

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2018-188

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.04.2018**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **30.10.2019**
(Věstník č. 44/2019)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10, Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Pavel Kovalčík, Praha 10, Hostivař, CZ

(74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Částice s obsahem amorfního
empagliflozinu, způsob jejich přípravy a
farmaceutický přípravek**

(57) Anotace:
Řešení se týká způsobu přípravy empagliflozinu v amorfní formě pomocí sprejového sušení. Takto připravený empagliflozin je ve formě částic s farmaceuticky přijatelným polymerem a lze jej použít pro léčení nebo prevenci cukrovky druhého typu. Součástí řešení je také farmaceutická kompozice obsahující empagliflozin připravený metodou sprejového sušení.

Částice s obsahem amorfního empagliflozinu, způsob jejich přípravy a farmaceutický přípravek

5 Oblast techniky

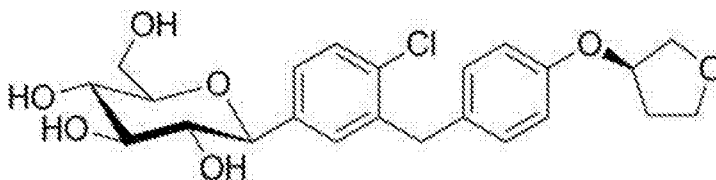
Předkládaný vynález se týká částic, které obsahují amorfni empagliflozin a farmaceuticky přijatelný polymer, a způsobu jejich přípravy metodou sprejového sušení.

10

Dosavadní stav techniky

Empagliflozin neboli (1S)-1,5-anhydro-1-(4-chlor-3-{4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzyl}fenyl)-D-glucitol je silný inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT-2), a je proto využíván k léčbě cukrovky druhého typu. V současnosti je schváleno jeho použití pro léčbu cukrovky druhého typu a zlepšení řízení hladiny cukru v krvi.

Molekula empagliflozinu, která náleží do glukopyranosylem substituovaných benzenových derivátů, byla poprvé popsána v mezinárodní patentové přihlášce WO 2005/092877 a má následující strukturní vzorec:



V závislosti na podmínkách přípravy může empagliflozin tvořit krystalickou formu nebo formu amorfni, která je však vysoce nestabilní. Tyto formy se od sebe liší svými fyzikálními vlastnostmi, zejména rozpustností a biodostupností. První zmínku o krystalické formě empagliflozinu lze nalézt v patentové přihlášce WO 2006/117359. Farmaceutická kompozice obsahující krystalickou formu empagliflozinu pak byla popsána v patentové přihlášce WO 2010/092126. Originální přípravek, prodáváný pod obchodním názvem Jardiance, obsahuje krystalický empagliflozin a je dostupný na trhu v lékové formě o celkové síle 10 a 25 mg účinné látky s doporučenou denní dávkou jedenkrát denně. Lékovou formou jsou potahované tablety s okamžitým uvolňováním aktivní látky, jejíž částice vykazují $D(0,9) < 200 \mu\text{m}$, měřeno metodou rozptylu světla. Právě velikost částic je kritický faktor pro rychlost rozpouštění empagliflozinu, a to navzdory tomu, že podle biofarmaceutického klasifikačního systému je empagliflozin zařazen do skupiny látek BCS III, tj. látek dobře rozpustných, ale špatně vstřebatelných. U takových látek by odborník očekával, že velikost částic nebude mít zásadní vliv na jejich biodostupnost. Překvapivě je však rozpustnost, a tím i biodostupnost krystalického empagliflozinu závislá na velikosti částic, jak bylo popsáno ve WO 2010/092126. Při přípravě lékových forem s obsahem krystalického empagliflozinu je proto třeba úzkostlivě sledovat velikost částic, neboť každá odchylka může silně ovlivnit disoluční vlastnosti finálního přípravku.

Rozpustnost empagliflozinu je možné zlepšit také tak, že se namísto krystalické formy použije forma amorfni. Samotný amorfni empagliflozin je však vysoce nestabilní a prakticky okamžitě rekrystalizuje. V patentové přihlášce WO 2016/051368 je popsána stabilizace amorfni empagliflozinu pomocí tvorby komplexu s cykloextrinem. Proces se skládá z rozpuštění krystalického empagliflozinu v rozpouštědle, přidání cykloextrinu a izolování tuhé disperze empagliflozinu a cykloextrinu po odpaření rozpouštědla. Jako rozpouštědlo byl použit methanol, navíc za zvýšené teploty 60 °C. Takový proces s sebou nese značná bezpečnostní rizika spojená s tím, že methanol je toxická a navíc velice těkavá látka.

50

Česká přihláška vynálezu PV 2015-279 popisuje přípravu amorfni formy empagliflozinu s polymery odpařením rozpouštědla rotační vakuovou odparkou či lyofilizací. Výsledkem takového způsobu přípravy je však tenký film produktu, který musí být podroben dalším krokům zpracování, např. mletí, a i tak získaná forma produktu nemá zcela vhodné fyzikální vlastnosti pro přípravu pevných farmaceutických forem. Odpařování rozpouštědla je navíc velice časově naručné a vede k nehomogenitě výsledného filmu.

Česká přihláška vynálezu PV 2017-152 popisuje přípravu amorfni formy empagliflozinu s farmaceuticky přijatelnými polymery hot-melt extruzí. Hot-melt extruze se však provádí za vysokých teplot, což způsobuje degradaci části použitého empagliflozinu a snižuje výtěžek přípravy. Navíc takto připravený empagliflozin nemá zcela vhodné fyzikální vlastnosti pro přípravu pevných farmaceutických forem (viz například potřeba použití látek zlepšujících tokové vlastnosti v příkladech farmaceutických formulací v PV 2017-152), případně musí být podroben kroku mletí.

V oboru proto přetrvává potřeba snadného, ekonomicky výhodného, způsobu přípravy amorfniho empagliflozinu s dobrou rozpustností a stabilitou.

Podstata vynálezu

V rámci předkládaného vynálezu bylo původci zjištěno, že amorfni empagliflozin v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými polymery může vytvářet vysoce stabilní tuhé roztoky sprejovým sušením, přičemž vzniklé částice mají vynikající fyzikální vlastnosti pro přípravu pevných farmaceutických forem.

Oproti hot-melt extruzi se sprejové sušení provádí za nižších teplot a nehrozí tak degradace empagliflozinu. Získaný materiál je navíc ve formě kulatých částic s výbornými tokovými vlastnostmi a lze jej přímo smíchat s dalšími excipienty. Výsledkem sprejového sušení jsou sférické částice o relativně úzké distribuci částic. Konkrétní velikost částic lze snadno ovlivnit podmínkami během procesu sprejového sušení. Jedná se především o teplotu sušícího plynu, průtok sušícího plynu, průtok sušeného materiálu a atomizační tlak na trysce. Zajistíme-li během produkce neměnné podmínky, získáme tak vždy částice o obdobné velikosti.

Sfericita částic poskytuje navíc výhodné tokové vlastnosti a částice lze tak snadno formulovat do finálního produktu v podobě tablety či kapsle. Odpadá tak například mletí extrudátu, který by byl získán v případě použití technologie hot-melt extruze, nebo mletí produktu získaného odpařením rozpouštědla. Mletím se vždy získá široká distribuce velikosti částic, například 1-200 μm . Navíc se mletím nedá zajistit sféricita výsledných namletých částic.

Empagliflozin je v produktu získaném sprejovým sušením uzavřen v polymerní matici v podobě tuhého roztoku, čímž jsou sníženy jeho nežádoucí adhezivní vlastnosti. Zároveň je omezena také prašnost a případná expozice empagliflozinem při tabletování, kapslování nebo balení prášku do sáčku. To je velice důležité, jelikož se jedná o látku klasifikovanou jako OEB 3 (z anglického Occupational Exposure Band). Tato klasifikace vyjadřuje pásmo expozice při práci a pro empagliflozin je předběžná hodnota stanovena konkrétně na 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (tzv. OEL, z anglického Occupational Exposure Limit). Empagliflozin v podobě tuhého roztoku může být snadno formulován s pomocnými látkami do farmaceutické kompozice. Takto připravená formulace je vysoce stabilní, nedochází k následné rekrystalizaci nebo degradaci empagliflozinu a díky tomu nejsou nutné žádné zvláštní skladovací podmínky léčiva.

Velikost částic lze například měřit pomocí rozptylu světla a/nebo obrazovou analýzou snímků částic. V tomto dokumentu byla pro stanovení velikosti částic použita obrazová analýza snímků získaných ze skenovacího elektronového mikroskopu.

Předmětem vynálezu jsou částice obsahující amorfni empagliflozin a farmaceuticky přijatelný polymer mající velikost stanovenou obrazovou analýzou snímků z elektronového mikroskopu vyjádřenou jako D(0,9) menší nebo rovnou 100 μm, výhodně menší nebo rovnou 50 μm, nejvýhodněji menší nebo rovnou 20 μm.

5

D(0,9) je 90. kvantil velikosti částic, hodnota D(0,9) uvádí rozmezí nebo hranici velikosti částic, ve které je 90 obj. % všech částic v systému.

V rámci předkládaného vynálezu byl ve výhodném provedení také získán stabilizovaný amorfni empagliflozin s úzkou distribucí sférických částic v rozmezí 1 až 20 μm. Uvedené distribuce bylo dosaženo pomocí nastavení sprejové sušárny. Bylo zjištěno, že vyšší průtok sušícího plynu vede k produkci menších částic, zatímco nižší průtok sušícího plynu vede k tvorbě částic větších. Dalším parametrem, který významně ovlivňuje výslednou velikost částic, je obsah pevného podílu rozpuštěného v roztoku, který se sprejově suší. Vyšší obsah pevného podílu, tzn. vyšší koncentrace roztoku, vede k tvorbě větších částic. Sférické částice o velikosti 1 až 20 μm jsou získány při průtoku sušícího plynu 5 až 7 l/min a obsahu rozpuštěného pevného podílu v roztoku 15 až 40 mg/ml při použití dvoufázové trysky o průměru 0,6 až 0,8 mm, vstupní teploty sušícího plynu 90 až 110°C, výstupní teploty 60 až 65°C a nástřiku sprejovaného roztoku 5 až 7 ml/min., s výhodou jsou získány při průtoku sušícího plynu 6 l/min a obsahu rozpuštěného pevného podílu v roztoku 30 mg/ml při použití dvoufázové trysky o průměru 0,7 mm, vstupní teploty sušícího plynu 100°C, výstupní teploty 62°C a nástřiku sprejovaného roztoku 6 ml/min. Takto úzká distribuce je výhodná z pohledu následného míchání částic s dalšími excipienty. Změna průtoku sušícího plynu na 8 l/min a/nebo změna obsahu rozpuštěného pevného podílu na 6 mg/ml a zachování ostatních parametrů vedla k produkci částic o velikosti menší než 1 μm, které byly dále z technologického hlediska hodnoceny jako horší, především z důvodu zvýšené lepkavosti materiálu a zhoršení tokových vlastností.

Pro vytvoření polymerní matrice lze použít polymer schválený pro farmaceutické využití. Vhodné farmaceuticky přijatelné polymery jsou odborníkům dobře známé. Mezi faktory ovlivňující výběr polymeru patří například chemická čistota účinné látky, její rozpustnost ve zvoleném polymeru, rozpustnost polymeru ve zvoleném rozpouštědle, hygroskopicitá, aj. Výběr vhodného polymeru nebo skupiny polymerů se tedy může v konkrétních případech lišit.

Mezi vhodné farmaceuticky přijatelné polymery patří zejména homopolymery a kopolymery polyalkylenoxidů, zvláště polyethylenglykol a polypropylenglykol, homopolymery a kopolymery N-vinylakrylamů, zvláště N-vinylpyrrolidonu, jako je polyvinylpyrrolidon (PVP), vinyl acetátů, jako je Kollidon, a N-vinylkaprolaktamu, homopolymery a kopolymery akrylové kyseliny a jejich derivátů, homopolymery a kopolymery methakrylové kyseliny a jejich derivátů, zvláště methylmethakrylátu, a dále deriváty celulózy, jako je methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza (HEC), hydroxypropylcelulóza (HPC), hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), karboxymethylcelulóza, deriváty škrobu, aj. Ve výhodném provedení vynálezu je farmaceuticky přijatelný polymer vybrán ze skupiny, kterou tvoří Kollidon VA64, což je chemicky vinylpyrrolidon-vinylacetát kopolymer, a PVP K30, který patří mezi polyvinylpyrrolidiny.

45

Hmotnostní poměr empagliflozinu a farmaceuticky přijatelného polymeru je výhodně 1:1 až 1:10, výhodněji 1:2 až 1:5, nejvýhodněji 1:2.

Částice lze připravit sprejovým sušením, kterým se získá amorfni empagliflozin ve formě tuhého roztoku, případně pevné disperze s farmaceuticky přijatelným polymerem. Součástí vynálezu je proto také způsob přípravy shora popsanych částic, při kterém se empagliflozin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo kokrytal smíchá s farmaceuticky přijatelným polymerem a rozpouštědlem a vzniklý roztok se podrobí sprejovému sušení.

Principem této metody je rychlé vysušení sprejovaného materiálu pomocí horkého plynu,

55

výhodně dusíku nebo vzduchu. Tím, že veškerý materiál je před usušením rozpuštěn ve vhodném rozpouštědle a je ve formě roztoku, je zaručen vznik produktu o uniformní hustotě a tvaru. Sprejové sušení se provádí na sprejové sušárně, která se skládá z atomizéru, rozprašovače plynu, sušící komory, cyklonového separátoru a sběrné nádoby.

5

Jako zdroj empagliflozinu lze použít v podstatě libovolnou formu empagliflozinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli. Krystalická forma empagliflozinu a její příprava je odborníkům v oboru dobře známá.

10 Předmětem vynálezu jsou částice obsahující amorfni empagliflozin připravené metodou sprejového sušení, výhodně s velikostí částic vyjádřenou jako D(0,9) menší nebo rovnou 100 μm . V jednom provedení je empagliflozin ve formě tuhého roztoku ve farmaceuticky přijatelném polymeru, kterým je s výhodou polyvinylpyrrolidon, např. PVP K30. V dalším provedení je amorfni empagliflozin ve formě tuhého roztoku s farmaceuticky přijatelným polymerem, kterým

15

Amorfni empagliflozin připravený sprejovým sušením je vhodný pro léčení cukrovky druhého typu. Pacientům trpícím cukrovkou druhého typu také významně snižuje riziko srdečního onemocnění. Dalším předmětem vynálezu jsou proto shora popsané částice obsahující amorfni empagliflozin pro použití pro léčení nebo prevenci cukrovky druhého typu.

20

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice obsahující shora popsané částice. Obsah empagliflozinu ve farmaceutické kompozici činí 1 až 100 mg, výhodně 5 až 50 mg, ještě výhodněji 10 až 25 mg, nejvýhodněji 10 nebo 25 mg. Obsah empagliflozinu v kompozici je s

25

Součástí kompozice může být také jeden nebo více excipientů, které slouží zejména jako plniva, pojiva, lubrikanty, surfaktanty, rozvolňovadla, barviva, rozpouštědla, protimikrobiální látky nebo chuťová a čichová korigencia. S výhodou obsahuje kompozice alespoň jeden excipient vybraný ze skupiny, kterou tvoří mikrokrytalická celulóza, laktóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná, oxid křemičitý a stearan hořečnatý.

30

Farmaceutická kompozice může být připravena v prakticky jakékoli pevné lékové formě, např. ve formě tablet, kapslí, prášků, pelet nebo granulí. Výhodnou lékovou formou je kapsle, tableta nebo potahovaná tableta. Tu lze s výhodou připravit tak, že se nasprejovaný materiál získaný shora uvedeným způsobem smíchá s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami a podrobí tabletování, po kterém případně následuje potahování.

35

40 Objasnění výkresů

Obr. 1 představuje XRPD charakterizaci a) krystalického empagliflozinu připraveného podle WO2006117359 (dolní křivka), b) materiálu připraveného postupem podle příkladu 1 (horní křivka).

45

Obr. 2 představuje charakterizaci materiálu připraveného postupem podle příkladu 1 pomocí skenovacího elektronického mikroskopu (SEM).

Obr. 3 představuje DSC charakterizaci materiálu připraveného postupem podle příkladu 1.

50

Obr. 4 představuje XRPD charakterizaci a) krystalického empagliflozinu podle WO2006117359 (dolní křivka), b) materiálu připraveného postupem podle příkladu 2 (horní křivka).

Obr. 5 představuje charakterizaci tuhého roztoku připraveného postupem podle příkladu 2 pomocí skenovacího elektronického mikroskopu (SEM).

55

Obr. 6 představuje DSC charakterizaci materiálu připraveného postupem podle příkladu 2.

5 Příklady uskutečnění vynálezu

Následující příklady provedení slouží pouze k ilustraci a vysvětlení vynálezu, a nejsou v žádném případě zamýšleny k omezení rozsahu ochrany, která je vymezena pouze zněním patentových nároků.

10

Příklad 1

10 g empagliflozinu v krystalické formě bylo rozpuštěno v 1000 ml čistého ethanolu. Do vzniklého roztoku bylo přidáno a rozpuštěno 20 g Kollidonu VA64. Výsledný roztok tak obsahoval 30 mg/ml pevného podílu a byl sprejově usušen ve sprejové sušárně Buchi Mini Spray Dryer B-290 opatřené dvoufluidní tryskou o průměru 0,7 mm. Průtok plynu, kterým byl v tomto případě vzduch, byl 6 l/min, vstupní teplota plynu byla 100 °C a výstupní teplota 62 °C. Nástřik roztoku do sprejové sušárny byl 6 ml/min. Výsledkem byl výtěžek nasprejovaného materiálu 80% vůči pevnému podílu v roztoku. Takovýto výtěžek je v případě malého pokusu na sprejové sušárně považován za výborný.

Připravený materiál byl charakterizován metodou rentgenové práškové difrakce (XRPD), viz Obr. 1. Výsledky ukazují, že se jedná o amorfni materiál. Na Obr. 2 je pak charakterizace pomocí skenovacího elektronového mikroskopu, která ukazuje, že výsledný materiál je ve formě sférických částic s průměrnou velikostí okolo 5 µm a distribucí od 1 do 10 µm. Velikost částic byla zjišťována pomocí obrazové analýzy snímků z elektronového mikroskopu. Ke zjištění, zda se jedná o tuhý roztok amorfniho empagliflozinu s polymerem nebo amorfni disperzi empagliflozinu v polymeru, byla použita metoda diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) s rychlostí ohřevu 5 °C/min (amplituda = 0,8 °C, perioda = 60 s). Výsledky na Obr. 3 ukazují, že připravený materiál vykazoval jednu teplotu skelného přechodu ($T_g=122$ °C). Jedná se tedy o empagliflozin ve formě tuhého roztoku.

Příklad 2

35 10 g empagliflozinu v krystalické formě bylo rozpuštěno v 1000 ml čistého ethanolu. Do vzniklého roztoku bylo přidáno a rozpuštěno 20 g PVP K30. Výsledný roztok tak obsahoval 30 mg/ml pevného podílu a byl sprejově usušen ve sprejové sušárně Buchi Mini Spray Dryer B-290 opatřené dvoufluidní tryskou o průměru 0,7 mm. Průtok plynu, kterým byl v tomto případě vzduch, byl 6 l/min, vstupní teplota plynu byla 100 °C a výstupní teplota 62 °C. Nástřik roztoku do sprejové sušárny byl 6 ml/min. Výsledkem byl výtěžek nasprejovaného materiálu 80% vůči pevnému podílu v roztoku. Takovýto výtěžek je v případě malého pokusu na sprejové sušárně považován za výborný.

45 Připravený materiál byl charakterizován metodou rentgenové práškové difrakce (XRPD), viz Obr. 4. Výsledky ukazují, že se jedná o amorfni materiál. Na Obr. 5 je pak charakterizace pomocí skenovacího elektronového mikroskopu, která ukazuje, že výsledný materiál je ve formě sférických částic s průměrnou velikostí okolo 10 µm a distribucí od 5 do 20 µm. Velikost částic byla zjišťována pomocí obrazové analýzy snímků z elektronového mikroskopu. Ke zjištění, zda se jedná o tuhý roztok amorfniho empagliflozinu s polymerem nebo amorfni disperzi empagliflozinu v polymeru, byla použita metoda diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) s rychlostí ohřevu 5 °C/min (amplituda = 0,8 °C, perioda = 60 s). Výsledky na Obr. 6 ukazují, že připravený materiál vykazoval jednu teplotu skelného přechodu ($T_g=122$ °C). Jedná se tedy o empagliflozin ve formě tuhého roztoku.

50

Příklad 3

10 g empagliflozinu v krystalické formě bylo rozpuštěno v 1000 ml čistého ethanolu. Do vzniklého roztoku bylo přidáno a rozpuštěno 20 g Kollidonu VA64. Výsledný roztok tak obsahoval 30 mg/ml pevného podílu a byl sprejově usušen ve sprejové sušárně Buchi Mini Spray Dryer B-290 opatřené dvoufluidní tryskou o průměru 0,7 mm. Průtok plynu, kterým byl v tomto případě dusík, byl 6 l/min, vstupní teplota plynu byla 100°C a výstupní teplota 62°C. Nástřik roztoku do sprejové sušárny byl 6 ml/min. Výsledkem byl výtěžek nasprejovaného materiálu 80% vůči pevnému podílu v roztoku. Takovýto výtěžek je v případě malého pokusu na sprejové sušárně považován za výborný.

Připravený materiál byl charakterizován metodou rentgenové práškové difrakce (XRPD). Výsledky ukazují, že se jedná o amorfni materiál.

15 Příklad 4

10 g empagliflozinu v krystalické formě bylo rozpuštěno v 1000 ml čistého ethanolu. Do vzniklého roztoku bylo přidáno a rozpuštěno 20 g PVP K30. Výsledný roztok tak obsahoval 30 mg/ml pevného podílu a byl sprejově usušen ve sprejové sušárně Buchi Mini Spray Dryer B-290 opatřené dvoufluidní tryskou o průměru 0,7 mm. Průtok plynu, kterým byl v tomto případě dusík, byl 6 l/min, vstupní teplota plynu byla 100°C a výstupní teplota 62°C. Nástřik roztoku do sprejové sušárny byl 6 ml/min. Výsledkem byl výtěžek nasprejovaného materiálu 80% vůči pevnému podílu v roztoku. Takovýto výtěžek je v případě malého pokusu na sprejové sušárně považován za výborný.

25 Připravený materiál byl charakterizován metodou rentgenové práškové difrakce (XRPD). Výsledky ukazují, že se jedná o amorfni materiál.

30 Příklad 5

Částice připravené sprejovým sušením v příkladu 2 byly smíchány s mikrokrystalickou celulózą, laktózą, hydroxypropylcelulózą (HPC), kroskarmelózą sodnou, a steanem hořečnatým. Směs byla homogenizována a tabletována na tablety o síle 10,0 mg nebo 25,0 mg empagliflozinu. Tablety jevíly výborné vlastnosti - tabletovatelnost, pevnost, atd. Složení jednotlivých tablet je uvedeno v Tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1 - síla 10,0 mg

Složka	Funkce	Obsah
Sprejově usušené částice	Polymerní matrice s účinnou látkou	30 mg
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo	67,5 mg
Laktóza	Plnivo	149,6 mg
HPC	Pojivo	5,2 mg
Kroskarmelóza sodná	Rozvolňovadlo	5,2 mg
Stearan hořečnatý	Lubrikant	2,6 mg

40

Tabulka 2 - síla 25,0 mg

Složka	Funkce	Obsah
Sprejově usušené částice	Polymerní matrice s účinnou látkou	75 mg
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo	47,5 mg
Laktóza	Plnivo	69,5 mg
HPC	Pojivo	5,2 mg
Kroskarmelóza sodná	Rozvolňovadlo	5,2 mg
Stearan hořčnatý	Lubrikant	2,6 mg

5

PATENTOVÉ NÁROKY

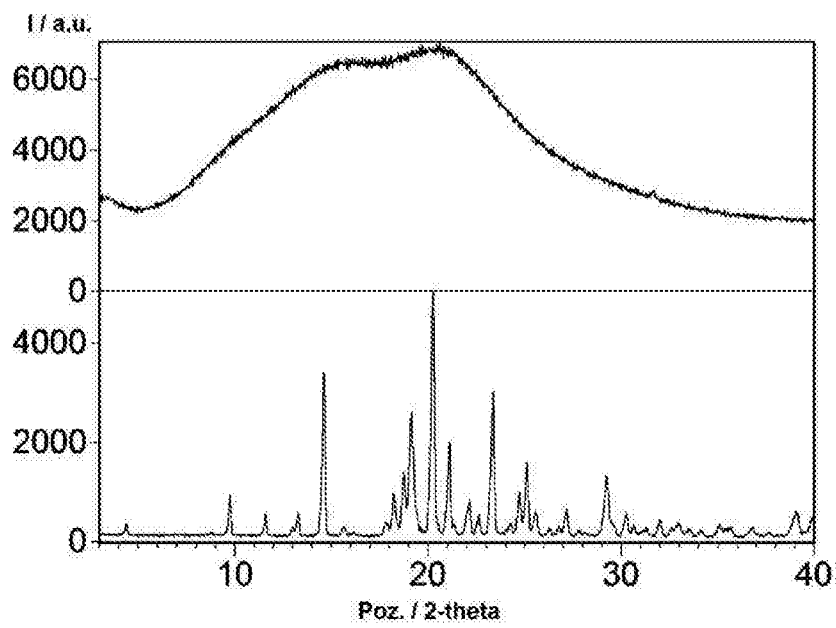
- 10 1. Částice obsahující amorfní empagliflozin a farmaceuticky přijatelný polymer mající velikost vyjádřenou jako D(0,9) menší nebo rovnou 100 μm , připravitelné sprejovým sušením.
2. Částice podle nároku 1 mající velikost vyjádřenou jako D(0,9) menší nebo rovnou 50 μm , výhodně menší nebo rovnou 20 μm .
- 15 3. Částice podle nároku 1 nebo 2, mající distribuci velikostí v rozmezí 1 až 20 μm , přičemž částice jsou sférické.
4. Částice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde amorfní empagliflozin je ve formě tuhého roztoku s farmaceuticky přijatelným polymerem.
- 20 5. Částice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde farmaceuticky přijatelný polymer je vybrán ze skupiny, kterou tvoří homopolymery a kopolymery polyalkylenoxidů, polyvinylpyrolidinů, vinylpyrolidinů, vinylacetátu, N-vinylaktamů, akrylové kyseliny, methakrylové kyseliny, methylmethakrylátu a deriváty celulózy.
- 25 6. Částice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde farmaceuticky přijatelný polymer je vybrán ze skupiny, kterou tvoří polymery a kopolymery polyvinylpyrrolidonu.
- 30 7. Částice podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde hmotnostní poměr empagliflozinu a farmaceuticky přijatelného polymeru je 1:1 až 1:10, s výhodou 1:2.
8. Způsob přípravy částic podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se empagliflozin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo kokrytal smíchá s farmaceuticky přijatelným polymerem a rozpouštědlem a vzniklý roztok se podrobí sprejovému sušení.
- 35 9. Způsob podle nároku 8, kde sprejové sušení se provádí při průtoku sušícího plynu 5 až 7 l/min a obsahu rozpuštěného pevného podílu v roztoku 15 až 40 mg/ml při použití dvoufázové trysky o průměru 0,6 až 0,8 mm, vstupní teploty sušícího plynu 90 až 110°C, výstupní teploty 60 až 65°C a nástřiku sprejovaného roztoku 5 až 7 ml/min.
- 40 10. Způsob podle nároku 8, kde sprejové sušení se provádí při průtoku sušícího plynu 6 l/min a obsahu rozpuštěného pevného podílu v roztoku 30 mg/ml při použití dvoufázové trysky o

průměru 0,7 mm, vstupní teploty sušícího plynu 100°C, výstupní teploty 62°C a nástřiku sprejovaného roztoku 6 ml/min.

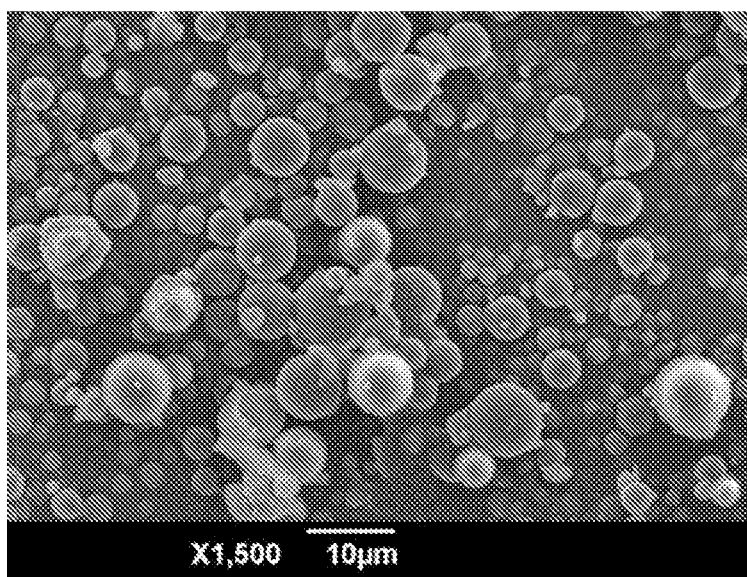
- 5 11. Částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro použití pro léčení nebo prevenci cukrovky druhého typu.
12. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že obsahuje částice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient.
- 10 13. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že obsah empagliflozinu je 1 až 100 mg, s výhodou 10 až 25 mg, výhodněji 10 nebo 25 mg.
- 15 14. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že je ve formě kapsle, tablety nebo potahované tablety.

15. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 12 až 14, **vyznačující se tím**, že excipient je vybrán ze skupiny, kterou tvoří laktóza, mikrokrystalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná, a stearan hořečnatý.

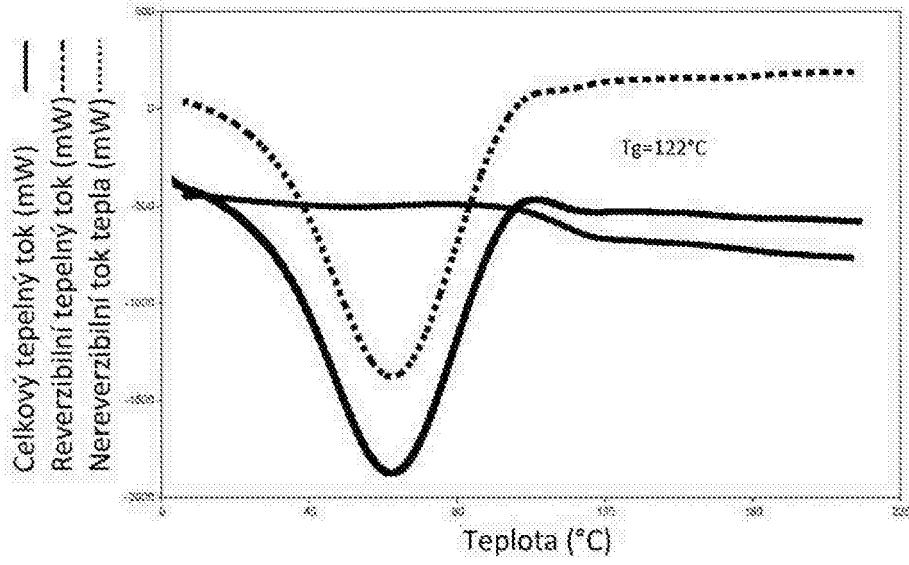
3 výkresy



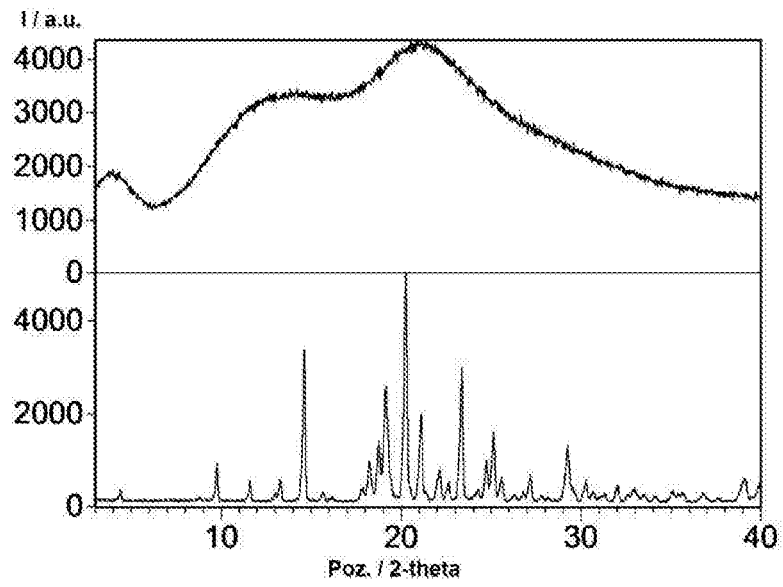
Obr. 1



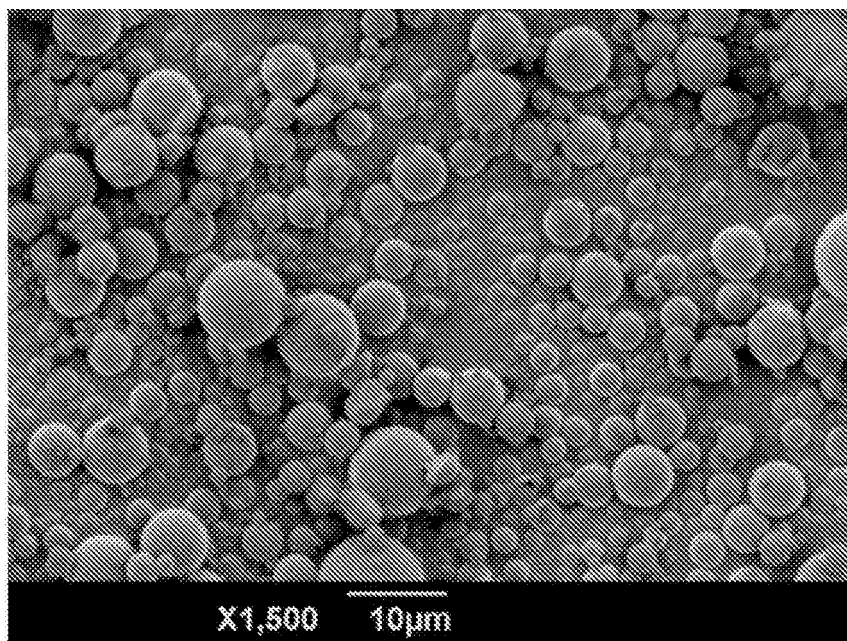
Obr. 2



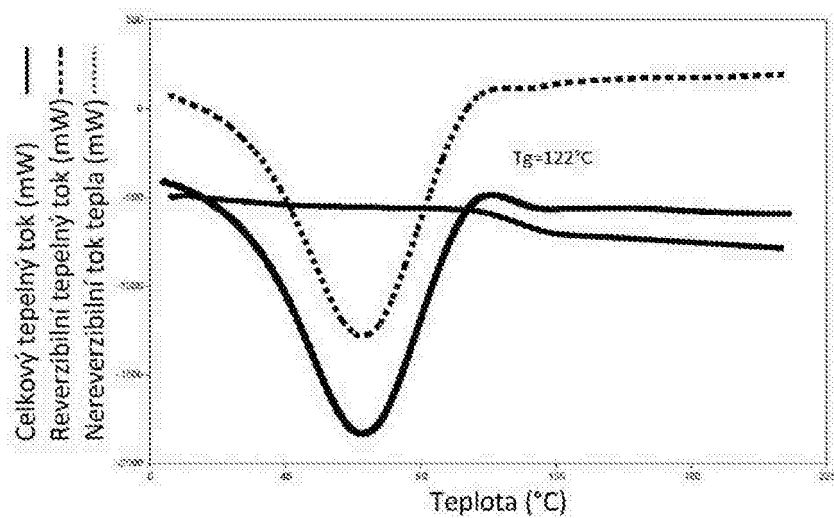
Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6