intermedijer u jednoj od sljedećih proizvodnih faza, pri čemu se intermedijer dovodi u kontakt s ovlaženim plinom tako dugo dok se ne formira najmanje 90 Mol% trihidrata;
 - c) se upravlja uvjetima postupka u sljedećim fazama proizvodnje tako da se sadržaj kristalizacijske vode od vardenafil hidroklorid trihidrata uglavnom ne mijenja.
- 20 2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da pretvaranje u oblik trihidrata s vlažnim plinom traje od 0,5 do 12 sati.

3. Postupak prema najmanje jednom od zahtjeva 1 do 2, **naznačen time**, da se pretvaranje u oblik trihidrata provodi s vlažnim zrakom.
4. Postupak prema najmanje jednom od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da se pretvaranje u oblik trihidrata provodi pod relativnom vlažnošću plina od 30% do 100%.
- 5 5. Postupak prema najmanje jednom od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da se u sljedećim fazama proizvodnje koje slijede nakon pretvaranja u oblik trihidrata, stvara zrak kao produkt proizvodnje koji ima relativnu vlažnost od 30% do 100%.
6. Postupak prema najmanje jednom od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da se u sljedećim fazama proizvodnje koje slijede nakon pretvaranja u oblik trihidrata, stvara zrak kao produkt proizvodnje, koji ima relativnu vlažnost od 35% do 99%.
- 10 7. Postupak proizvodnje lijekova koji sadrže vardenafil hidroklorid sa sadržajem trihidrata od najmanje 90 Mol% u čvrstom obliku, **naznačen time**, da
 - a) se u proizvodnji lijekova primjenjuje vardenafil hidroklorid trihidrat; i
 - b) se u sljedećim fazama proizvodnje upravlja s uvjetima proizvodnje tako da se sadržaj kristalizacijske vode vardenafil hidroklorid trihidrata uglavnom ne mijenja.
- 15 8. Postupak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da se u sljedećim fazama proizvodnje stvara zrak kao produkt proizvodnje, koji ima relativnu vlažnost od 30% do 100%.
9. Postupak prema najmanje jednom od zahtjeva 7 do 8, **naznačen time**, da se u sljedećim fazama proizvodnje stvara zrak kao produkt proizvodnje, koji ima relativnu vlažnost od 35% do 99%.
- 20 10. Lijek, **naznačen time**, da je dobiven postupkom prema najmanje jednom od zahtjeva 1 do 9.
11. Obložene tablete, **naznačene time**, da su dobivene postupkom prema najmanje jednom od zahtjeva 1 do 9.
12. Obložene tablete koje su dobivene postupkom prema najmanje jednom od zahtjeva 1 do 9, **naznačene time**, da sadrže vardenafil hidroklorid trihidrat od 0,1 do 70 masenih %, dezintegrator od 0,1 do 10 masenih %, lubrikant od 0,1 do 2 masena % i prema potrebi slijedeća pomoćna sredstva primjerice punilo kao preostali sastojak.
- 25 13. Lijek, **naznačen time**, da sadrži vardenafil hidroklorid s jednom količinom trihidrata od najmanje 90 Mol% u čvrstom obliku.
14. Tablete, **naznačene time**, da sadrže vardenafil hidroklorid s jednom količinom trihidrata od najmanje 90 Mol% u čvrstom obliku.
- 30 15. Lijekovi prema jednom od zahtjeva 10 do 14. **naznačeni time**, da se upotrebljavaju za liječenje i/ili prevenciju erektilne disfunkcije.