(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20020883 A2

HR P20020883 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: A 61 K 31/445
A 61 K 9/20
A 61 K 47/18

(21) Broj prijave u HR: P20020883A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 08.11.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/11736
Datum podnošenja međunarodne prijave 30.04.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/85147
Datum međunarodne objave 15.11.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/203,235 (32) Datum podnošenja prve prijave: 08.05.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, 46285 IN, US
(72) Izumitelji: Fadia Najjar Bashore, 8950 Mathews Road, Indianapolis, 46259 IN, US
Kerry, John Hartauer, 14907 Pacer Court, Carmel, 46032 IN, US
Michael Dean Minnett, 1363 West Smith Valley Road, Greenwood, 46142 IN, US
Eugene Clark Rickard, 9202 Fanchon Drive, Zionsville, 46077 IN, US
Cheryl Ann Tingle, 6670 Ridgeview Court, Mooresville, 46158 IN, US
(74) Punomoćnik: Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: STABILIZIRANI PRIPRAVCI 6-HIDROKSI-3-(4-[2-(PIPERIDIN-1-IL)ETOKSI]FENOKSI)-2-(4-METOKSIFENIL)BENZO[b]TIOFENA I NJEGOVIH SOLI

(57) Sažetak: Ovaj izum se odnosi na farmaceutske pripravke koji sadržavaju 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi] fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen ili njegovu sol; koji su stabilizirani na oksidaciju ili druge oblike raspada, uključivanjem sredstva za stabiliziranje odabranog od metionina, acetilcisteina, cisteina ili njihovih soli.

HR P20020883 A2

OPIS IZUMA

Pozadina izuma

6-Hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid (arzoksifen hidro-klorid) je prvi put opisan općenito u U.S. Patentu br. 5,510,357 ('357) i specifično je otkriven u U.S. Patentu br. 5,723,474 ('474). Oba patenta, '357 i '474 su ovdje uključena po referenci. Arzoksifen, bilo da je u obliku svoje slobodne baze ili soli, je nesteroidni mješoviti antagonist/agonist estrogena, koristan za, među ostalim, snižavanje serumskog kolesterola i za inhibiranje hiperlipidemije, osteoporoze, karcinoma ovisnih o estrogenu uključujući rak dojke i maternice, endometrioze, poremećaja SŽS-a uključujući Alzheimerovu bolest, proliferaciju stanica aortalnih glatkih mišića, i restenozu. Spoj je trenutno podvrgnut kliničkoj procjeni za liječenje i prevenciju osteoporoze tretiranje raka endometrija i dojke kod žena. Specifično, arzoksifen je koristan za, i klinički se evaluira za liječenje receptor pozitivnog metastatskog raka dojke; kao pomoćno liječenje receptor pozitivnih pacijenata nakon odgovarajuće lokalne ili sustavne terapije; smanjenje ponovne pojave invazivnog i neinvazivnog raka dojke; smanjenje pojavnosti invazivnog raka dojke i duktalnog karcinoma in situ ("DCIS"). Arzoksifen je također koristan u kombinaciji s radioterapijom; inhibitorima aromataze, kao što su Aminoglutemid (CYTANDREN®), Anastrazol (ARIMIDEX®), Letrozol (FEMARA®), Formestan (LEMATRON®), Eksemestan (AROMASIN®), i slično; LHRH analozima, kao što su Goserelin (ZOLADEX®), Leuprolid (LURON®), i slično; i inhibitorima acetilkolinesteraze.

Za arzoksifen je poznato da se raspada tijekom vremena, što dokazuje stvaranje produkata degradacije, naročito N-oksid produkta degradacije i degradacijskog produkta cijepanja. Formiranje degradacijskih produkata aktivnog farmaceutskog sastojka je tipično nepoželjno. Takvi degradacijski produkti imaju potencijal stvaranja nepoželjnih nuspojava i nepotrebnog izlaganja pacijenata. Kontrolu degradacijskih produkata ili onečišćenja reguliraju smjernice International Conference on Harmonisation (ICH), što provode nacionalni regulatorni autoriteti, kao što je United States Food and Drug Administration (FDA). ICH smjernice ograničavaju razine takvih degradacijskih produkata ili onečišćenja, za koja se mora provesti strukturna identifikacija i kvalitativna analiza, odgovarajućim toksikološkim ili kliničkim studijama.

Početni pokušaji smanjivanja stvaranja degradacijskih produkata arzoksifena u farmaceutskom prirpavku su bili neuspješni. Uključivanje klasične antioksidativne molekule (askorbinska kiselina) je zapravo povećalo stvaranje arzoksifen N-oksid degradacijskog produkta, kao i stvaranje drugih degradacijskih produkata, s višim razinama neposredno nakon proizvodnje i većom brzinom povećanja tijekom uskladištenja. Kako je pokazano u farmaceutskoj literaturi (vidi Akers M.J., *Journal of Parenteral Science and Technology*, 36(5):222-227 (1982)), ne postoji pouzdana metoda za predvidanje djelotvornosti antioksidativnog djelovanja u farmaceutskim proizvodima.

Sad smo otkrili da će dodavanje sredstva za stabiliziranje odabranog od metionina, acetilcisteina, cisteina ili njihovih soli, kao dijela farmaceutskog pripravka tableta arzoksifena, jako smanjiti nastajanje degradacijskih produkata tijekom postupka proizvodnje i/ili uskladištenja lijeka.

Kratak opis slika

Slika 1 je reprezentativna slika diferencijalne scanning kalorimetrije (DSC)/termogravimetrijske analize (TGA) S-II.
Slika 2 je reprezentativna DSC/TGA slika F-I.
Slika 3 je reprezentativna DSC/TGA slika F-III.
Slika 4 prikazuje sliku difrakcije X-zraka na prašku (XRD) za F-III, snimljenu pri 25 ± 2°C i 35 ± 10% relativne vlažnosti, i XRD slike za S-II i F-I.
Slika 5 prikazuje izoterme sorpcije vlage za F-I i F-III.
Slika 6 prikazuje promjene, kao funkciju relativne vlažnosti, u XRD slici za F-III.
Slika 7 prikazuje promjene, kao funkciju relativne vlažnosti, u XRD slici za F-I.
Slika 8 prikazuje desolvatizaciju S-II kao funkciju vremena i temperature sušenja.
Slika 9 prikazuje XRD slike za odabrane vremenske točke kod desolvatizacije S-II.
Slika 10 je reprezentativna TGA slika F-V.
Slika 11 je reprezentativna DSC slika F-V.
Slika 12 je reprezentativna XRD slika za F-V.

Bit izuma

Sadašnji izum se odnosi na farmaceutski pripravak koji sadrži 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen ili njegovu sol; sredstvo za stabiliziranje odabrano od metionina, acetilcisteina, cisteina ili njihovih soli, u količini dovoljnoj da se postigne stabilizacija na raspad; i farmaceutski prihvatljiva pomoćna sredstva.

Također je otkriven postupak stabiliziranja farmaceutskog pripravka 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofena ili njegove soli na raspad za vrijeme postupka proizvodnje ili pohranjivanja lijeka.

Postupak sadrži uključivanje u spomenuti pripravak, uz terapijski djelotvornu količinu spomenutog 6-hidroksi-3-(4-[2 -(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofena ili njegove soli, i jednog ili više farmaceutskih nosača, razrjeđivača, ili ekscipijenata, sredstva za stabiliziranje odabranog od metionina, acetilcisteina, cisteina ili njihovih soli u količini koja je dovoljna da se postigne stabilizacija na raspad.

Dalje je otkriven postupak za inhibiranje patološkog stanja odabranog iz skupine koja se sastoji od: fibroze maternice, endometrioze, proliferacije stanica aortalnih glatkih mišića, restenoze, raka dojke, raka maternice, raka prostate ili benigne hiperplazije prostate, gubitka kosti, osteoporoze, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemije, poremećaja SŽS-a, i Alzheimerove bolesti; koji sadrži davanje sisavcu, kojem je to potrebno, djelotvorne količine farmaceutskog pripravka ovdje otkrivenog.

Dodatno, otkriveni su stabilizirani farmaceutski pripravci koji sadržavaju F-I, F-III ili F-V kristalne oblike arzoksifen hidroklorida.

Detaljan opis izuma

Arzoksifen (tj. 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen) i njegove soli se mogu pripraviti kako je opisano u U.S. Patentu br. 5,510,357 ('357) i U.S. Patentu br. 5,723,474 ('474), oba su ovdje uključena po referenci kako je ranije navedeno.

Sirovi arzoksifen hidroklorid načinjen postupkom opisanim u '474 (Primjer 41, kristalizacija iz smjese etanola i etil acetata, filtracija i sušenje filtracijskog kolača u vakuumu do konstantne mase na sobnoj temperaturi) je karakteriziran pomoću XRD i ustanovljeno je da je slabo kristalan. ^{1}H NMR je potvrdio da je sirovi materijal sadržavao 6% etil acetata.

Postupak kristalizacije opisan u '474 je naknadno modificiran tako da se etanol doda suspenziji sirovog arzoksifen hidroklorida u refluksirajućem etil acetatu. Nakon hlađenja i vakuum filtracije, krutina koja nastaje tim modificiranim postupkom je visoko kristalni miješani etil acetat/voda solvat arzoksifen hidroklorida (dalje u tekstu označen kao S-II), za koji je kasnije otkriveno da je početni materijal za F-I (još jedan kristalni oblik arzoksifen hidroklorida).

F-I se pripravlja uklanjanjem etil acetata iz kristalne rešetke S-II vakuum sušenjem/zagrijavanjem S-II na povišenim temperaturama. Vrijeme i temperatura potrebni za zagrijavanje S-II da bi se pripravio F-I će varirati od šarže do šarže ali su tipično reda veličine 5 dana pri oko 100°C.

Visoke temperature su potrebne za prevođenje S-II u F-I, budući da suspendiranje S-II u vodi na sobnoj temperaturi ili pohranjivanje uzorka u 98%-tnoj relativnoj vlažnosti (R.V.) 3 tjedna nije rezultiralo prevođenjem u F-I.

Dalje, niti sušenje S-II u konvekcijskoj pećnici na visokim temperaturama nije de-solvatiziralo materijal, što ukazuje da je također potreban vakuum da izvuče etil acetat iz kristalne rešetke S-II.

Poželjni oblik arzoksifen hidroklorida je F-III.

F-III se lako pripravlja i izolira na sobnoj temperaturi. Prednost F-III je u tome, da su potrebni samo umjereni uvjeti sušenja za uklanjanje malih količina ostataka kristalizacijskog otapala. Ti umjereni uvjeti sušenja redovito rezultiraju krutinom velike čistoće i kristalnosti i, prema tome, upotreba F-III eliminira toksikološka pitanja povezana s rezidualnim organskim otapalom i onim u kristalnoj rešetki. Dalje, priprava F-III je jednostavna i efikasna, tj., podložna je proizvodnji u velikom mjerilu.

F-III se lako pripravlja i izolira na sobnoj temperaturi kristalizacijom arzoksifen hidroklorida (ili boli kojeg njegovog polimorfa/solvata) iz smjese izopropil alkohola (IPA) i vode. Tipično, arzoksifen hidroklorid se može suspendirati u smjesi IPA i vode i zagrijavati da se postigne otapanje arzoksifen hidroklorid početnog materijala. Kad se psotigne otapanje, otopina se ostavi da se polako ohladi do sobne temperature i zatim dalje (uz pomoć ledene kupelji ili hladnjaka) do između 0 i 5°C. Nakon što prođe dovoljno vremena da dođe do kristalizacije, kristali se mogu sakupiti vakuum filtracijom i osušiti do konstantne mase u vakuumu da se dobije F-III.

Prikladni arzoksifen hidroklorid početni materijal za gornju kristalizaciju uključuje, ali nije ograničen na, S-II, F-I, arzoksifen hidroklorid dobiven postupcima opisanim u '474, ili bilo koju njihovu smjesu. Nije važno s kojim oblikom arzoksifen hidroklorida se počinje, zato što kristalizacija iz IPA i vode, prema ovdje opisanim postupcima, rezultira F-III kristalima. Omjer vode prema IPA (v:v) je općenito oko 1:1 do 5:1. Poželjnije, omjer je između 2,5 i 3,5:1. Najpoželjnije, omjer je između 2,9 do 3,1:1. Omjer IPA prema vodi nije presudan za utjecanje na kristalizaciju F-III, ali utječe na prinos.

Poželjno, nakon sakupljanja kristala vakuum filtracijom, F-III vlažni kolač se ispere s hladnom deioniziranom vodom prije sušenja u vakuumu. Dodatno, poželjne su blago povišene temperature sušenja (oko 50°C, 12 do 24 sata). Za sintezu F-III u komercijalnom mjerilu, može biti korisno započeti kristalizaciju s klicom F-III.

U poželjnom postupku, F-III se pripravlja, izolira, i pročišćava uzastopno s kemijskim uklanjanjem 6-izopropil hidroksi zaštitne skupine iz 6-izopropoksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorida (prekursor A).

Reakcija uklanjanja zaštite se prati do potpunog uklanjanja izopropil zaštitne skupine i kad se odredi da je uklanjanje uglavnom završeno, dorada reakcije će poželjno uključivati kristalizaciju u uvjetima koji pružaju F-III, kako je opisano iznad i niže. Postupci za pripravu prekursora A i za uklanjanje izopropil skupine se mogu pronaći u U.S. Patentu br. 5,723,474, čija otkrića su ovdje uključena po referenci.

U još jednom poželjnom postupku, F-III se pripravlja, izolira i pročišćava uzastopno s kemijskom redukcijom S-oksida i kemijskim uklanjanjem benzil zaštitne skupine iz 6-hidroksila u 6-benziloksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2 -(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen (S-oksid)-u (prekursor B). Reakcije redukcije i uklanjanja zaštite se prate do postpune redukcije sulfoksida do sulfide i potpunog uklanjanja benzil hidroksi zaštitne skupine. Kad se odredi da je redukcija/uklanjanje uglavnom završeno, dorada reakcije će poželjno uključivati kristalizaciju u uvjetima koji pružaju F-III, kako je ovdje opisano.

Postupci za dobivanje prekursora B, za uklanjanje benzil skupine, i za redukciju 1-sulfoksida do odgovarajućeg sulfida se također mogu pronaći u, prethodno uključenom po referenci, U.S. Patentu Br. 5,723,474.

Bez obzira na kemizam upotrijebljen u koracima uklanjanja zaštite i redukcije, kristalizacija arzoksifen hidroklorida iz otopine izopropil alkohola/vode redovito proizvodi F-III kristale visoke čistoće.

Još jedan poželjni oblik arzoksifen hidroklorida je F-V. F-V se može pripraviti sušenjem, bilo na sobnoj temperaturi ili na blago povišenoj temperaturi, kristalne krutine izolirane na sobnoj temperaturi nakon kristalizacije arzoksifen hidroklorida (ili bilo kojeg njegovog polimorfa/solvata) iz metanola, etanola ili izopropanola ili vodenih smjesa metanola. Kad se upotrebljava etanol ili izopropanol, sadržaj vode u spomenutim otapalima je poželjno manji od 0,2% (A.C.S. spektrofotometrijski stupanj). Poželjno, vodeni pripravak u metanolu sadrži manje od 30% vode po volumenu. Još poželjnije, F-V se pripravlja sušenjem, bilo na sobnoj temperaturi ili na blago povišenoj temperaturi, krutine izolirane nakon kristalizacije iz vodenog metanola, gdje je volumen vode između 20% i 5%. Najpoželjnije F-V se pripravlja sušenjem pri 50 do 70°C, pod vakuumom, krutine izolirane na sobnoj temperaturi nakon kristalizacije arzoksifen hidroklorida (ili bilo kojeg njegovog polimorfa/solvata) iz vodenog metanola, gdje je sadržaj vode po volumenu 15%.

Tipično, arzoksifen hidroklorid se može otopiti u metanolu (oko 1 g otopljene tvari/20 ml otapala) i po potrebi zagrijava da se postigne otapanje arzoksifen hidroklorid početnog materijala. Kad se postigne otapanje, otopina se može po potrebi koncentrirati do oko 1 g otopljene tvari/5 ml otapala, npr., destilacijom, prije ostavljanja otopine da se polako ohladi do sobne temperature. Kad je na sobnoj temperaturi, otopina se po potrebi može dalje ohladiti (uz pomoć ledene kupelji ili hladnjaka) do između 0 i 5°C. Nakon prolaska dovoljne količine vremena da nastupi kristalizacija, F-V kristali se mogu sakupiti vakuum filtracijom i isprati s hladnim (oko 0°C) metanolom, prije sušenja do konstantne mase u vakuumu. Poželjne su blago povišene temperature sušenja (oko 50°C, 12 do 48 sati), u prisutnosti dušikovog pročišćivača. Za sintezu F-V u komercijalnom mjerilu, može biti korisno započeti kristalizaciju klicom F-V.

Prikladni arzoksifen hidroklorid početni materijal za gornju kristalizaciju uključuje, ali nije ograničen na, S-II, F-I, F-III (solvatirani i ne-stehiometrijski hidratizirani kristalni oblici arzoksifen hidroklorida opisani u PCT Patentnim objavama PCT/US00/16332 i PCT/US00/16333, čija otkrića su ovdje uključena po referenci), arzoksifen hidroklorid prirpavljen postupcima opisanim u '474, ili bilo kakve njihove smjese. Nije važno s kojim oblikom arzoksifen hidroklorida se počinje, jer kristalizacijom iz bezvodnog metanola, prema ovdje opisanim postupcima, nastaju F-V kristali.

Karakterizacija i diferencijacija S-II, F-I, F-III, i F-V

Postupci DSC/TGA, sorpcije/desorpcije vlage i XRD su upotrijebljeni za karakteriziranje S-II, F-I, F-III i F-V. TGA je često vrlo korisna za razlikovanje između različitih čvrstih oblika materijala zato što temperatura(e) na kojoj(ima) se događa fizička promjena u materijalu je obično karakteristika polimorfa ili solvata. DSC je tehniak koja se često upotrebljava za otkrivanje polimorfizma i formiranja solvata kod spojeva. Izoterme sorpcije vlage omogućuju evaluaciju stupnja higroskopnosti povezanog s danim materijalom i karakterizacijom ne-hidrata i hidrata. Na kraju, XRD je tehnika koja detektira poredak u kristalnom materijalu.

Arzoksifen hidroklorid dobiven postupcima opisanim u '474 je dao XRD slike sa slabim omjerima signala-prema-šumu i povišenom baznom linijom, što ukazuje na slabo kristalni materijal. Prema tome, usporedbe F-I i F-III su učinjene s obzirom na materijal (S-II) proizveden postupkom modificirane kristalizacije arzoksifen hidroklorida opisanim iznad (dodavanjem etanola suspenziji arzoksifen hidroklorida u refluksirajućem etil acetatu).

Representativne DSC/TGA slike S-II, F-I i F-III su prikazane na slikama 1, 2 i 3, pojedinačno. DSC slika za S-II prikazuje široku endotermu pri 62°C, koja odgovara gubitku etil acetata i vode iz rešetke. Endoterma pri 152°C predstavlja talinu. TGA gubitak mase do približno 2,5% se pojavljuje zajedno s prvim prijelazom, dok se preostalih 0,5% gubitka mase pojavljuje do početka taljenja, ukazujući na to, da su neke molekule otapala čvršće vezane u rešetki.

DSC slika F-I pokazuje široku endotermu pri 75°C, nakon koje slijedi druga endoterma pri 155°C koja odgovara talini. TGA slika F-I pokazuje postepeni gubitak mase od 0,3%, nakon kojeg slijedi oštri gubitak od 1,5%, koji zajedno predstavljaju dehidraciju rešetke. Početak prvog DSC prijelaza i odgovarajući TGA gubitak mase se lagano razilaze zbog razlike u brzinama zagrijavanja.

Početni gubitak mase predstavlja slabo vezane molekule hidratacijske vode, dok se drugi gubitak mase podudara s približno 0,5 mola vode prisutne u rešetki pri vrlo niskim vrijednostima relativne vlage (ispod 5% - vidi podatke o sorpciji vlage).

DSC slika F-III je karakterizirana širokom, nisko-temperaturnom endotermom pri 30°C, nakon koje slijedi druga široka i relativno slaba endoterma pri 70°C, i posljednja tranzicijska pri 146°C, koja odgovara talini. Oštar 1,5%-tni (~0,5 mol) gubitak mase u TGA se slaže s prvom endotermom, što odgovara gubitku slabo vezanih molekula vode, dok dodatni ~1,6%-tni gubitak mase iznad 60 °C predstavlja gubitak čvršće vezanih molekula vode, tj., onih koje su prisutne pri vrlo niskim vrijednostima relativne vlage.

Gubitak mase primijećen iznad 170°C odgovara raspadu F-III.

XRD slika F-III snimljena pri 25 ± 2°C i 35 ± 10% R.V. i XRD slike S-II i F-I su prikazane na slici 4. XRD slike F-I i F-III imaju kao značajke oštre vrhove i ravnu bazičnu liniju, što ukazuje na vrlo kristalne materijale. Odgovarajući razmak d linije i I/I_0 podaci su prikazani u tablici 1. Iako su mnoge od intenzivnih refleksija općenito u sličnim difrakcijskim kutovima, svaki od oblika daje različitu sliku praška, što omogućuje jasno razlikovanje S-II, F-I i F-III.

U kristalografiji je dobro poznato da, za bilo koji dani polimorf, relativni intenziteti difrakcijskih vrhova mogu varirati zbog poželjne orijentacije koja nastaje kao rezultat faktora kao što je kristalna morfologija. Kad su prisutni efekti poželjne orijentacije, intenziteti vrhova se mijenjaju, ali karakteristični položaji vrhova ostaju nepromijenjeni. Vidi, npr., The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, stranice 1843-1844, 1995. Dalje, također je dobro poznato u kristalografijskoj znanosti da se, za bilo koji dani kristalni oblik, položaji kutnih vrhova mogu lagano mijenjati. Na primjer, položaji vrhova se mogu pomicati zbog promjene temperature pri kojoj se uzorak analizira, promjene položaja uzorka, ili prisutnosti ili odsutnosti unutarnjeg standarda. U sadašnjem slučaju, varijabilnost položaja vrha od 0,2 u 2θ će uzeti u obzir te potencijalne varijacije bez štetnog utjecaja na nepogrešivu identifikaciju F-I, F-III ili F-V.

Dakle, na temelju vršnih intenziteta kao i položaja vrhova, F-III se može identificirati prisutnošću vrhova pri 4,63 ± 0,2, 7,82 ± 0,2, 9,29 ± 0,2, 13,97 ± 0,2, 17,62 ± 0,2, 20,80 ± 0,2, i 24,31 ± 0,2° u 2θ; kad se slika dobije pri 25 ± 2°C i 35 ± 10% relativne vlage pomoću bakrenog izvora zračenja.

Dobro poznat i prihvaćen postupak za traženje kristalnih oblika u literaturi je "Fink" postupak. Fink postupak upotrebljava četiri najintenzivnije linije za početno pretraživanje, nakon čega slijede iduće četiri najintenzivnije linije. U skladu s Fink postupkom, baziranom na intenzitetu vrhova kao i položaju vrhova, F-V se može identificirati prisutnošću vrhova pri 7,3 ± 0,2, 15,5 ± 0,2, 15,9 ± 0,2, i 17,6 ± 0,2 u 2θ; kad je slika dobivena pomoću bakrenog izvora zračenja. Prisutnost F-V se može dalje potvrditi vrhovima pri 17,9 ± 0,2, 18,2 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, i 21,5 ± 0,2 u 2θ; kad je slika dobivena pomoću bakrenog izvora zračenja.

Tablica 1

S-II		F-I		F-III	
d (°2θ)	I/I_0 (%)	d (°2θ)	I/I_0 (%)	d (°2θ)	I/I_0 (%)
4,67	1,3	4,92	2,6	4,63	20,8
5,03	6	7,69	34,6	7,82	100
6,83	5,8	7,91	100	9,29	16,9
7,17	16,1	9,89	2,5	10,16	22,7
7,73	100	10,22	2	10,35	5,4
9,03	1,3	10,74	7,4	13,77	10,7
9,31	1,7	14,86	9,1	13,97	15,2
9,66	2,4	15,45	2,3	15,06	6,9
10,27	1,6	15,92	15,9	15,71	22,3
10,47	2,2	16,67	1,7	15,87	7,4
10,91	6,3	16,98	3,1	16,35	34,5
13,63	2,1	18,28	17,8	16,77	12,3
14,09	4,6	18,56	7	17,28	10
15,10	4,1	20,58	13,1	17,62	47,9
15,52	10,5	20,85	8,8	18,09	43,9
16,45	9,1	21,64	3,9	20,43	42
16,67	7,6	22,19	4,8	20,80	33,6
17,21	4,9	22,65	2,9	21,31	42,7
17,53	2,4	23,28	3,4	21,71	13
18,33	28,2	23,97	11,8	21,85	14,5
18,69	11,1	24,31	6,3	22,13	12,8
19,37	3,5	25,52	3,9	22,26	16,3
20,29	8,6	26,20	3,4	23,51	13,2
20,64	17,2	26,47	3,1	23,69	15,9
21,02	12,7	28,84	6,4	23,91	25,6
21,68	5,1	30,13	3,5	24,31	38,7
22,01	8,3	31,12	2,9	25,22	8
22,29	8			25,67	8,9
23,17	7,8			27,05	18,9
23,39	9,1			27,89	13,3
24,30	13,6			28,24	8,6
25,76	3,4			28,71	21,3
26,05	4			29,89	8,9
26,63	5,5			30,24	18,7
27,01	3,1			30,88	5,8
27,49	2,8			31,44	7,6
28,10	1,8			33,06	4,5
28,73	10,9			34,36	6
29,42	3,2				
30,00	3,7				
30,89	2,1				
31,34	2,4				
31,70	1,1				
32,81	1				
32,91	0,8				
33,48	2				

Daljnja karakterizacija F-I, F-III, i F-V

Studije higroskopnosti su provedene na F-I i F-III. Izoterme sorpcije vlage za F-I i F-III su prikazane na slici 5. Nakon početnog izlaganja uzoraka približnoj 5%-tnoj R.V., došlo je do neposrednog dobitka mase od 1,5% i 1,7% vlage za F-I i F-III, pojedinačno, što je ekvivalentno kao približno 0,5 mola vode. Oba oblika pokazuju kontinuiranu sorpciju vlage tijekom cijelog opsega vlažnosti, što je vjerojatno zbog uključivanja molekula vode u rešetke.

Razlika u pirhvaćanju vlage između dva oblika vjerojatno odražava količinu vode koja se može uklopiti u dvije rešetke (tj., količinu raspoloživog prostora u rešetki koja može prihvatiti molekule vode). Izostanak kašnjenja u izotermama

sorpcije-desorpcije F-I i F-III ukazuje na to, da kristalni oblici brzo dolaze u uravnoteženo stanje pri bilo kojoj danoj vlazi.

Profili sorpcije vlage za F-I i F-III otkrivaju da su ti oblici uglavnom ne-stehiometrijski hidrati. Na ambijetalnim vrijednostima relativne vlage (oko 50% R.V.), F-I sadrži oko 2,2% vode, malo više nego pravi "hemihidrat" (1,7% teorijski), dok je F-III sorbirao dovoljno vlage (oko 3,7%) da bi se smatrao "monohidratom" (3,4% teorijski). Sirovi oblici F-I i F-III brzo stupaju u ravnotežu s atmosferom, tako da je sadržaj vode primijećen analitičkim tehnikama odraz relativne vlage u vrijeme sakupljanja. Razlike od šarže do šarže primijećene u DSC podacima su vjerojatno rezultat hidriranja uzoraka u različitim razmjerima zbog različitih ambijentalnih uvjeta skladištenja.

XRD slike su dobivene za uzorke F-I i F-III pohranjene na različitim relativnim vlažnostima. Slika 6 prikazuje promjene primijećene kad je F-III uravnotežen na približno 0, 22, 50 i 80% vrijednosti relativne vlage (R.V.).

Postoji postepeno pomicanje početnih (0% R.V.) F-III vrhova na oko 13,8, 17,6, 18,0, 20,5 i 24,0° u 2θ, kao i blago pomicanje manje intenzivnih vrhova, s povećavanjem relativne vlage. Primijećeen promjene u XRD slikama F-III ukazuju da se dimenzije jedinične ćelije mijenjaju, vjerojatno da prihvate slabo vezane molekule vode kako se relativna vlaga povećava. Kontinuirano pomicanje vrhova s vlagom dobro korelira s podacima sorpcije vlage koji su pokazali postepeno povećanje mase tijekom tog opsega R.V., pružajući dokaz za varijabilno formiranje hidrata.

Sličan pokus je izveden na F-I da se odredi da li bi variranje relativne vlage imalo sličan učinak na njegovu rešetku. Slika 7 prikazuje XRD slike za uzorke F-I koji su uravnoteženi na približno 0, 25, 52, 73 i 95% R.V. Intenzivne refleksije na oko 8,8 i 26,8° u 2θ predstavljaju unutarnji standard. Primijećeno je vrlo blago pomicanje 0% R.V. vrhova na oko 7,7, 18,3, 18,5, 20,5, 20,8 u 2θ , s povećanjem relativne vlage. Vrhovi na oko 7,7, 20,8, i 24,1 izgleda također postaju lagano prošireni i manje oštri na višim vrijednostima relativne vlage, što ukazuje da se voda sorbira u amorfne komponente (ili plasticizira krutinu), naročito pri 73 i 95% R.V. (vidi sliku 5). Pomicanje vrhova u XRD slikama F-I je manje dramatično nego pomaci vrhova primijećeni kod F-III jer je bio izložen različitim relativnim vlažnostima. Ovo sugerira da F-I rešetka ne podliježe jednakoj ekspanziji i/ili kontrakciji kao F-III rešetka.

Za F-I i F-III je ustanovljeno da su fizički stabilni u cijelom opsegu relativne vlage, unatoč sposobnosti oblika III da sorbira skoro dvaput veću količinu vode. Ustanovljeno je da dva oblika imaju usporedivu veličinu kristala, morfologiju, topljivost u vodi i brzine otapanja.

Studija sušenja je izvedena zbog praćenja desolvatiziranja S-II kao funkcije vremena sušenja i temperature (vidi sliku 8). XRD slike za odabrane vremenske točke su prikazane na slici 9. XRD slike prikazuju promjene koje nastaju kako je razina etil acetata u kristalnoj rešetki smanjuje. Uzorak upotriejbljen u studiji sušenja je možda bio djelomično desolvatirani, zato što je vakuum filtracija upotrijebljena za izoliranje krutine.

Mnogi difrakcijski vrhovi iz studije desolvatizacije S-II se pojavljuju u sličnim kutovima, što potvrđuje da su rešetke S-II i F-I vrlo slične. Nestanak difrakcijskih vrhova na oko 6,8, 7,2 i 14,0° u 2θ nakon samo minimalnog sušenja (vremenska točka B) sugerira da se te refleksije mogu pripisati kristalografskim ravninama koje sadržavaju djelomičnu elektronsku gustoću molekule etil acetata.

Povećanim žarenjem solvatiranog materijala pod vakuumom na visokim temperaturama je nastao F-I. F-I pripravljen na ovaj način je pokazao visok stupanj kristalnosti prema XRD. Prema tome, materijal dobiven kristalizacijom iz otopine etanola i etil acetata, nakon čega slijedi sušenje u vakuumu samo nekoliko sati, kako je opisano u '474, je pokazao vrlo slabu kristalnost zato što kao rezultat takvog postupka nastaje djelomično S-II.

Reprezentativna TGA slika F-V je prikazana na slici 10. Termogravimetrijska analiza F-V je pokazala da nema gubitka mase koji bi ukazivao na ne-solvatirani kristalni oblik. DSC analiza F-V je pokazala oštru endotermu taljenja na 174-175°C, kako je prikazano na slici 11, što je značajno više nego što je primijećeno kod F-III.

Izoterma sorpcije/desorpcije vlage dobivena za F-V je pokazala povećanje mase od 0,11% u opsegu od 0-95% R.V., ukazujući na stabilni bezvodni kristalni oblik sa slabom sklonošću adsorbiranja vode ili prelaska u hidratizirani oblik arzoksifen hidroklorida.

XRD slika F-V je karakterizirana oštrim vrhovima i ravnu baznu liniju, što ukazuje na vrlo kristalne materijale. Kutni položaji vrhova u 2θ i odgovarajući I/I_0 podaci za sve vrhove s intenzitetima jednakim ili većim od 10% najvećeg vrha za F-V su prikazani u tablici 1A. Svi podaci u tablici 1A su izraženi s točnošću od 0,2°. Iako su mnoge od intenzivnih refleksija općenito u sličnim difrakcijskim kutovima kao one primijećene za S-II, F-I i F-III, svaki od oblika daje različitu sliku praška, omogućujući jasno razlikovanje između S-II, F-I, F-III i F-V.

Analiza difrakcije x-zraka na prašku s varijabilnom temperaturom nije pokazala značajnu promjenu u difrakcijskoj slici do 125°C, što odgovara DSC profilu koji ukazuje na stabilni kristalni oblik.

Tablica 1A

Kut 2θ	I/I_0 (%)	Kut 2θ	I/I_0 (%)	Kut 2θ	I/I_0 (%)
7,3	45	17,6	72	22,6	19
9,0	22	17,9	83	23,3	20
10,0	10	18,2	56	24,4	46
12,8	39	18,9	82	25,8	38
14,6	15	19,8	27	27,4	32
15,5	50	21,5	100	28,2	18
15,9	64				

F-I i F-III imaju nekoliko prednosti u odnosu na oblik arzoksifen hidroklorida opisan iznad, iz prijašnjeg stanja tehnike. S obzirom na arzoksifen hidroklorid proizveden postupcima opisanim u '474, F-I i F-III su fizički stabilniji na sobnoj temperaturi i, prema tome, podložniji su farmaceutskom razvoju, tj., razvoju oblika za doziranje. Dodatno, F-I i F-III su kristalniji nego oblik otkriven u '474. Kristalni materijali su općenito manje higroskopni i stabilniji (tj., manje skloni kemijskoj degradaciji) nego amorfni materijali i, prema tome, poželjniji su za oblikovanje u pripravak. Dalje, za razliku od oblika arzoksifen hidroklorida proizvedenog postupcima opisanim u '474, koji je sadržavao etil acetat i vodu u svojoj rešetki, F-I i F-III sadržavaju samo vodu.

F-V ima nekoliko prednosti u odnosu na oblik arzoksifen hidroklorida iz prijašnjeg stanja tehnike opisan u '474 i u odnosu na F-I i F-III opisane u prethodno uključenim po referenci PCT prijavama. U odnosu na arzoksifen hidroklorid proizveden postupcima opisanim u '474, F-V je stabilniji na sobnoj temperaturi i, prema tome, podložniji farmaceutskom razvoju, tj., razvoju pripravaka za doziranje. Dodatno, za razliku od oblika otkrivenog u '474, F-V je vrlo kristalan. Kristalni materijali su općenito manje higroskopni i stabilniji (npr., manje podložni kemijskoj degradaciji, održavaju konzistentnu potenciju) nego amorfni materijali i, prema tome, poželjniji su za oblikovanje u pripravak. Dalje, za razliku od oblika arzoksifen hidroklorida proizvedenog postupcima opisanim u '474, koji je sadržavao etil acetat i vodu u svojoj rešetki, F-V ne sadrži ništa od toga.

Za razliku od S-II, F-I i F-III, F-V je zaista bezvodni oblik arzoksifen hidroklorida koji ne pokazuje tendenciju adsorbiranja vode s promjenama u relativnoj vlažnosti. Dalje, kristalna rešetka F-V je stabilna do njegove temperature taljenja. Još dalje, F-V ima približno 10% veću topljivost u vodi u odnosu na F-III i termodinamički je najstabilniji poznati oblik arzoksifen hidroklorida u ambijentalnim uvjetima skladištenja.

Postupci karakterizacije za S-II, F-I i F-III

DSC mjerenja su izvedena na TA Instruments 2920 Modulated DSC vezanom na Thermal Analyst 3100 i opremljena sustavom za hlađenje pomoću hladnjaka. Uzorci (3-5 mg) su zagrijavani u zataljenim aluminijskim posudama od 10 do 240°C brzinom zagrijavanja od 2°C/min.

TGA analize su izvedene na TA Instruments 2050 Thermogravimetric Analyzer vezanom na Thermal Analyst 3100. Uzorci (5-10 mg) su zagrijavani u otvorenim posudama od 25°C do 250°C brzinom zagrijavanja od 5°C/min.

XRD slike su dobivene pomoću Siemens D5000 difraktometra X-zraka na prašku, opremljenog sa CuKα (λ = 1,54056 Å) i Kevex detektorom čvrstog stanja, koji radi pri 50 kV i 40 mA. Svaki uzorak je bio skeniran između 4° i 35° u 2θ. Uzorci su ostavljeni da se uravnoteže najmanje 30 minuta na željenoj temperaturi i/ili relativnoj vlažnosti prije skupljanja podataka.

Mjerenja higroskopnosti su provedena za F-I i F-III pomoću VTI postupka kako slijedi. Svaki uzorak se suši pod vakuumom pri 60°C dok se više ne primjećuje gubitak mase, u kojem vremenu se komora za uzorak dovede do 0% relativne vlažnosti. Izoterme sorpcije vlage su dobivene pri 25°C upotrebom VTI vakuum ravnoteže vlage u sljedećim uvjetima: veličina uzorka 10-15 mg, opseg adsorpcije/desorpcije 0-95% relativne vlažnosti, interval koraka 5%, interval uzoraka 10 minuta.

Postupci karakterizacije za F-V

DSC analiza je provedena upotrebom TA Instruments 2920 opremljenog s uređajem za automatsko uzimanje uzoraka i uređajem za hlađenje. Uzorak je uložen u zataljenu aluminijsku posudu i analiziran u usporedbi s praznom referentnom posudom. Mjeren je protok topline nakon uravnoteženja pri 30°C. Brzina zagrijavanja je bila 5°C po minuti do 300°C. Sastavljen je graf protoka topline prema temperaturi da bi se identificirali bilo kakvi endotermni ili egzotermni događaji.

TGA analiza je provedena upotrebom TA Instruments 2950 opremljenog s uređajem za automatsko uzimanje uzoraka. Uzorak je napunjen u tariranu aluminijsku posudu i temperatura povišena od sobne do 300°C brzinom od 10°C u minuti. Izrađen je graf masenog postotka prema temperaturi da se odredi postotak gubitka.

Izoterme sorpcije vlage su razvijene pomoću VTI SGA-100 instrumenta protoka. Uzorci su analizirani pri 25°C od 0-95% relativne vlažnosti (RV) za adsorpciju i od 95-5% RV za desorpciju u koracima od 5% RV. Izrađene su izoterme adsorpcije i desorpcije kao graf % promjene mase prema % RV.

Slike difrakcije X-zraka na prašku su dobivene pomoću Siemens D5000 Difraktometra X-zraka na prašku opremljenog s CuKα izvora (λ = 1,54056 Å) koji je radio na 50 kV i 40 mA sa Kevex Si (Li) detektorom čvrstog stanja. Uzorci su skenirani od 4 do 35° u 2θ na 2,5 sekunde po koraku veličine 0,04°. Suhi prašci su napunjeni u držače uzoraka koji se povlače i pune odozgo i glatka površina je postignuta upotrebom predmetnog stakla.

Slike difrakcije X-zraka na prašku s varijabilnom temperaturom su dobivene pomoću Siemens D5000 difraktometra X-zraka na prašku opremljenog sa CuKα izvorom (λ = 1,54056 Å) koji je radio na 50 kV i 40 mA sa scintilacijskim detektorom i filtrom do nikla. Prašak je napunjen u povlačeći držač kontrolirane temperature koji se puni odozgo, i psotignuta je glatka površina za difrakciju. Uzorak je skeniran od 2 do 35° 2θ na 2,5 sekunde po koraku veličine 0,04°, počevši pri 25°C nakon vremena uravnoteženja od 5 minuta. Subsekventni skenovi su dobiveni uz povećanja temperature u koracima od 25 °C do maksimuma od 125°C.

Sljedeći preparativni primjeri dalje ilustriraju postupak za dobiranje kristalnih oblika arzoksifen hidroklorida koji se uptorebljevaju u farmaceutskim pripravcima iz sadašnjeg izuma. Primjeri nisu namijenjeni ograničavanju opsega ovih pripravaka ni na koji način, i ne bi trebali biti tako shvaćeni.

Priprava 1
F-III iz 6-izopropoksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorida

Otopini u metilen kloridu (100 mL) 6-izopropoksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksilfenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo [b]tiofen hidroklorida (10 g, 18 mmol) pod atmosferom dušika pri -10°C do -20°C, se dodaje $BCl_{3\,(g)}$ (4,23 g, 34 mmol) brzinom koja održava temperaturu reakcije ispod -10°C. Nakon što je dodavanje završeno, reakcija se ostavi da reagira dodatna 2 sata. Reakcijskoj smjesi se polako dodaje izopropil alkohol (IPA, 12,35 mL, 167 mmol) na manje od -10°C i miješanje se nastavi 30 minuta. Odvojena tikvica se napuni sa 100 mL vode i ohladi pomoću ledene kupelji do približno 0°C. Otopina produkta se prenese u vodu preko cjevčice, održavajući snažno miješanje. Dobivena bijela suspenzija se ostavi uz miješanje pri 0°C 1 sat. Produkt se regenerira filtracijom i ispere s 25 mL 40% CH_2Cl_2/vodom, zatim s 25 mL hladne vode. Produkt se suspendira u 60 mL IPA i 60 mL vode i zagrije do 60°C. Otopina je dobivena pri 48°C. Doda se još vode (120 mL). Otopina se ostavi da se ohladi do 35°C i suspenzija se dalje polako hladi do 0-5°C i miješa nekoliko sati. Produkt se izolira filtracijom i ispere s hladnom deioniziranom vodom (25 mL). F-III vlažni kolač se suši do konstantne mase u vakuumu pri 50°C 12 do 24 sata da se dobije F-III.

Priprava 2
F-III iz 6-benziloksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen-(S-oksid)-a

U Parrovu bocu od 250 mL se doda deionizirana voda (5,25 mL), 1M HCl (7,74 mL, 7,75 mmol), 10% Pd/C (tip A32110, 1,37 g, 1,29 mmol Pd), [6-benziloksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen -(S-oksid) (3 g, 5,16 mmol), i izopropil alkohol (32 mL) na sobnoj temperaturi. Boca se namjesti na Parr-ov mješač, sekvencijski evakuira i napuni plinom dušika dvaput, i nakon toga evakuira i napuni s plinovitim vodikom do tlaka od 30 psig (2,1 bar). Mješač se pokrene i reakcijska smjesa se zagrije do 60°C. Reakcija se odredi kao završena HPLC analizom nakon približno 4 sata. Reakcijska smjesa se filtrira kroz sloj dijatomejske zemlje, i filter se ispere s 0,1 M HCl (2 × 10 mL). Otapalo se ukloni u vakuumu na približno 50°C. Dobiveni ostatak se otopi u 50% izopropil alkoholu/deioniziranoj vodi (30 mL) i lagano zagrijava na parnoj kupelji dok se ne dobije otopina. Otopini se doda deionizirana voda (22 mL) i ostavi se da se ohladi do sobne temperature.

Suspenzija produkta se dalje ohladi do 0°C. Produkt se izolira filtracijom, ispere s hladnom deioniziranom vodom (2 × 15 mL), i suši u vakuumu pri 50°C do konstantne mase da se dobije F-III.

Priprava 3
F-I iz S-II

S-II se suši u vakuumskom sušioniku (-25 in. Hg; -1 bar) pri 100°C 118 sati da se dobije F-I.

Priprava 4
F-V: Kristalizacija iz metanola bez koncentriranja

Uzorak od 20,00 g arzoksifen hidroklorida se pomiješa s 500 ml bezvodnog metanola (HPLC stupanj) i zagrije do refluksa. Sve krutien se otope da bi nastala homogena blijedo žuta otopina. Otopina se ohladi do ispod refluksa i doda se još 5,00 g arzoksifen hidroklorida. Otopina se ponovno zagrije do refluksa da se postigne otapanje svih krutina. Otopina se polako ostavi da se ohladi uz potresanje. Pri 50°C otopina se zasije s nekoliko miligrama prethodno pripravljene F-V soli. Kristalna suspenzija se ostavi da se ohladi od 50°C do 30°C u periodu od 1,25 sata. U ovoj točki prisutna je velika količina bijele krutine. Suspenzija se uz miješanje uroni u ledenu kupelj i miješa dodatna 3 sata. Suspenzija se filtrira pomoću Whatman #1 filter papira i bijela krutina se ispere s 50 ml metanola prethodno ohlađenog do 0°C. Vlažni kolač se suši oko 48 sati pri 50°C pod vakuumom uz blagi N_2 pročiščivač. Prinos 15,94 g (63,8%-tni prinos). HPLC potencija 89,4% (kao slobodna baza), ukupne povezane supstancije (TRS) 0,28%. Usporedba mase produkta prije i nakon sušenja je pokazala da je početni vlažni kolač sadržavao 65% otapala.

Priprava 5
F-V: Kristalizacija iz metanola uz koncentriranje

Uzorak od 25,00 g arzoksifen hidroklorida se pomiješa s 500 ml bezvodnog metanola (HPLC stupanj) i zagrije do refluksa. Sve krutine se otope da se dobije homogena blijedo žuta otopina. Otopina se koncentrira uklanjanjem 375 ml destilata atmosferskom destilacijom. U ovoj točki, reakcijska smjesa je bistra blijedo žuta otopina. Refluksiranje se prekine i otopina se zasije s nekoliko miligrama prethodno pripremljenog F-V. Nakon zasijavanja, smjesa se ostavi da se ohladi do sobne temperature uz lagano potresanje tijekom perioda od 1 sat. U tom vremenu stvori se veliak količina taloga. Suspenzija se uroni u ledenu kupelj i miješa dodatnih 3 sata. Suspenzija se filtrira pomoću Whatman #1 filter papira i bijela krutina se ispere s 50 ml metanola prethodno ohlađenog do 0°C. Vlažni kolač se suši oko 48 sati pri 50°C pod vakuumom uz lagani N_2 pročiščivač. Prinos 22,44 g (89,8%-tin prinos). HPLC potencija 91,3% (kao slobodna baza), TRS 0,26%. Usporedba mase produkta prije i nakon sušenja je pokazala da je početni vlažni kolač sadržavao 31,5% otapala.

Priprava 6
F-V: Prekristalizacija iz metanola u mjerilu od 30 galona (113,5 L)

Uzorak od 3,08 kg arzoksifen hidroklorida se pomiješa sa 60 L bezvodnog metanola (HPLC stupanj) i zagrije do refluksa. Sve krutine se otope da se dobije blijedo žuta homogena otopina. Otopina se koncentrira uklanjanjem 40 L destilata atmosferskom destilacijom. U ovoj točki, reakcijska smjesa je bistra blijedo žuta otopina. Reakcijska smjesa se ohladi do prestanka refluksa i poklopac se otvori pri oko 40°C da se provjeri kristalizacija. Primijete se kristali i hlađenje se nastavi brzinom od 12°C na sat do konačne temperature od 0°C. Kristalizacijska suspenzija se miješa preko noći pri 0°C i zatim filtrira kroz filter prešu s jednom pločom. Da bi se uklonila cjelokupna količina produkta iz kristalizacijskog tanka, matična otopina se upotrijebi za ispiranje tanka i zatim pusti kroz prešu. Vlažni kolač se zatim ispere s 11,3 L bezvodnog metanola prethodno ohlađenog do 0°C. Vlažni kolač se suši primjenom vakuuma na prešu i puštanjem 50°C vode preko vanjskog plašta preše. Blagi N_2 pročiščivač se primijeni nakon oko 24 sata. Ukupno vrijeme sušenja je oko 36 sati. Prinos je 2,588 kg (86,27%); HPLC potencija 92,7 (kao slobodna baza); TRS 0,39%.

Priprava 7
F-V: Kristalizacija iz etanola

Etanol (250 ml) i arzoksifen hidroklorid (10,0 g) se pomiješaju i zagriju do refluksa da se postigne otapanje. Otopina se ostavi da se ohladi do sobne temperature tijekom perioda od 3 sata, u kojem vremenu se stvori bijeli kristalni talog. Krutine se izoliraju filtracijom i suše vakuumom preko noći pri 50°C uz blagi N_2 pročiščivač. Prinos 5,50 g, talište 173°C (pomoću DSC). Dobiven je difrakcijski spektar x-zraka na prašku za ovaj uzorak i bio je uglavnom identičan F-V slici prikazanoj na slici 12.

Priprava 8
F-V: Kristalizacija iz izopropanola

Bezvodni izopropanol (250 ml) i arzoksifen hidroklorid (10,0 g) se pomiješaju i zagriju do refluksa da se postigne otapanje. Ukloni se izvor topline i otopina zasije s nekoliko miligrama F-V. Reakcijska smjesa se ostavi da se ohladi do sobne temperature i miješa preko noći, u kojem vremenu se stvori bijeli talog. Krutine se izoliraju filtracijom da se dobije 12,11 g vlažnog kolača. Uzorak od 4,01 g vlažnog kolača se suši preko noći pri 60°C pod vakuumom uz blagi N_2 pročiščivač. Prinos 2,72 g; talište 171,5°C (pomoću DSC). Dobiven je difrakcijski spektar x-zraka na prašku za ovaj uzorak i bio je uglavnom identičan F-V slici prikazanoj na slici 12.

Priprava 9

F-V: Priprava iz arzoksifen slobodne baze

Arzoksifen slobodna baza (5,07 g) se suspendira u 65,0 ml metanola. Otopina 1,41 ml koncentrirane kloridne kiseline i 10,0 ml vode se doda reakcijskoj smjesi. Reakcijska smjesa se zagrijava pri 55°C 15 minuta da se postigne otapanje. Reakcijska smjesa se ohladi do 30°C i zasije s 50 mg F-V. Reakcijska smjesa se hladi do 10°C brzinom od 1°C/h i miješa na toj temperaturi 8 sati. Krutina se izolira filtracijom, ispere s metanolom prethodno ohlađenim do 10°C i suši vakuumom pri 50°C preko noći uz blagi N_2 pročišćivač. Prinos 4,42 g (87,7%-tni prinos); potencija (HPLC) 99,7%; TRS 0,32%. Dobiven je difrakcijski spektar x-zraka na prašku za ovaj uzorak i bio je uglavnom identičan F-V slici prikazanoj na slici 12.

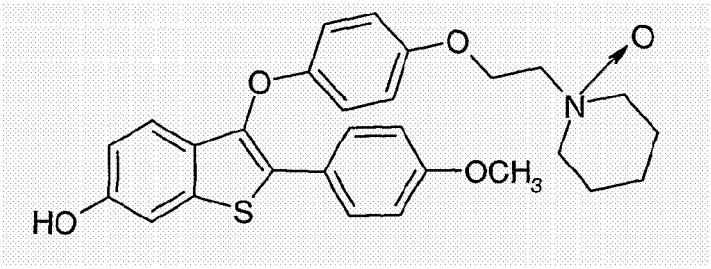
Termin "sol" kako je upotrijebljen u zahtjevima se općenito odnosi na "farmaceutski prihvatljivu sol" i predstavlja oblike soli 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofena i imenovana sredstva za stabiliziranje koja su fiziološki prikladna za farmaceutsku upotrebu. Farmaceutski prihvatljive soli mogu postojati povezane sa 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofenom kao adicijske primarne, sekundarne, tercijarne ili kvaternarne amonijeve, soli alkalijskih metala ili zemnoalkalijskih metala. Općenito, kisele adicijske soli se pripravljaju reakcijom kiseline sa 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksi fenil)benzo[b]tiofenom. Soli alkalijskih metala i zemnoalkalijskih metala se općenito pripravljaju reakcijom metalnog hidroksida željezne metalne soli sa 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofenom.

Termin "farmaceutski", kad se ovdje upotrebljava kao pridjev, znači uglavnom ne-toksičan i uglavnom ne-štetan za primatelja.

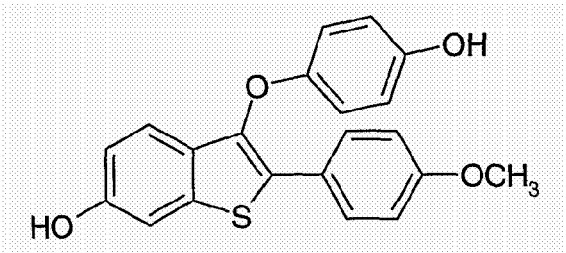
Pod "farmaceutski pripravak" se dalje podrazumijeva da kombinacija otapala, pomoćnih tvari, i soli mora biti kompatibilna s aktivnim sastojkom pripravka.

Termin "kisela adicijska sol" se odnosi na sol 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo [b]tiofena ili cistein, acetilcistein ili metionin sredstava za stabiliziranje, pripravljenu reakcijom spomenutog spoja s mineralnom ili organskom kiselinom. Za primjere farmaceutskih kiselih adicijskih soli vidi, npr., Berge, S.M., Bighley, L.D., i Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Kiseline koje se uobičajeno upotrebljavaju za formiranje takvih kiselih adicijskih soli uključuju anorganske kiseline kao što su kloridna, bromidna, jodidna, sulfatna, i fosfatna kiselina, kao i organske kiseline kao što su toluensulfonska, metansulfonska, oksalna, parabromfenilsulfonska, karbonatna, sukcinska, limunska, benzojeva, i octena kiselina, i povezane anorganske i organske kiseline. Takve farmaceutski prihvatljive soli prema tome uključuju sulfat, pirosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, fosfat, metafosfat, pirofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, dekanoat, kaprolat, akrilat, formijat, izobutirat, kaprinat, heptanoat, oksalat, malonat, sukcinat, subarat, sebakat, fumarat, hipurat, maleat, butin-1,4-dioat, heksin-1,6-dioat, benzoat, klorbenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, hidroksibenzoat, metoksibenzoat, ftalat, sulfonat, ksilensulfonat, fenilacetat, fenilpropionat, fenilbutirat, citrat, laktat, α-hidroksibutirat, glikolat, tartarat, metansulfonat, propansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, mandelat, i slične soli.

Termin "arzoksifen N-oksid degradacijski produkt" se odnosi na spoj formule:



Termin "degradacijski produkt cijepanja arzoksifena" se odnosi na spoj formule:



Ustanovljeno je da se farmaceutski pripravci 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil) benzo[b]tiofena ili njegove soli mogu stabilizirati s obzirom na raspad tijekom postupka proizvodnje ili za vrijeme uskladištenja dodavanjem spomenutom pripravku sredstva za stabiliziranje odabranog od metionina, acetilcisteina, cisteina ili njihovih soli. Ti spojevi su komercijalno dostupne aminokiseline ili derivati aminokiselina, od kojih svaki može postojati kao racemat ili čisti D- ili L-oblici. Poželjno sredstvo za stabiliziranje je cistein hidroklorid; najpoželjnije L-cistein hidroklorid monohidrat.

Za svrhe sadašnjeg izuma, jedno ili više (poželjno jedno) od sredstava za stabiliziranje otkrivenih ovdje je prisutno u farmaceutskom pripravku u količini dovoljnoj da se postigne stabilizacija pripravka na raspad. Količina stabilizatora može varirati od oko 0,01 do oko 10 posto po masi ukupnog pripravka i poželjno je od oko 0,05 do oko 5 posto mase ukupnog pripravka. Općenito, količina tih sredstava za stabiliziranje će biti oko 0,01 do oko 1,00 puta količina aktivnog sastojka u pripravku. Točna količina sredstva za stabiliziranje upotriejbljenog u određenom pripravku će, naravno, varirati ovisno o krajnjoj veličini dozirnog oblika, specifičnom odabranom dozirnom obliku, količini aktivnog sastojka prisutnog u dozirnom obliku, kvantitativnoj količini pomoćnih sredstava, i slično. Dovoljno je reći da će farmaceutski pripravak sadržavati sredstvo za stabiliziranje u količini dovoljnoj da se postigne stabilizacija na degradaciju spomenutog pripravka. To jest, pripravak će se manjom brzinom raspadati kad se jedno od sredstava za stabiliziranje otkrivenih ovdje uključi u spomenuti pripravak. Količinu sredstva za stabiliziranje dovoljnu da se postigne stabilizacija može lako odrediti prosječan stručnjak područja pomoću dobro ustanovljenih rutinskih test metoda. Naročito, da li je količina stabilizatora djelotvorna ili nije, može se potvrditi ispitivanjem pripravaka u usporedbi s pripravcima koji nemaju stabilizatora, kako je izloženo u primjerima niže.

Stabilizirani farmaceutski pripravci kako je ovdje otkriveno sadržavaju terapijski djelotvornu količinu 6-hidroksi-3-(4 -[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofena ili njegove soli. Kako je ovdje upotrijebljen, termin "terapijski djelotvoran" se odnosi na onu količinu aktivnog sastojka ili njegove soli koja je dovoljna da doatavi, u jednoj ili podijeljenim dozama, od oko 1 do 100 mg aktivnog sastojka na dan subjektu kojem se primjenjuje. U poželjnom ostvarenju, kad je 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil) benzo[b]tiofen hidroklorid aktivni sastojak u pripravku, prisutan je u količini dovoljnoj da dostavi u jednoj ili podijeljenim dozama, 0,1 do 100 mg aktivnog sastojka na dan subjektu kojem se primjenjuje. Poželjno, aktivni sastojak je prisutan u količini od oko 1 mg do oko 40 mg; ili od oko 5 mg do oko 30 mg. Najpoželjnije, približno 21,53 mg soli 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1 -il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofena, naročito hidrokloridne soli, što je ekvivalentno do približno 20 mg slobodne baze, se primjenjuje u jednoj ili podijeljenim dozama pacijentu u količini od oko 20 mg na dan.

Stručnjak će lako prepoznati da terapijski djelotvorna količina može široko varirati, naročito tamo gdje su razmatranja put primjene i određena sol ili slobodna baza koji se upotrebljavaju. Naravno, pri određivanju terapijski djelotvorne količine treba uzeti u obzir i druge faktore, kao što su masa ili dob subjekta koji se tretira kao i vrijeme, učestalost i specifični farmaceutski pripravak koji se upotrebljava u danoj situaciji. Ovu količinu stručnjak može lako provjeriti u određenom slučaju upotrebom uobičajenih tehnika titracije doze.

Farmaceutski pripravci 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)-benzo[b]tiofena ili njegovih soli, stabilizirani na raspad su poželjno pripravci za oralnu primjenu. Takvi pripravci uključuju sve uobičajene čvrste ili tekuće dozirne oblike, kao što su, na primjer, tablete, kapsule, prašci, suspenzije, i slično, uključujući sve njihove pripravke s produženim oslobađanjem. Uz 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo [b]tiofen ili njegovu sol i sredstvo za stabiliziranje, farmaceutski pripravci iz sadašnjeg izuma za oralnu primjenu upotrebljavaju farmaceutski prihvatljiva pomoćna sredstva uključujući, ali ne ograničeno na razrjeđivače, veziva, sredstva za raspadanje, surfaktante, lubrikante, polimere za film ovojnice, i slično, kao što su glukoza, laktoza (Bezvodna laktoza i Laktoza monohidrat), saharoza, dikalcij fosfat, kukuruzni i krumpirov škrob, mikrokristalna celuloza, povidon, želatina, hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, guma tragakanta u prahu, metilceluloza, krospovidon, natrij škrob glikolat, natrij karboksimetilceluloza, polisorbat 80, natrij lauril sulfat, stearinska kiselina, natrij, kalcij i Magnezij stearati među ostalima; kao i razna sredstva za puferiranje, emulgatore, sredstva za dispergiranje, sredstva za aromatiziranje, bojila, sredstva za plasticiziranje i slično.

Pripravu farmaceutskih pripravaka otkrivenih ovdje može lako izvesti prosječan stručnjak područja. Dalje, stručnjak će razumjeti da konačan farmaceutski pripravak može biti pružen kao višestruki ili odvojeni oblik jedinične doze, s tim da je posljednji poželjan. Kao dodatak informacijama pruženim ovdje, koje se odnose na pripravu farmaceutskih pripravaka iz izuma, daljnja referenca se može dobiti iz standardne literature kao što je Remington's Pharmaceutical Sciences, sedamnaesto izdanje, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1985) koja je ovdje uključena po referenci.

Izum će sad biti ilustriran sljedećim primjerima, koje ne bi trebalo shvatiti kao njegovo ograničenje.

Primjeri cistein hidroklorida kao stabilizatora

A. <u>10 mg i 20 mg pripravci arzoksifena</u>

Jezgre tableta mase približno 250 mg i koje sadržavaju približno 10 mg ili 20 mg arzoksifena kao arzoksifen hidroklorida su pripravljene općenito kako slijedi. Arzoksifen hidroklorid, razrjeđivači topljivi u vodi (Laktoza monohidrat i Bezvodna laktoza), i dio sredstva za raspadanje (krospovidon) se pomiješaju u granulatoru visokog smicanja. Ova mješavina se zatim vlažno granulira u granulatoru visokog smicanja s vodenom otopinom povidona i polisorbata 80. U onim pripravcima koji sadržavaju stabilizator (cistein hidroklorid), cistein hidroklorid se također otopi u granulacijskoj otopini i dodaje tijekom koraka vlažnog granuliranja putem granulacijske otopine. Cistein hidroklorid se poželjno dodaje granulacijskoj otopini nakon dodatka povidona i polisorbata 80. Da se održi konstantna masa tabletnog punjenja, količina laktoze (laktoza monohidrata i bezvodne laktoze) se smanji u skladu s dodanom količinom cistein hidroklorida. Nakon koraka vlažnog oblikovanja kroz rotirajući protisni mlin, granule se osuše pomoću fluidizacijskog sušionika. Osušene granule se smanje do odgovarajuće veličine pomoću rotacijskog protisnog mlina. Preostali sastojci (mikrokristalna celuloza, magnezij stearat, i ostatak krospovidona) se dodaju osušenim granulama i pomiješaju. Ova smjesa se zatim kmoprimira u tablete okruglog oblika pomoću konvencionalne rotacijske tabletne preše. Za serije tableta A, B, i C, količina aktivne tvari arzoksifena po tableti je bila 10 mg, uz količinu cistein hidroklorida (po tableti) za svaku seriju pojedinačno, koja je bila 0,0 mg, 0,1 mg i 0,5 mg. Za serije tableta D, E i F, količina aktivne tvari arzoksifena po tableti je bila 20 mg, uz količinu cistein hidroklorida (po tableti) za svaku seriju pojedinačno, koja je bila 0,0 mg, 0,5 mg i 0,75 mg. Jedinične formule za svaku od tih serija su prikazane u tablici 2 koja uključuje količine (mg/tableta) i tip pomoćnog sredstva upotrijebljenog u svakom slučaju. Kao što se može vidjeti iz tablice, tabletne jezgre za serije D, E, i F su uključivale nanošenje film ovojnice, koja je nanesena pomoću vodene disperzije u posudi za oblaganje s bočnim ventilom, namještenoj na komercijalnu jedinicu za upravljanje zrakom.

Tablica 2
Jedinične formule tableta (mg/tableta)

Sastojak	Serija A	Serija B	Serija C	Serija D	Serija E	Serija F
Arzoksifen HCl (Ekvivalent baze)	11,31 (10)	11,31 (10)	11,31 (10)	22,73 (10)	22,73 (10)	22,73 (10)
L-Cistein HCl Monohidrat	--	0,10	0,50	--	0,50	0,75
Povidon	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Polisorbat 80	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Bezvodna laktoza	148,75	148,67	148,35	139,62	139,22	139,02
Laktoza monohidrat	37,19	37,17	37,09	34,90	34,80	34,75
Krospovidon	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Mikrokristalna Celuloza	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Magnezij stearat	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Smjesa boja žuta	--	--	--	10,00	10,00	10,00

Nakon priprave pojedinačnih pripravaka, tablete se ispitaju na njihove razine degradacijskih produkata (N-oksid, produkt cijepanja i ukupno). Analiza za arzoksifen N-oksid degradacijski produkt, arzoksifen produkt cijepanja i ukupne povezane supstancije (onečišćenja povezana s postupkom plus degradacijski produkti) je provedena pomoću gradijent HPLC postupka. Odvajanje je provedeno upotrebom 5 μm, 250 × 4,6 mm i.d. Inertsil® C8 stupca. Za razvijanje gradijentom je upotrijebljen acetonitril i pH 3,0 fosfatni pufer (6 g KH_2PO_4/L). Sastav početne mobilne faze je bio 30% acetonitril/70% pufer (mobilna faza A) i konačan sastav mobilne faze je bio 70% acetonitril/30% pufer (mobilna faza B). Mobilna faza B je počela sa 0% i povećavana je linearno brzinom od 1,8% u minuti 20 minuta do 36% B. Održavana je na 36% 25 minuta, povećavana za 6,4% u minuti 10 minuta do 100% B i održavana na 100% B dvije minute. Temperatura stupca je održavana na 40°C, brzina protoka mobilne faze je bila 1,0 mL/minuta i upotrijebljena je injekcija za uzorak od 10 μL. Povezane supstancije za arzoksifen su bile praćene UV detekcijom na valnoj duljini od 310 nm i kvantitativno izražene kao postotak ukupne površine vrha.

Dodatno, tablete iz svake serije su bile pohranjene u otvorenim posudama na kontroliranim temperaturama (40°C) 6 mjeseci. Za vrijeme ovog perioda pohrane tablete su ispitane (kako je opisano iznad) zbog stvaranja degradacijskih produkata (N-oksid, produkt cijepanja i ukupno). Podaci iz tih studija su prikazani u tabelarnom obliku u tablici 3 i tablici 4 za jačine od 10 mg (A, B i C) i 20 mg (D, E i F), pojedinačno. Podaci ukazuju da je prisutnost cistein hidroklorida u količini od 0,5 mg/tableta u obje jačine tableta arzoksifena, rezultirala smanjenjem u razini N-oksida nakon 6 mjeseci pohrane pri 40°C u odnosu na pripravak bez stabilizatora. Povećanja u razini produkta cijepanja su

također signifikantno smanjena za približno faktor dva u prisutnosti cistein hidroklorida u usporedbi s onim serijama koje nisu sadržavale stabilizator.

Tablica 3
Pripravci tableta arzoksifena (10 mg jačina)
Podaci o kemijskoj stabilnosti kao funkcija vremena
Pohrana u otvorenoj posudi pri 40°C

	Kontrolna serija SERIJA A	Cistein HCl 0,1 mg/tab SERIJA B	Cistein HCl 0,5 mg/tab SERIJA C
Početna vremenska točka			
N-oksid (%)	0,00	0,00	0,00
CDP (%)	0,14	0,12	0,12
TRS (%)	1,12	1,08	1,08
vremenska točka 2 tjedna			
N-oksid (%)	0,05	0,01	0,00
CDP (%)	0,19	0,14	0,13
TRS (%)	1,27	1,14	1,14
vremenska točka 1 mjesec			
N-oksid (%)	0,09	0,03	0,00
CDP (%)	0,26	0,16	0,13
TRS (%)	1,55	1,27	1,18
vremenska točka 3 mjeseca			
N-oksid (%)	0,32	0,20	0,02
CDP (%)	0,34	0,26	0,15
TRS (%)	2,19	1,88	1,44
vremenska točka 6 mjeseci			
N-oksid (%)	0,55	0,34	0,06
CDP (%)	0,49	0,35	0,20
TRS (%)	3,02	2,66	2,03

N-oksid = Identificirani oksidativni degradacijski produkt arzoksifena
TRS = Ukupne povezane supstancije
CDP = Degradacijski produkt cijepanja

Tablica 4
Pripravci tableta arzoksifena (20 mg jačina)
Podaci o kemijskoj stabilnosti kao funkcija vremena
Pohrana u otvorenoj posudi pri 40°C

	Kontrolna serija SERIJA D	Cistein HCl 0,1 mg/tab SERIJA E	Cistein HCl 0,5 mg/tab SERIJA F
Početna vremenska točka			
N-oksid (%)	0,01	0,00	0,00
CDP (%)	0,13	0,13	0,13
TRS (%)	1,21	1,11	1,12
vremenska točka 1 mjesec			
N-oksid (%)	0,04	0,00	0,00
CDP (%)	0,14	0,13	0,12
TRS (%)	1,27	1,15	1,13
vremenska točka 2 mjeseca			
N-oksid (%)	0,06	0,00	0,00
CDP (%)	0,16	0,14	0,13
TRS (%)	1,27	1,15	1,13
vremenska točka 3 mjeseca			
N-oksid (%)	0,08	0,00	0,00

	Kontrolna serija SERIJA D	Cistein HCl 0,1 mg/tab SERIJA E	Cistein HCl 0,5 mg/tab SERIJA F
CDP (%)	0,17	0,13	0,13
TRS (%)	1,30	1,16	1,14
vremenska točka 6 mjeseci			
N-oksid (%)	0,14	0,00	0,00
CDP (%)	0,15	0,10	0,10
TRS (%)	1,33	1,12	1,11

N-oksid = Identificirani oksidativni degradacijski produkt arzoksifena
TRS = Ukupne povezane supstancije
CDP = Degradacijski produkt cijepanja

B. 5 mg pripravak arzoksifena

Jezgre tableta mase približno 125 mg i koje sadržavaju približno 5 mg arzoksifena kao arzoksifen hidroklorida su proizvedene i ispitane na isti način kao pripravci od 10 mg i 20 mg opisani odmah iznad. Količina cistein hidroklorida je 0,25 mg po tableti, kako je prikazano u tablici 5. Tablete su pohranjene u otvorenoj posudi na kontroliranoj temperaturi (40°C) tri mjeseca. Za vrijeme ovog perioda pohrane, tablete su ispitane (kako je opisano iznad) zbog formiranja degradacijskih produkata (N-oksid, produkt cijepanja, i ukupno). Podaci iz ove studije su prikazani u tablici 6.

Tablica 5
Jedinična formula tablete (mg/tableta)

Sastojak	Serija G
Arzoksifen HCl (Ekviv. baze)	5,62 (5)
L-Cistein HCl Monohidrat	0,25
Povidon	6,25
Polisorbat 80	0,63
Bezvodna laktoza	74,21
Laktoza monohidrat	18,55
Krospovidon	6,24
Mikrokristalna Celuloza	12,50
Magnezij stearat	0,75
Smjesa boja žuta	--

Tablica 6
Pripravci tableta arzoksifena (5 mg jačina)
Podaci o kemijskoj stabilnosti kao funkcija vremena
Pohrana u otvorenoj posudi pri 40°C

	Cistein HCl 0,25 mg/tab SERIJA G
Početna vremenska točka	
N-oksid (%)	0,01
CDP (%)	0,02
TRS (%)	1,35
vremenska točka 1 mjesec	
N-oksid (%)	0,04
CDP (%)	0,05
TRS (%)	1,63
vremenska točka 2 mjeseca	
N-oksid (%)	0,05
CDP (%)	0,06
TRS (%)	1,73
vremenska točka 3 mjeseca	
N-oksid (%)	0,05
CDP (%)	0,07

TRS (%)	1,82

N-oksid = Identificirani oksidativni degradacijski produkt arzoksifena
TRS = Ukupne povezane supstancije
CDP = Degradacijski produkt cijepanja

Primjer metionina kao stabilizatora

Jezgre tableta mase približno 250 mg i koje sadržavaju približno 1 mg arzoksifena kao arzoksifen hidroklorida su pripravljene općenito kako slijedi. Arzoksifen hidroklorid, razrjeđivači topljivi u vodi (laktoza monohidrat i bezvodna laktoza), i dio sredstva za raspadanje (krospovidon) se pomiješaju u granulatoru visokog smicanja. Ova mješavina se zatim vlažno granulira u granulatoru visokog smicanja s vodenom otopinom povidona i polisorbatom 80. U onim pripravcima koji sadržavaju testirane stabilizatore (askorbinska kiselina ili metionin), stabilizator se također otopi u granulacijskoj otopini i doda tijekom koraka vlažne granulacije putem granulacijske otopine. Da bi se održala konstantna masa tabletnog punjenja, količina laktoze (laktoza monohidrat i bezvodna laktoza) se smanji u skladu s dodanom količinom cistein hidroklorida. Nakon koraka vlažnog oblikovanja kroz rotirajući protisni mlin, granule se osuše pomoću fluidizacijskog sušionika. Osušene granule se smanje do odgovarajuće veličine pomoću rotacijskog protisnog mlina. Preostali sastojci (mikrokristalna celuloza, magnezij stearat, i ostatak krospovidona) se dodaju osušenim granulama i pomiješaju. Ova smjesa se zatim kmoprimira u tablete okruglog oblika pomoću konvencionalne rotacijske tabletne preše. Serija tableta H je bila kontrolna serija koja nije sadržavala stabilizator, dok su serije tableta I i J sadržavale 0,2% i 0,4% mas/mas metionina pojedinačno, a serije tableta K i L su sadržavale 0,2% i 0,4% mas/mas askorbinske kiseline pojedinačno. Jedinične formule za svaku od tih serija su prikazane u tablici 7 koja uključuje količine (mg/tableta) i tip pomoćnog sredstva upotrijebljenog u svakom od slučajeva.

Tablica 7
Jedinične formule tableta (mg/tableta)

Sastojak	Serija H	Serija I	Serija J	Serija K	Serija L
Arzoksifen HCl (ekvivalent baze)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)	1,12 (1,0)
Askorbinska kiselina	--	--	--	0,50	1,00
Metionin	--	0,50	1,00	--	--
Povidon	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Polisorbat 80	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Bezvodna laktoza	155,90	155,50	155,10	155,50	155,10
Laktoza monohidrat	38,98	38,88	38,78	38,88	38,78
Krospovidon	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Mirkokristalna celuloza	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Magnezij stearat	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50

Nakon priprave pojedinačnih pripravaka, tablete se ispitaju na količine degradacijskih produkata (N-oksid, produkt cijepanja i ukupno). Analitička metodologija je bila jednaka kako je ranije opisano u prethodnim primjerima. Osim ispitivanja tableta nakon završetka postupka proizvodnje, tablete iz svake serije su pohranjene u otvorenim posudama na kontroliranim temperaturama (40°C) 1 mjesec. Nakon dva tjedna i jedan mjesec pohrane u tim uvjetima, tablete se ispitaju (kako je prethodno opisano) na stvaranje degradacijskih produkata (N-oksid, produkt cijepanja i ukupno). Podaci iz tih studija su prikazani u tabelarnom obliku u tablici 8.

Tablica 8
Pripravci tableta arzoksifena (1 mg jačina)
Podaci o kemijskoj stabilnosti kao funkcija vremena
Pohrana u otvorenoj posudi pri 40°C

	Kontrolna serija SERIJA H	Metionin 0,2% mas/mas SERIJA I	Metionin 0,4% mas/mas SERIJA J	Askorbinska kiselina 0,2% mas/mas SERIJA K	Askorbinska kiselina 0,4% mas/mas SERIJA L
Početna vremenska točka					
N-oksid (%)	0,29	0,01	0,02	0,70	0,82
CDP (%)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06
TRS (%)	1,16	0,89	0,88	1,58	1,70
Vremenska točka 2 tjedna					
N-oksid (%)	2,27	0,83	0,69	4,42	4,81
CDP (%)	0,83	0,94	0,93	0,22	0,22
TRS (%)	4,83	3,51	3,36	5,98	6,42
Vremenska točka 1 mjesec					
N-oksid (%)	4,04	1,55	1,16	5,65	5,98
CDP (%)	1,52	1,65	1,57	0,33	0,31
TRS (%)	8,80	5,95	5,25	8,06	8,08

N-oksid = Identificirani oksidativni degradacijski produkt arzoksifena
TRS = Ukupne povezane supstancije
CDP = Degradacijski produkt cijepanja

U odnosu na kontrolnu seriju, podaci ukazuju da je uključivanje metionina pridonijelo stabilizirajućem efektu na pripravak. Nakon proizvodnje tableta, tablete s metioninom su imale značajno snižene razine N-oksid degradacijskog produkta, s koncentracijom 0,01% i 0,02% za serije 0,2% i 0,4% mas/mas metionina, u odnosu na kontrolne serije koje su imale razinu N-oksida od 0,29%. Sličan trend je primijećen nakon pohranjivanja pri 40°C za N-oksid, s odgovarajućim smanjenjem količine ukupnih povezanih supstancija za serije koje su sadržavale metionin u odnosu na kontrolnu seriju. Za razliku od cistein hidroklorida, izgleda da je metionin imao malo učinka na formiranje degradacijskog produkta cijepanja u odnosu na kontrolnu seriju.

Suprpotno tome, uključivanje klasičnog stabilizatora, askorbinske kiseline, je zapravo povećalo stvaranje N-oksid degradacijskog produkta, i nakon proizvodnje i nakon pohranjivanja pri 40°C u odnosu na kontrolnu seriju. Nakon proizvodnje tableta, razina ukupnih povezanih supstancija je bila viša u dvije serije tableta s uključenom askorbinskom kiselinom (0,2 i 0,4% mas/mas) u odnosu na kontrolnu seriju i produkt je razvio svijetlo ružičasto obojenje. Iako je askorbinska kiselina imala donekle koristan učinak u smanjivanju razine degradacijskog produkta cijepanja u odnosu na kontrolu nakon pohrane pri 40°C, ukupni učinak je bio negativan s obzirom na djelovanje na N-oksid, ukupne povezane supstancije, i obojenje produkta.

Upotrebe

Termini "inhibiranje" i "inhibirati" uključuju svoje općenito prihvaćeno značenje, tj., prevenirati, spriječiti, zadržati, ublažiti, poboljšati, usporiti, zaustaviti, ili vratiti napredak ili ozbiljnost patološkog stanja, ili njegovih posljedica, opisanih ovdje.

Termini "preveniranje", "prevencija", "profilaksa", "profilaktički" i "prevenirati" se ovdje naizmjence upotrebljavaju i odnose se na smanjivanje vjerojatnosti da će primatelj stabiliziranog pripravka dobiti ili razviti bilo koje od patoloških stanja, ili njihovih posljedica, opisanih ovdje.

Termin "estrogen depriviran" se odnosi na stanje, bilo da se prirodno pojavljuje ili je klinički inducirano, u kojem žena ne može proizvesti dovoljno estrogenih hormona da održi funkcije ovisne o estrogenu, npr., menstruaciju, homeostazu koštane mase, funkciju neurona, kardiovaskularno stanje, itd. Takva stanja deprivacije estrogena nastaju zbog, ali nisu ograničena na, menopauze i kirurške ili kemijske ovarektomije, uključujući njen funkcionalni ekvivalent, npr., liječenje sa GnRH agonistima ili antagonistima, ICI 182780, i slično.

U.S. Patenti br. 5,510,357 i 5,723,474 specifično opisuju da je arzoksifen koristan za, među ostalim, snižavanje serumskog kolesterola i za inhibiranje hiperlipidemije, osteoporoze, karcinoma ovisnih o estrogenu uključujući rak dojke i maternice, endometrioze, proliferacije stanica aortalnih glatkih mišića, i restenoze. Spoj je trenutno podvrgnut kliničkom ispitivanju za liječenje i prevenciju osteoporoze i liječenje raka endometrija i dojke kod žena.

Kako je povezano iznad, arzoksifen je također koristan za, i klinički se ispituje za liječenje receptor pozitivnog metastatskog raka dojke; pomoćno liječenje receptor positivnih pacijenata nakon odgovarajuće lokalne ili sustavne terapije; smanjenje rekurencije invazivnog i neinvazivnog raka dojke; smanjenje pojavnosti invazivnog raka dojke i duktalnog karcinoma in situ ("DCIS"). Stabilizirani pripravci arzoksifena kako je ovdje otkriveno su vjerojatno korisni za gornje indikacije.

Dodatno, arzoksifen je također koristan za inhibiranje gornjih indikacija u kombinaciji s odgovarajućom radioterapijom; i/ili djelotvornom količinom inhibitora aromataze; LHRH analoga; i/ili inhibitora acetilkolinesteraze.

Što se tiče inhibitora aromataze, po definiciji, jajnici postmenopauzalne žene ne funkcioniraju. Njen jedini izvor estrogena je putem konverzije adrenalnih androgena u estrogene pomoću enzima aromataze, koji se nalazi u perifernim tkivima (uključujući masno, mišićno i sam tumor dojke). Dakle, lijekovi koji inhibiraju aromatazu (inhibitori aromataze) osiromašuju psotmenopauzalnu ženu cirkulirajućeg estrogena. Deprivacija estrogena pomoću inhibicije aromataze je važna mogućnost liječenja za pacijente s metastatskim rakom dojke. Razni inhibitori aromataze su komercijalno dostupni. Inhibitori aromataze uključuju, na primjer, aminoglutemid (CYTANDREN®) (250-1250 mg/dan, poželjno 250 mg četiri puta na dan), anastrazol (ARIMIDEX®) (1-5 mg/dan, poželjno 1 mg jednom na dan), letrozol (FEMARA®) (2,5-10 mg/dan, poželjno 2,5 mg jednom na dan), formestan (LENATRON®) (250-1250 mg na tjedan, poželjno 250 mg dvaput tjedno), eksemestan (AROMASIN®) (25-100 mg/dan, poželjno 25 mg jednom na dan), i slično.

Što se tiče LHRH analoga, kontinuirano izlaganje LHRH (otpuštajućem hormonu luteinizirajućeg hormona) analozima inhibira proizbodnju estrogena kod premenopauzalnih žena desenzitiziranjem hipofize, koja zatim više ne stimulira jajnike da proizvode estrogen. Klinički efekt je "medicinska ooforektomija", koja je reverzibilna nakon prestanka uzimanja LHRH analoga. LHRH analozi uključuju, na primjer, goserelin (ZOLADEX®) (3-15 mg/tri mjeseca, poželjno 3,6-7,2 mg jednom svaka tri mjeseca), leuprolid (LURON®) (3-15 mg/mjesečno, poželjno 3,75-7,5 mg jednom mjesečno), i slično.

Odabrani test postupci

Test postupci za fibrozu maternice

Postupci iz sadašnjeg izuma za inhibiciju fibroze maternice se mogu prikazati pomoću sljedećih postupaka.

Test 1
Između 3 i 20 žena koje imaju fibrozu maternice se tretiraju sa stabiliziranim pripravakom ovdje otkrivenim. Količina primijenjenog arzoksifena je od 1 do 100 mg/dan, i period primjene je 3 mjeseca. Žene se promatraju tijekom perioda primjene, i do 3 mjeseca nakon prestanka primjene, zbog učinaka na fibrozu maternice.

Test 2
Upotrijebljen je isti postupak kao u testu 1, osim što je period primjene bio 6 mjeseci.

Test 3
Upotrijebljen je isti postupak kao u testu 1, osim što je period primjene bio 1 godina.

Test postupci za Alzheimerovu bolest

Postupci iz sadašnjeg izuma za liječenje ili prevenciju Alzheimerove bolesti, naročito kod postmenopauzalnih žena, mogu se prikazati sljedećim postupcima.

Deset do pedeset žena je odabrano za kliničku studiju. Kriteriji odabira su: najmanje jedna godina nakon menopauze, razumno dobrog zdravlja, i dijagnoza ranog stadija Alzheimerove bolesti (AD). Dalje, ti pacijenti su u napretku svoje bolesti, tako da postoji velika šansa da će, tijekom trajanja ove studije, većina pacijenata doživjeti značajno povećanje ozbiljnosti patoloških simptoma. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine, jednoj skupini se daje placebo, dok se test skupini daje stabilizirani pripravak ovdje otkriven. Količina primijenjenog arzoksifena je od 1 do 100 mg/dan, jednom dnevno. Studija je trajala šest do trideset-šest mjeseci. Svi pacijenti su dobili potpuni mentalni profil na početku, svakih šest mjeseci, i na završetku studije. Ovaj profil, koji se upotrebljava za procjenu opsega bolesti, uključuje faktore kao što su pamćenje, spoznaja, mogućnost zaključivanja, samostalnost, i slično. Također, u procjenu pacijenata su uključeni

objektivni parametri kao što su promjene u strukturi mozga prema CAT scanning tehnikama. Takve metodologije i mentalne procjene se mogu pronaći u mnogim standardnim tekstovima o temi. Uspoređeni su rezultati između obje skupine u raznim vremenskim točkama i promjene kod svakog pacijenta u odnosu na vrijeme. Pozitivan rezultat je iskazan inhibicijom tipa ili ozbiljnosti degenerativnih simptoma u test skupini kojoj je dan pripravak iz sadašnjeg izuma, za razliku od onih pacijenata kojima je dan placebo.

PATENTNI ZAHTJEVI

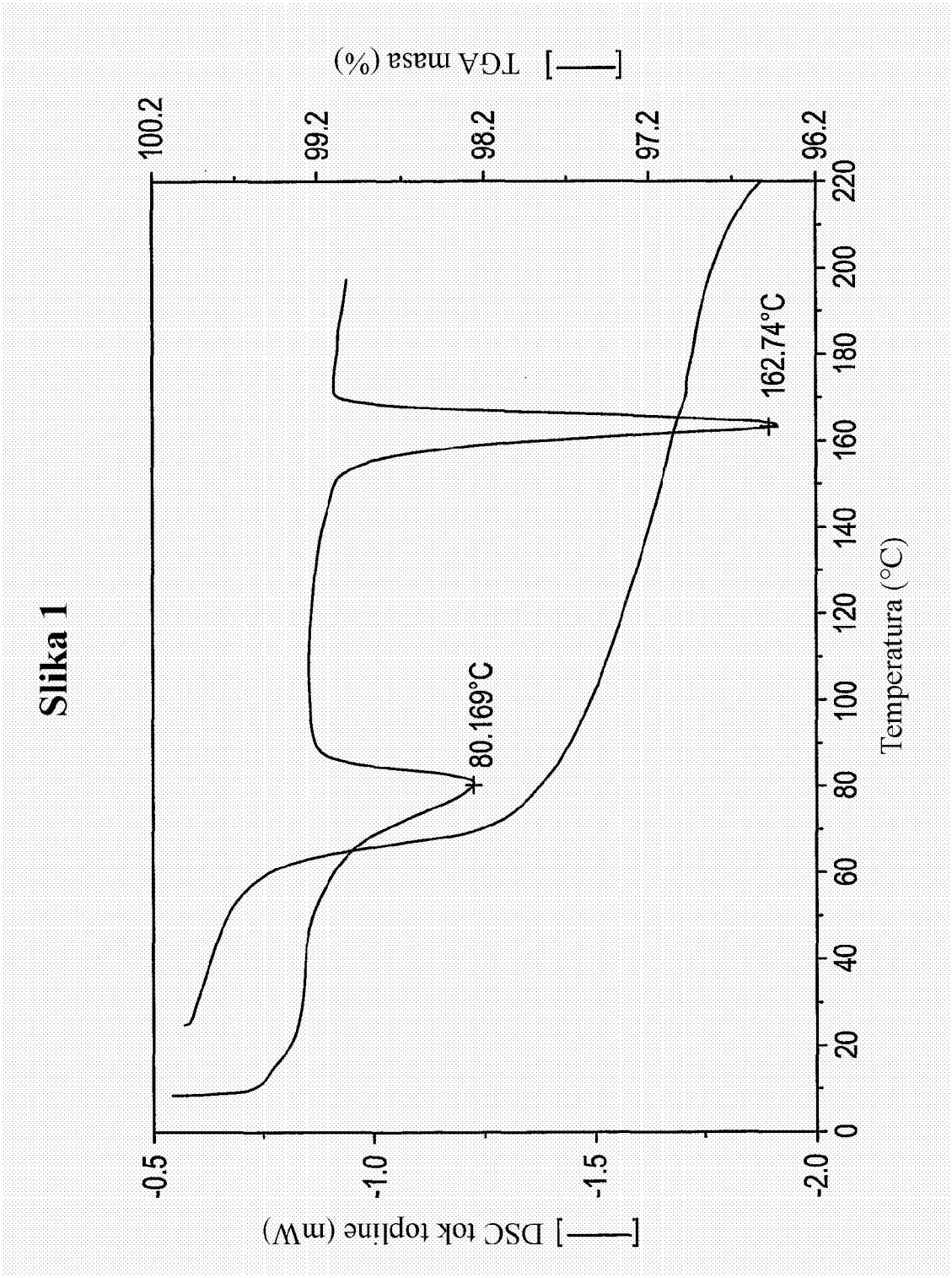
1. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, što sadrži 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksi fenil)benzo[b]tiofen ili njegovu sol; sredstvo za stabiliziranje odabrano od metionina, acetilcisteina, cisteina ili njihovih soli, u količini dovoljnoj da se postigne stabilizacija na raspad; i farmaceutski prihvatljiva pomoćna sredstva.
2. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je sredstvo za stabiliziranje prisutno u spomenutom pripravku u količini od oko 0,01 do oko 10 posto mase ukupnog pripravka.
3. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 2, **naznačen time**, što je sredstvo za stabiliziranje prisutno u spomenutom pripravku u količini od oko 0,05 do oko 5,0 posto mase ukupnog pripravka.
4. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, **naznačen time**, što 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il) etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen je prisutan kao 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]-fenoksi) -2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid.
5. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što spomenuti 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il) etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid je kristalni 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)-etoksi] fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid hidrat (F-I) koji ima razmak d linije na difrakcijskoj slici X-zraka, koji sadrži sljedeće vrhove: 7,91 ±0,2, 10,74 ±0,2, 14,86 ±0,2, 15,92 ±0,2, 18,28 ±0,2, i 20,58 ±0,2° u 2θ ; kad je dobiven iz bakrenog izvora zračenja.
6. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što spomenuti 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il) etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid je kristalni 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il) etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid hidrat (F-III) koji ima razmak d linije na difrakcijskoj slici X-zraka, koji sadrži sljedeće vrhove: 4,63 ±0,2, 7,82 ±0,2, 9,29 ±0,2, 13,97 ±0,2, 17,62 ±0,2, 20,80 ±0,2, i 24,31 ±0,2° u 2θ; kad je dobiven pri 25 ±2 °C i 35 ±10% relativne vlažnosti iz bakrenog izvora zračenja.
7. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što spomenuti 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il) etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid je kristalni 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il) etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid hidrat (F-V) koji ima difrakcijsku sliku X-zraka, koja sadrži sljedeće vrhove: 7,3 ±0,2, 15,5 ±0,2, 15,9 ±0,2, i 17,6 ±0,2° u 2θ kad je dobivena iz bakrenog izvora zračenja.
8. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 7, **naznačen time**, što spomenuta difrakcijska slika X-zraka dalje sadrži sljedeće vrhove: 17,9 ±0,2, 18,2 ±0,2, 18,9 ±0,2, i 21,5 ±0,2° u 2θ, kad je dobivena iz bakrenog izvora zračenja.
9. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je cistein, ili njegova sol.
10. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je cistein hidroklorid.
11. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je L-cistein hidroklorid monohidrat.
12. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je metionin, ili njegova sol.
13. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je acetilcistein, ili njegova sol.
14. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-13, **naznačen time**, što je tableta.
15. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-13, **naznačen time**, što je kapsula.
16. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 4-8, **naznačen time**, što sadrži 20-23 mg, poželjno približno 21,53 mg, 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorida, i 0,2-0,8 mg, poželjno približno 0,5 mg, cistein hidroklorida.
17. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 16, **naznačen time**, što je tableta mase 220-280 mg, poželjno približno 250 mg.
18. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 4-8, **naznačen time**, što sadrži 5,3-5,9 mg, poželjno približno 5,62 mg, 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorida, i 0,2-0,3 mg, poželjno približno 0,25 mg, cistein hidroklorida.
19. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, što je tableta mase 120-130 mg, poželjno približno 125 mg.
20. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 16-19, **naznačen time**, što cistein hidroklorid je L-cistein hidroklorid monohidrat.

21. Postupak za inhibiranje patološkog stanja odabranog iz skupine koja se sastoji od: fibroze maternice, endometrioze, proliferacije stanica aortalnih glatkih mišića, restenoze, raka dojke, raka maternice, raka prostate ili benigne hiperplazije prostate, gubitka kosti, osteoporoze, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemije, poremećaja SŽS-a, i Alzheimerove bolesti; **naznačen time**, što sadrži primjenu, sisavcu kojem je to potrebno, djelotvorne količine farmaceutskog pripravka iz zahtjeva 1.
22. Postupak prema zahtjevu 21, **naznačen time**, što patološko stanje je rak dojke.
23. Postupak prema zahtjevu 21, **naznačen time**, što patološko stanje je osteoporoza.
24. Postupak prema zahtjevu 21, **naznačen time**, što patološko stanje je rak endometrija.
25. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1-20, **naznačen time**, što se upotrebljava za tretiranje ljudskog ili životinjskog tijela kao terapija.
26. Upotreba farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1-20, **naznačena time**, što se upotrebljava u proizvodnji lijeka za tretiranje fibroze maternice, endometrioze, proliferacije stanica aortalnih glatkih mišića, restenoze, raka dojke, raka maternice, raka prostate ili benigne hiperplazije prostate, gubitka kosti, osteoporoze, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemije, poremećaja SŽS-a ili Alzheimerove bolesti.
27. Postupak stabiliziranja farmaceutskog pripravka, koji sadrži 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen ili njegovu sol, na raspad, **naznačen time**, što postupak sadrži uključivanje u spomenuti farmaceutski pripravak, uz terapijski djelotvornu količinu spomenutog 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofena ili njegove soli i jednog ili više farmaceutski prihvatljivih pomoćnih sredstava, sredstva za stabiliziranje odabranog od metionina, acetilcisteina, cisteina, ili njihovih soli u količini dovoljnoj da se postigne stabilizacija na raspad.
28. Postupak prema zahtjevu 27, **naznačen time**, što 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksi fenil)benzo[b]tiofen je prisutan kao 6-hidroksi-3(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)-benzo[b] tiofen hidroklorid.
29. Postupak prema zahtjevu 27 ili 28, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je prisutno u spomenutom pripravku u količini od oko 0,01 do oko 10 posto mase ukupnog pripravka.
30. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27-29, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je cistein.
31. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27-30, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je cistein hidroklorid.
32. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27-31, **naznačen time**, što cistein hidroklorid je L-cistein hidroklorid monohidrat.
33. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27-29, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je metionin.
34. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27-29, **naznačen time**, što sredstvo za stabiliziranje je acetilcistein.
35. Upotreba kristalnog 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid hidrata (F-I) koji ima razmak d linije na difrakcijskoj slici X-zraka, koji sadrži sljedeće vrhove: 7,91 ±0,2, 10,74 ±0,2, 14,86 ±0,2, 15,92 ±0,2, 18,28 ±0,2, i 20,58 ±0,2° u 2θ; kad je dobivena iz bakrenog izvora zračenja, naznačena time, što se upotrebljava u proizvodnji lijeka za tretiranje fibroze maternice, endometrioze, proliferacije stanica aortalnih glatkih mišića, restenoze, raka dojke, raka maternice, raka prostate ili benigne hiperplazije prostate, gubitka kosti, osteoporoze, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemije, poremećaja SŽS-a ili Alzheimerove bolesti.
36. Upotreba kristalnog 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid hidrata (F-III) koji ima razmak d linije na difrakcijskoj slici X-zraka, koji sadrži sljedeće vrhove: 4,63 ±0,2, 7,82 ±0,2, 9,29 ±0,2, 13,97 ±0,2, 17,62 ±0,2, 20,80 ±0,2, i 24,31 ±0,2° u 2θ; kad je dobivena pri 25 ±2°C i 35 ±10% relativne vlažnosti iz bakrenog izvora zračenja, **naznačena time**, što se upotrebljava u proizvodnji lijeka za tretiranje fibroze maternice, endometrioze, proliferacije stanica aortalnih glatkih mišića, restenoze, raka dojke, raka maternice, raka prostate ili benigne hiperplazije prostate, gubitka kosti, osteoporoze, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemije, poremećaja SŽS-a ili Alzheimerove bolesti.
37. Upotreba kristalnog 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen hidroklorid hidrata (F-V) koji ima difrakcijsku sliku X-zraka, koja sadrži sljedeće vrhove: 7,3 ±0,2, 15,5 ±0,2, 15,9 ±0,2, i 17,6 ±0,2 u 2θ, kad je dobivena iz bakrenog izvora zračenja,, **naznačena time**, što se upotrebljava u proizvodnji lijeka za tretiranje fibroze maternice, endometrioze, proliferacije stanica aortalnih glatkih mišića, restenoze, raka dojke, raka maternice, raka prostate ili benigne hiperplazije prostate, gubitka kosti, osteoporoze, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemije, poremećaja SŽS-a ili Alzheimerove bolesti.
38. Upotreba prema zahtjevu 37, **naznačena time**, što spomenuta difrakcijska slika X-zraka dalje sadrži sljedeće vrhove:17,9 ±0,2, 18,2 ±0,2, 18,9 ±0,2, i 21,5 ±0,2 u 2θ kad je dobivena iz bakrenog izvora zračenja.

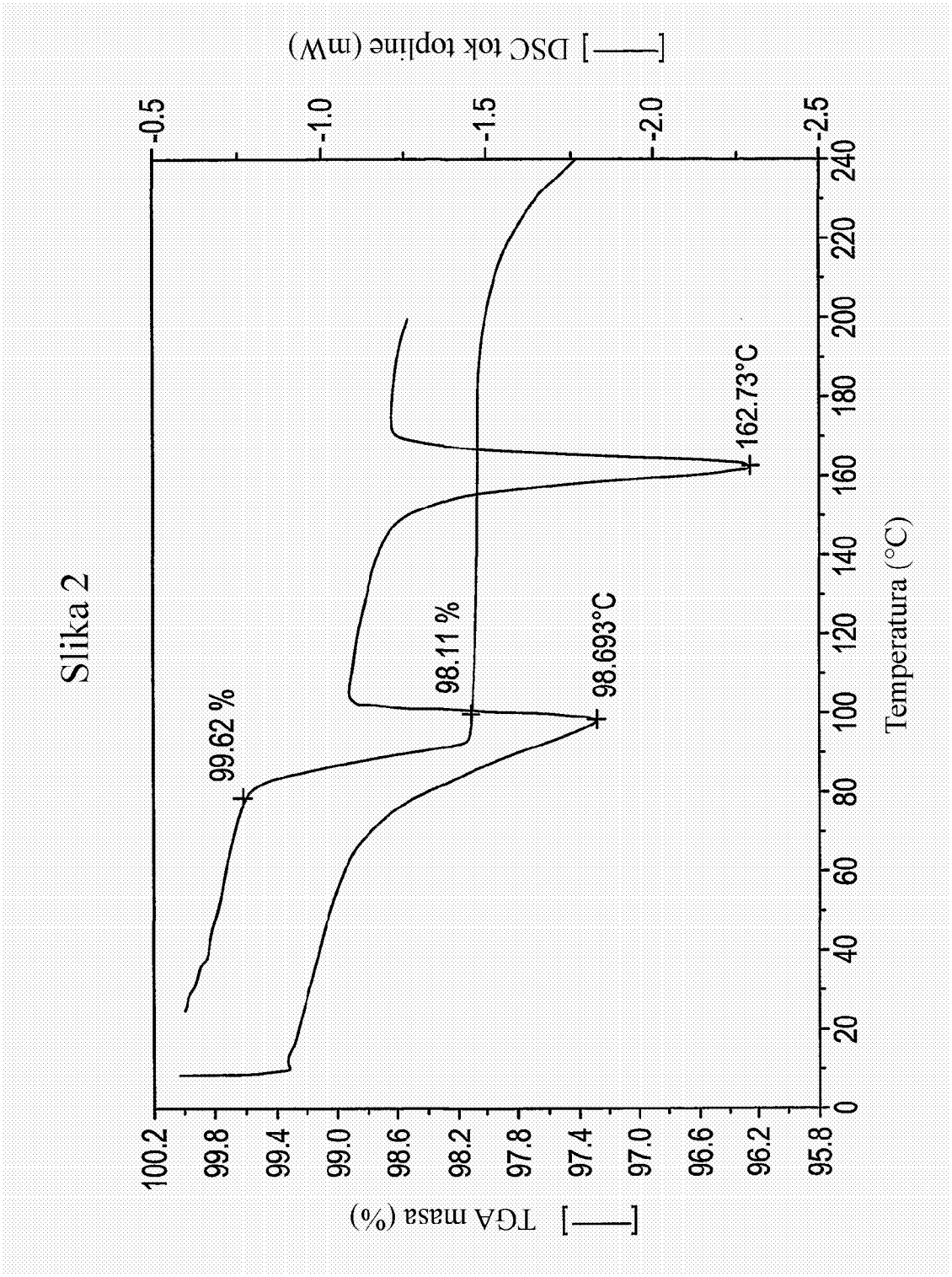
SAŽETAK

Ovaj izum se odnosi na farmaceutske pripravke koji sadržavaju 6-hidroksi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoksi]fenoksi)-2-(4-metoksifenil)benzo[b]tiofen ili njegovu sol; koji su stabilizirani na oksidaciju ili druge oblike raspada, uključivanjem sredstva za stabiliziranje odabranog od metionina, acetilcisteina, cisteina ili njihovih soli.

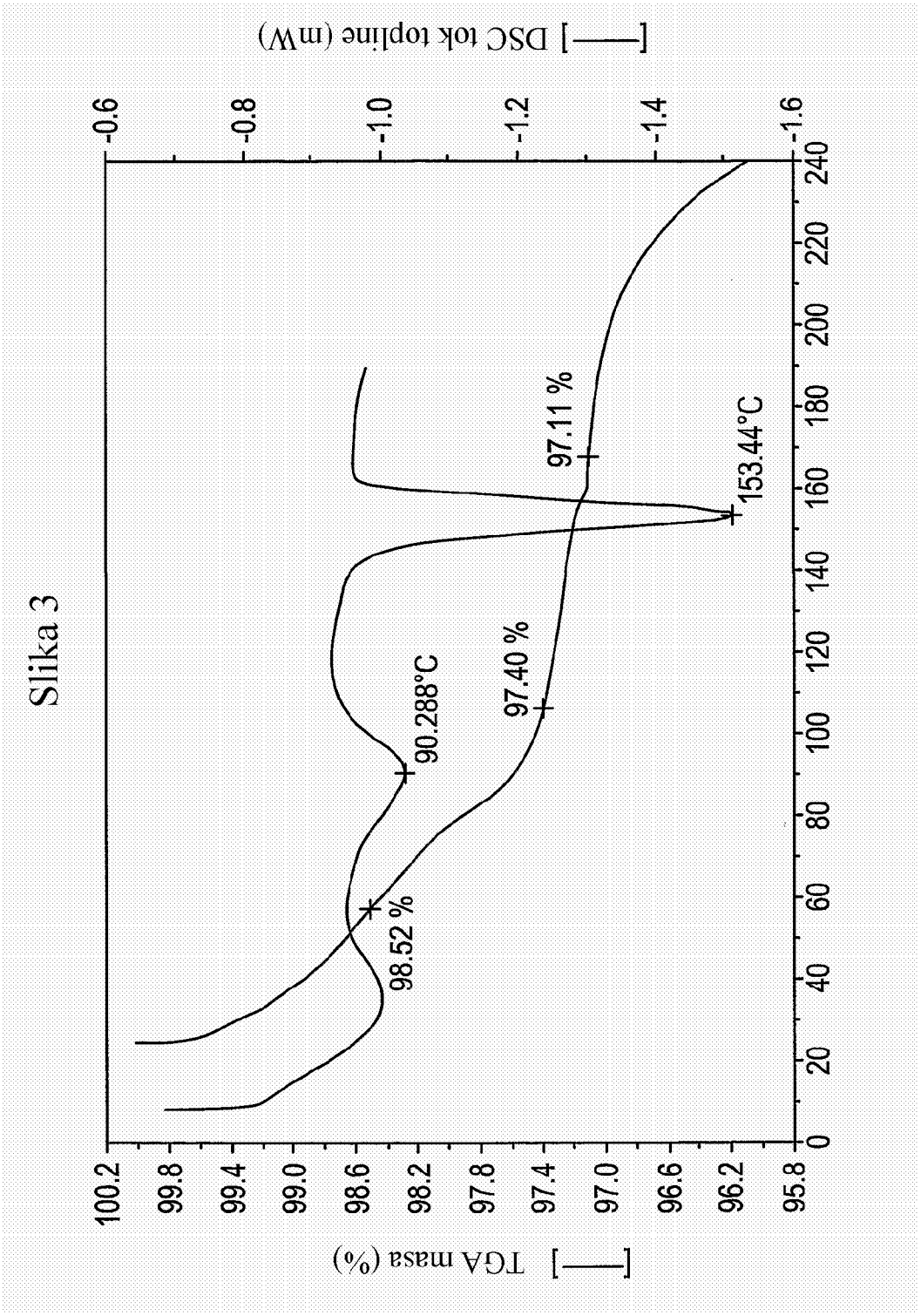
Slika 1


[——] TGA masa (%)
100.2
99.2
98.2
97.2
96.2
[——] DSC tok topline (mW)
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
Temperatura (°C)
80.169°C
162.74°C

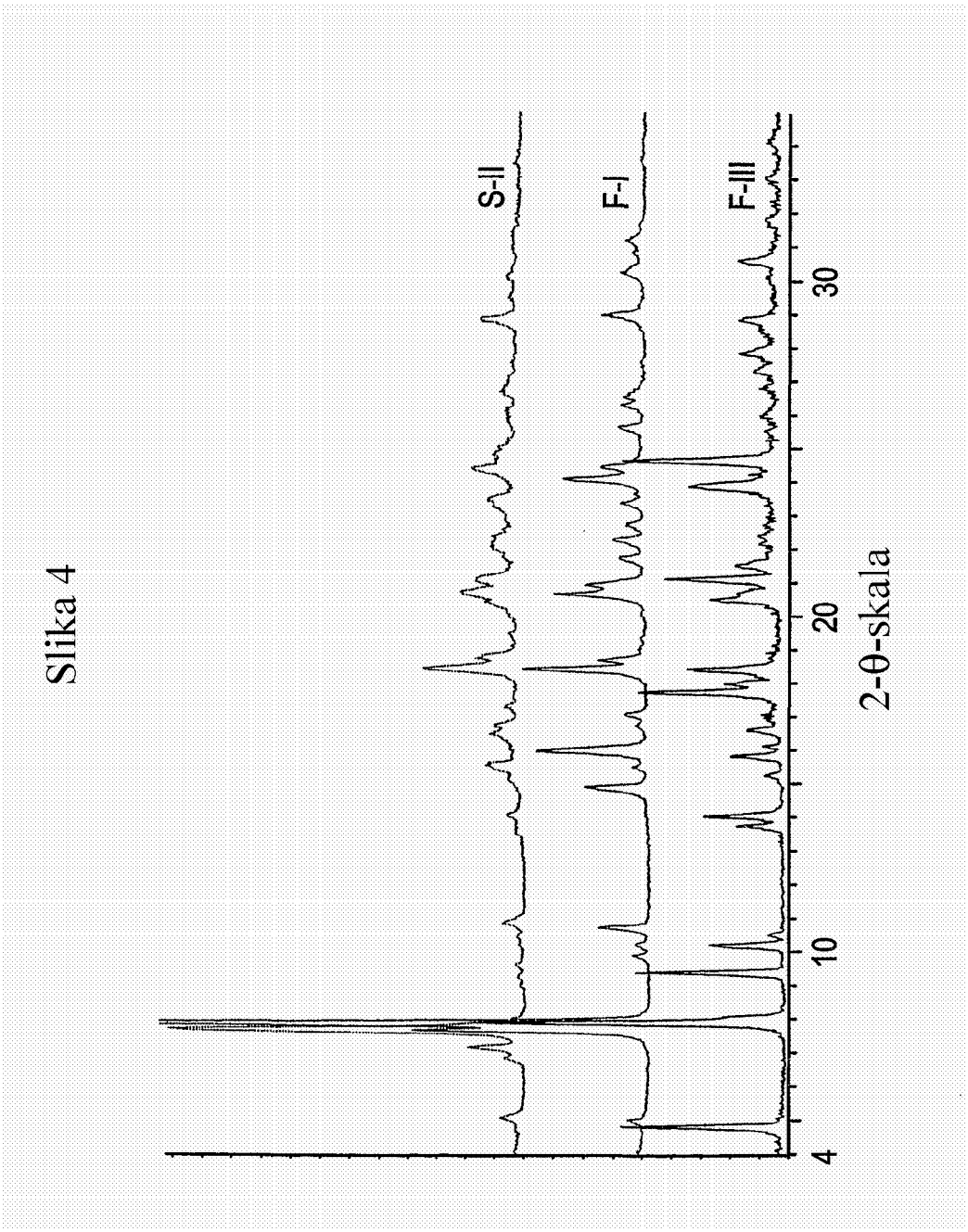
Slika 2


[——] DSC tok toplne (mW)
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
[——] TGA masa (%)
100.2
99.8
99.4
99.0
98.6
98.2
97.8
97.4
97.0
96.6
96.2
95.8
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
Temperatura (°C)
99.62 %
98.11 %
98.693°C
162.73°C

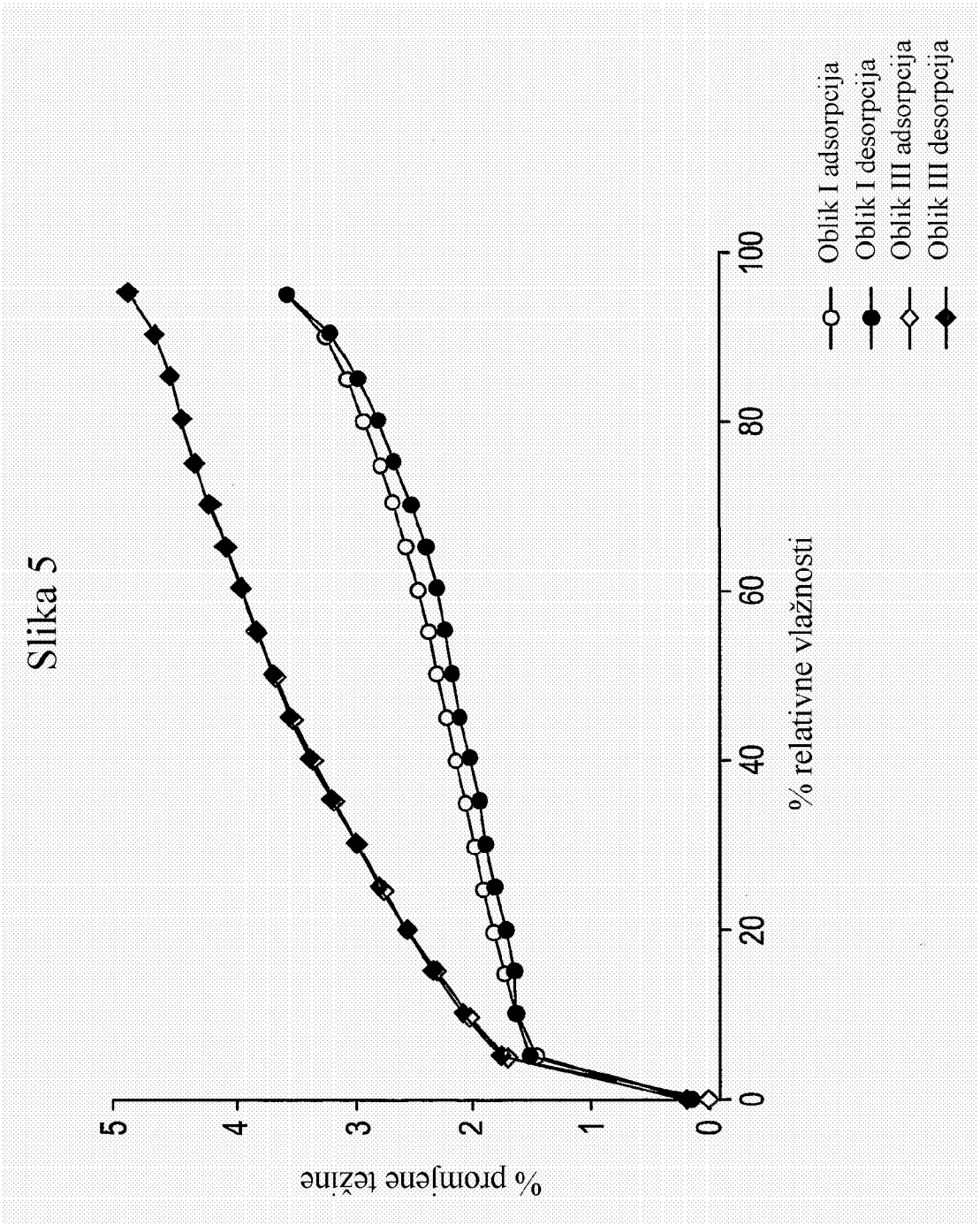
Slika 3


[——] TGA masa (%)
[——] DSC tok topline (mW)
100.2
99.8
99.4
99.0
98.6
98.2
97.8
97.4
97.0
96.6
96.2
95.8
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
-1.4
-1.6
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
98.52 %
90.288°C
97.40 %
97.11 %
153.44°C

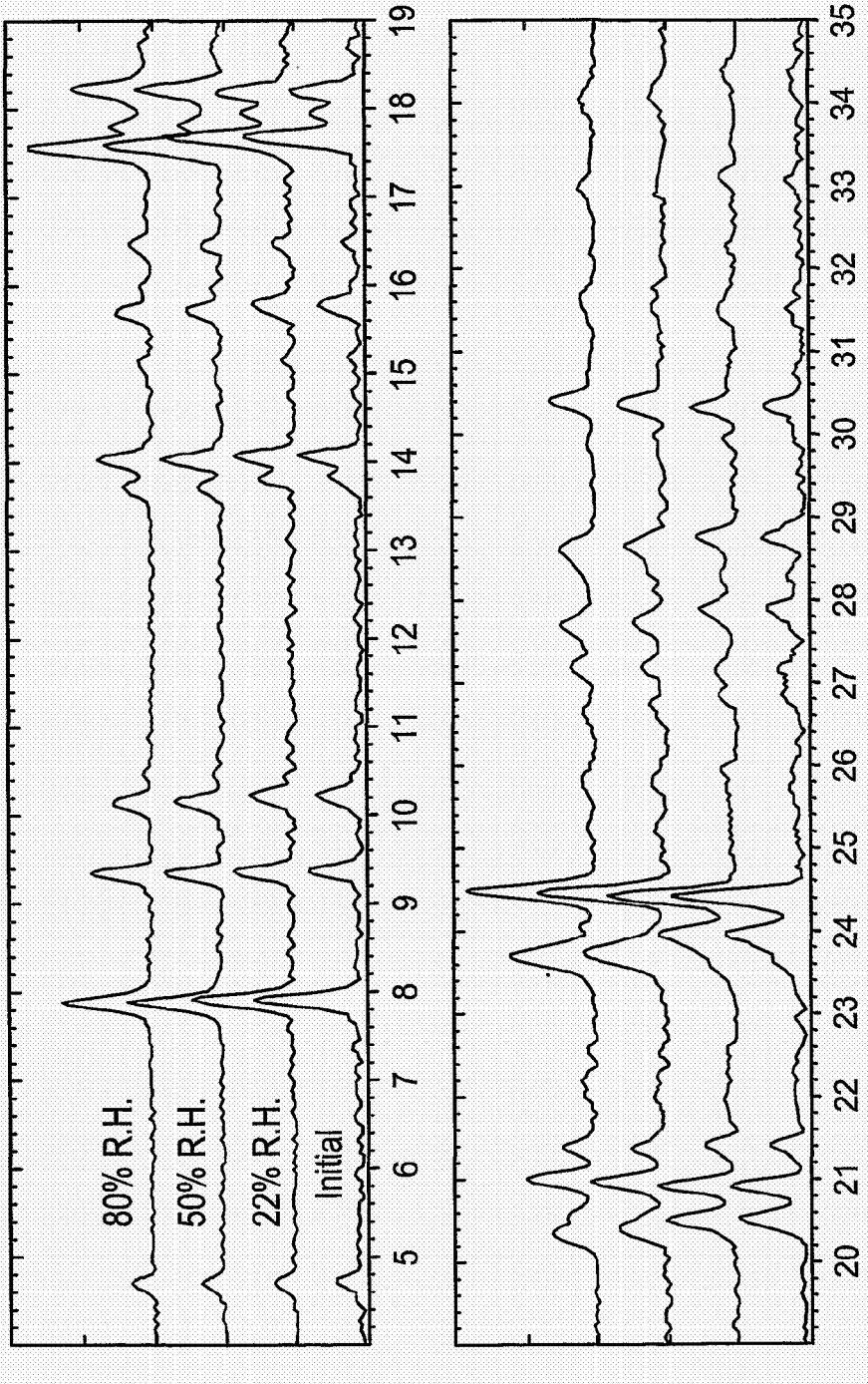
Slika 4



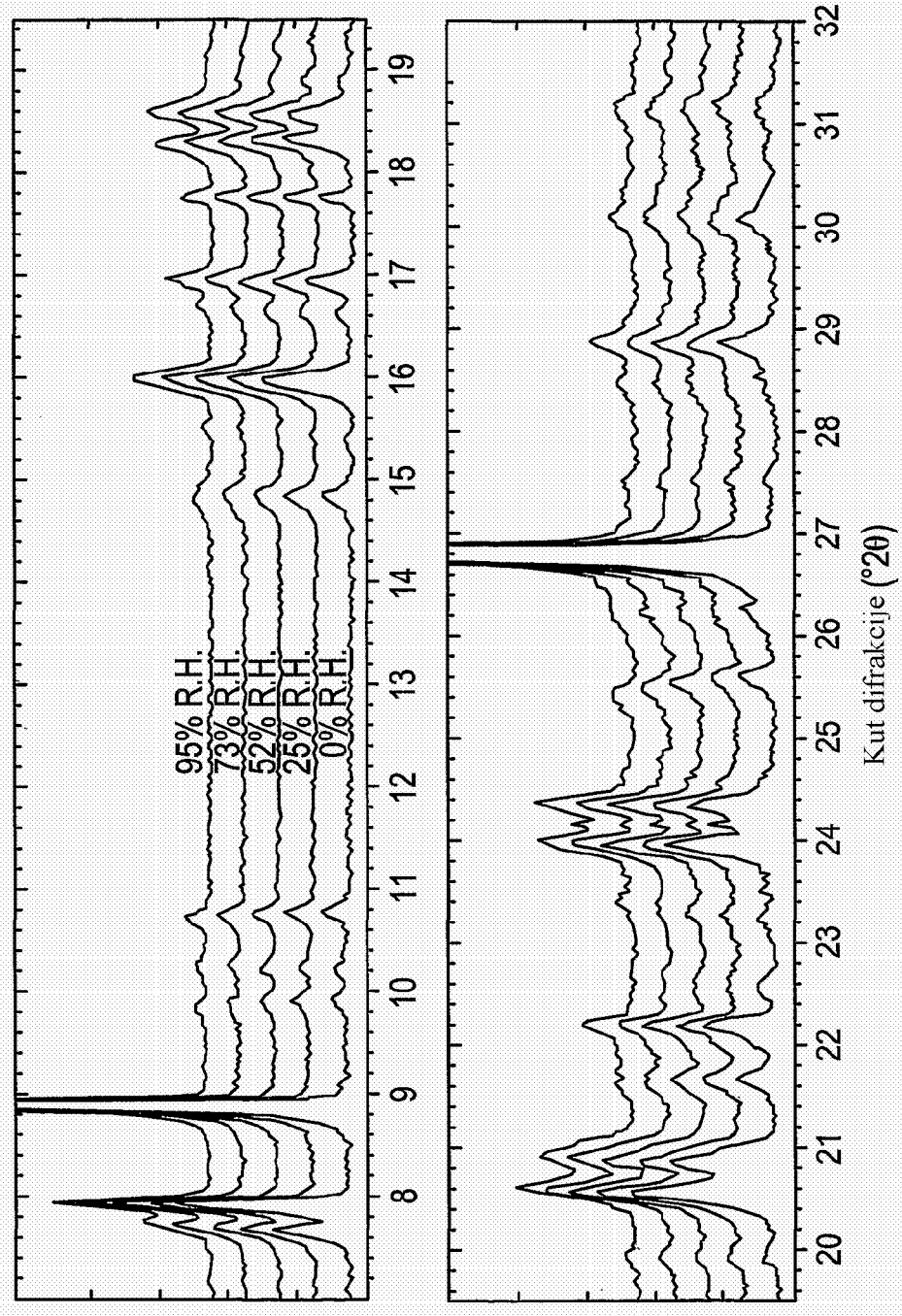
Slika 5


% promjene težine
0
1
2
3
4
5
0
20
40
60
80
100
% relativne vlažnosti
Oblik I adsorpcija
Oblik I desorpcija
Oblik III adsorpcija
Oblik III desorpcija

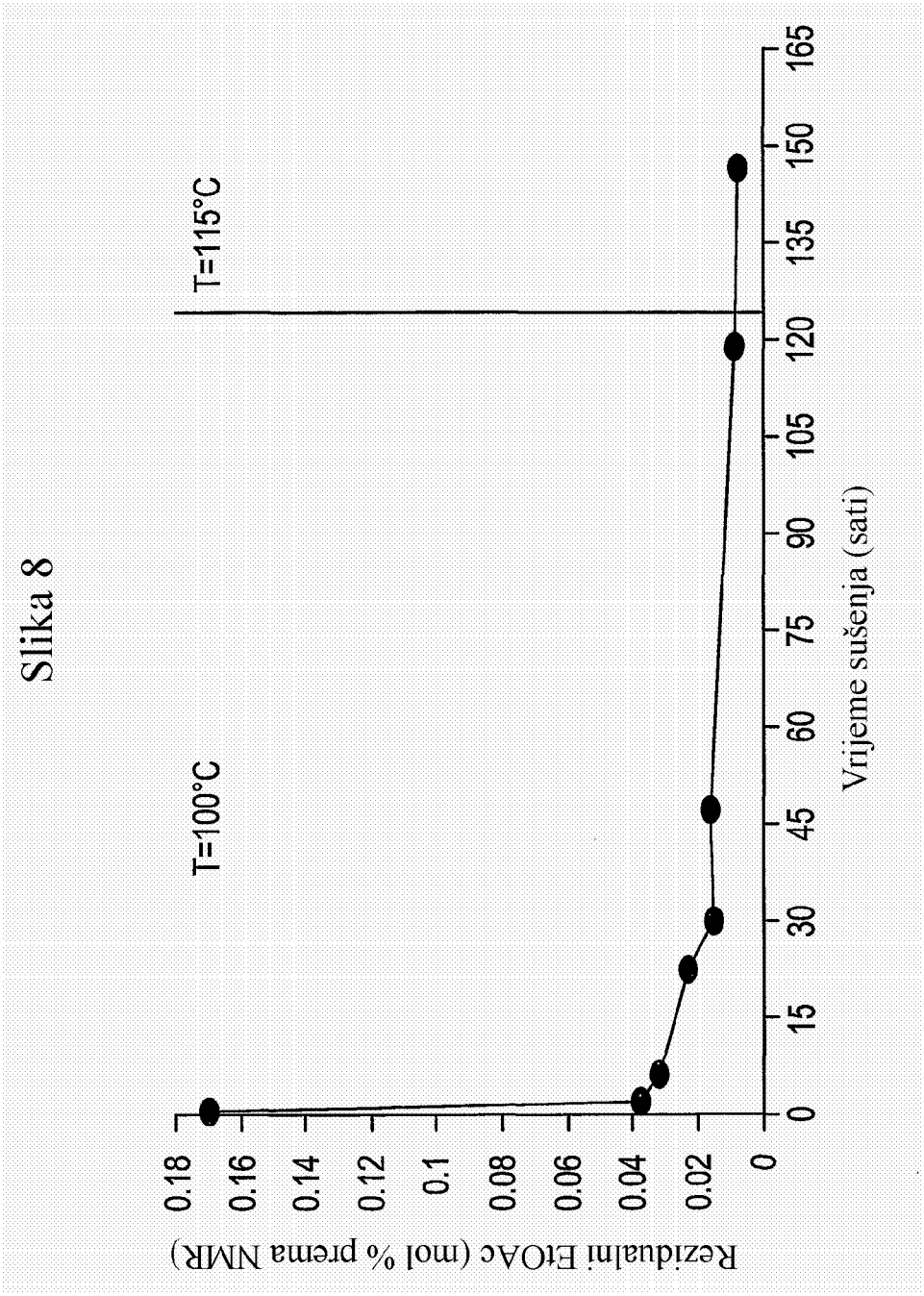
Slika 6


80% R.H.
50% R.H.
22% R.H.
Initial
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35
Kut difrakcije (°2θ)

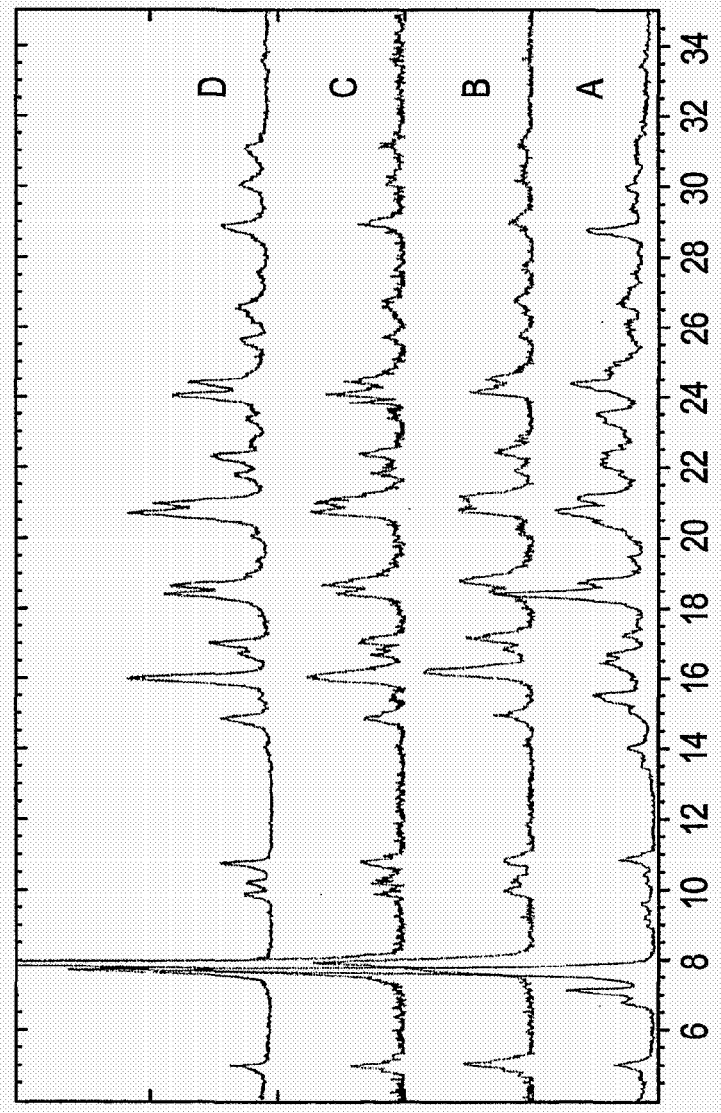
Slika 7


95% R.H.
73% R.H.
52% R.H.
25% R.H.
0% R.H.
8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32
Kut difrakcije (°2θ)

Slika 8

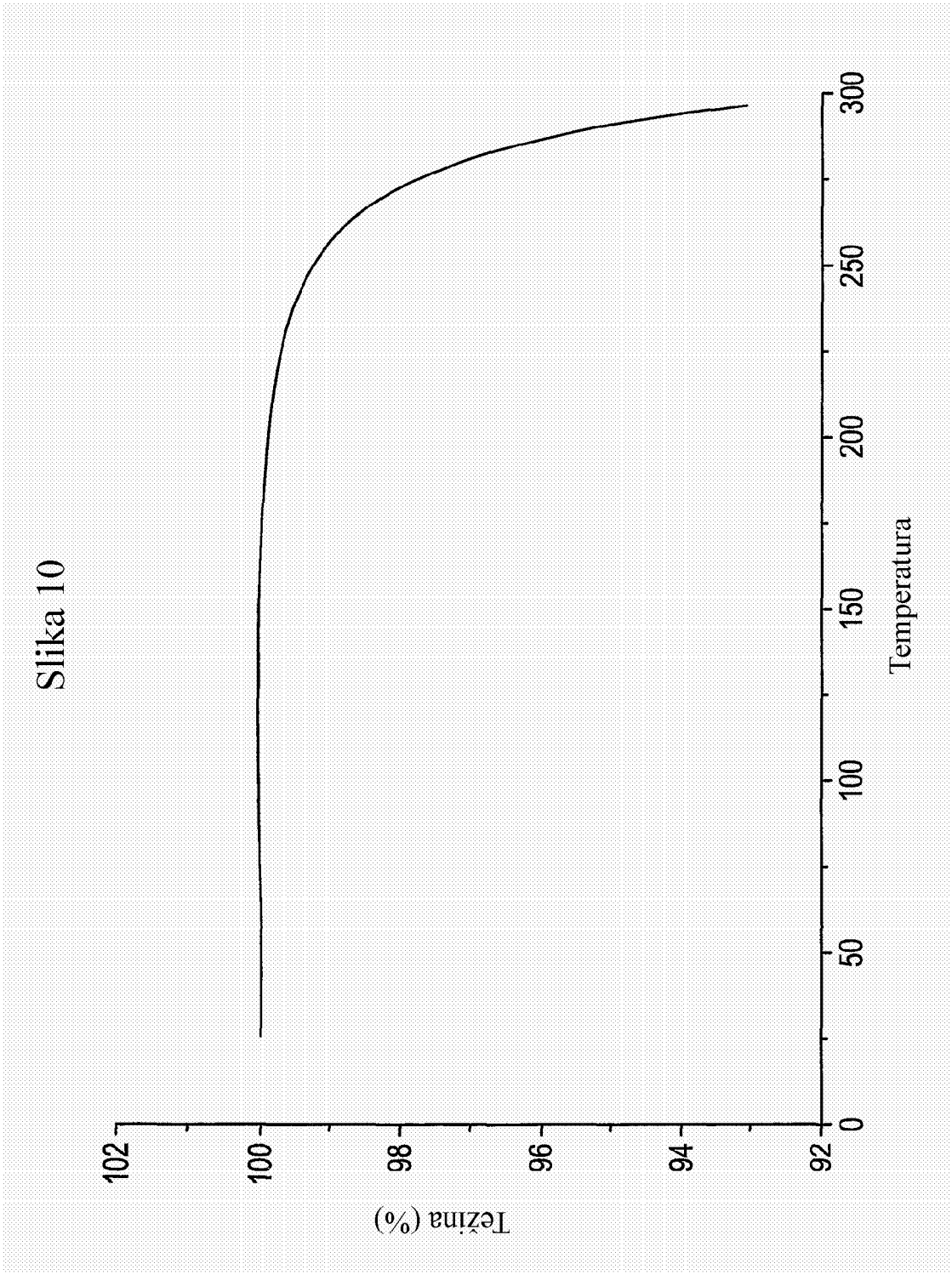

T=100°C
T=115°C
Rezidualni EtOAc (mol % prema NMR)
0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
0
15
30
45
60
75
90
105
120
135
150
165
Vrijeme sušenja (sati)

Slika 9

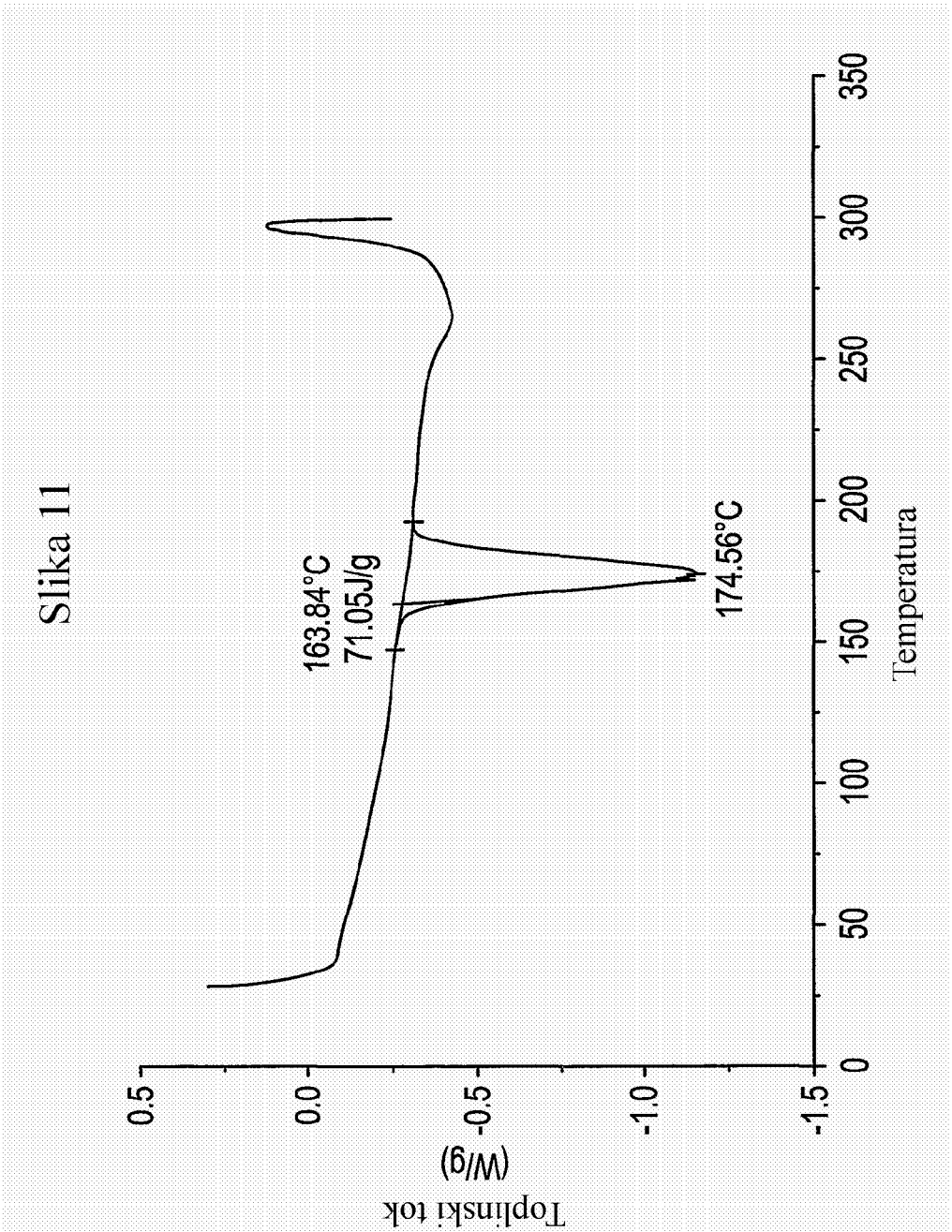


A) SII početno
B) S-II nakon sušenja u vakuumu na 100°C kroz 22 sata
C) S-II nakon sušenja u vakuumu na 100°C kroz 47 sati
D) S-II nakon sušenja u vakuumu na 100°C kroz 118 sati

Slika 10



Slika 11


163.84°C
71.05J/g
174.56°C
Toplinski tok
(W/g)
Temperatura
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
0
50
100
150
200
250
300
350

Slika 12

