

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-435

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.06.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **04.01.2017**
(Věstník č. 1/2017)

C07H 7/04 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/16 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

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

(72) Původce:
Iva Obadalová, Praha 6, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Hana Tožičková, Praha 5, CZ
Jakub Heřt, Praha 6, CZ

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

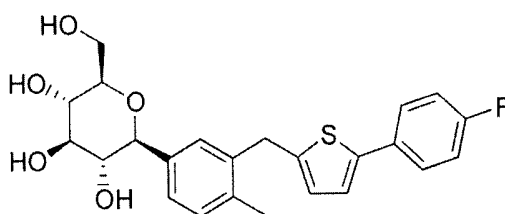
(54) Název přihlášky vynálezu:
Pevné formy amorfního canagliflozinu

(57) Anotace:
Řešení se týká nových pevných forem amorfního canagliflozinu, chemickým názvem (1S)-1,5-anhydro-1-[3-[[5-(4-fluorofenyl)-2-thienyl]-methyl]-4-methylfenyl]-D-flucitolu, jejich způsobů přípravy a použití do lékové formy. Tyto pevné formy amorfního canagliflozinu mohou být s výhodou použity pro zvýšení chemické i polymorfni stability amorfního canagliflozinu.

Pevné formy amorfního canagliflozinu

Oblast techniky

Vynález se týká nových pevných forem amorfního canagliflozinu vzorce I, chemickým názvem (1S)-1,5-anhydro-1-[3-[[5-(4-fluorofenyl)-2-thienyl]-methyl]-4-methylfenyl]-D-glucitolu, jejich způsobů přípravy a použití do lékové formy. Tyto pevné formy amorfního canagliflozinu mohou být s výhodou použity pro zvýšení chemické i polymorfní stability amorfního canagliflozinu.



(I)

Canagliflozin je vysoce selektivní inhibitor společného transportéru pro sodík a glukózu typu 2 (SGLT2), zodpovědného za renální reabsorpci glukózy. Inhibice SGLT-2 pomocí canagliflozinu zvyšuje exkreci glukózy ledvinami, což vede k poklesu glykemie a zlepšení kompenzace diabetu prakticky bez zvýšení rizika hypoglykemie. Jedná se o unikátní mechanismus účinku, který je zcela nezávislý na působení inzulínu. Canagliflozin je v současné době v USA i v Evropě schválen pro léčbu diabetes mellitus 2. typu v monoterapii (při nesnášenlivosti metforminu), popřípadě v kombinaci s jinými antidiabetiky včetně inzulínu. Podávání canagliflozinu kromě zlepšení kompenzace diabetu mírně snižuje hmotnost a krevní tlak. Díky rozdílnému mechanismu působení oproti ostatním perorálním antidiabetikům i inzulínu může být canagliflozin výhodnou volbou v kombinační léčbě diabetu.

Dosavadní stav techniky

Canagliflozin a jeho příprava je popsána v patentové přihlášce WO/05012326. Postupem uvedeným v této přihlášce se získá amorfní canagliflozin. Amorfní forma canagliflozinu se vyznačuje chemickou a polymorfní nestabilitou. Dále jsou známé dvě formy canagliflozinu hemihydrátu, ty jsou popsány v patentových přihláškách WO2008069327 a WO2009035969. Canagliflozin hemihydrát popsáný v přihlášce WO2009035969 odpovídá formě, která se vyskytuje v lékové formě Invokana®. Jsou známé také kokrystaly canagliflozinu, konkrétně

s D- a L-prolinem, fenylalaninem a kyselinou citronovou, tyto jsou popsány v patentových přihláškách WO2012154812 a WO 2013064909.

Podstata vynálezu

Amorfní forma canagliflozinu je lehce získatelná různými způsoby přípravy. Při vyšších teplotách a zvýšené relativní vlhkosti však rekrystalizuje na krystalickou formu hemihydrátu, popsanou v patentové přihlášce WO2009035969. Pro stabilizaci amorfní formy canagliflozinu lze použít tuhé kompozice (tuhé disperze, amorfní tuhé disperze nebo tuhé roztoky) s polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky a močovinou, s výhodou pak zejména s polymery.

Předmětem vynálezu jsou pevné formy amorfního canagliflozinu s alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným excipientem, který může být zvolen ze skupiny polymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovina. Zejména pak hydroxypropylcelulóza (HPC), hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hypromelóza acetát sukcinát (HPMC AS), polyvinylpyrrolidon (PVP), deriváty polymetakrylátu (Eudragit L100, Eudragit S100), kopolymer polyvinylkaprolaktám-polyvinylacetát-polyethylenglykol (PVAc-PVCap-PEG; Soluplus™), kopovidon, D sacharóza.

Tyto farmaceuticky akceptovatelné excipienty tvoří s canagliflozinem tuhé roztoky, které mají teplotu skelného přechodu vyšší než samotný amorfní canagliflozin a významně tak přispívají k jeho stabilitě. Připravené tuhé roztoky jsou pak polymorfně i chemicky stabilnější při zvýšených teplotách i zvýšené relativní vlhkosti.

Podrobný popis vynálezu

Krystalická pevná látka se vyznačuje pravidelným uspořádáním struktury na dlouhou vzdálenost. Naproti tomu amorfní pevné látky toto uspořádání nevykazují. Molekulární uspořádání amorfní pevné látky může být reprezentováno „zmraženou kapalinou“ s reologickými vlastnostmi pevné látky.

Amorfní pevné látky mají tedy oproti krystalickým pevným látkám jiné vnitřní uspořádání a větší povrch, a proto vykazují vyšší rozpustnost. V případě, že je potřeba zvýšit rozpustnost a biodostupnosti farmaceuticky aktivních látek, je výhodné připravit je v amorfní formě.

Vzhledem k tomu, že molekuly v amorfní formě mají určitou pohyblivost, je výhodné, aby teplota skelného přechodu byla alespoň 20 °C, s výhodou 30 °C a nejlépe alespoň 40 °C nad teplotou skutečných podmínek skladování. V případě nízké teploty skelného přechodu amorfní formy je zvýšené riziko přechodu na jinou formu (např. krystalickou) nebo nárůstu

nečistot, degradantů. Teplotu skelného přechodu amorfnní formy lze zvýšit tvorbou tuhé kompozice s jinou, stabilnější látkou. Připravená tuhá kompozice je pak zpravidla polymorfnně i chemicky stabilnější.

Tuhá kompozice, skládající se minimálně ze dvou komponent, farmaceuticky aktivní látky (API) a další minimálně jedné chemické látky (matrice), může mít několik podob. Pro zjednodušení vysvětlení používaných pojmů je uvažováno, že je matrice pro stabilizaci API složena pouze z jedné komponenty. Ve skutečnosti se tato matrice může skládat z jedné, dvou či více komponent (chemických látek). Jako komponenty matrice pro tuhé kompozice lze s výhodou použít farmaceuticky akceptovatelné excipienty, tedy například látky typu polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovinu.

Pojem „tuhá disperze“ představuje tuhovou kompozici farmaceuticky aktivní látky (API), která je dispergována v matrici, přičemž tato matrice vykazuje krystalický charakter. V tuhé disperzi se tudíž vyskytuje API v amorfnní podobě a matrice (např. polymer) v krystalické podobě. Při analýze DSC je tuhá disperze charakterizována teplotou skelného přechodu amorfnní API a teplotou tání krystalické matrice.

Klasická "amorfnní tuhá disperze" představuje pak tuhovou kompozici, kdy farmaceuticky aktivní látka (API) i matrice vykazují na XRPD amorfnní charakter. Na diferenční skenovací kalorimetrii vykazuje tato "amorfnní tuhá disperze" minimálně dva skelné přechody (T_g), jeden pro dispergovanou složku (farmaceuticky aktivní látku) a další pro matrici, přičemž počet skelných přechodů matrice závisí na počtu komponent matrice.

V případě, že jsou obě amorfnní složky (API i matrice) smíchány na molekulární úrovni a výsledná tuhá kompozice vykazuje na diferenční skenovací kalorimetrii pouze jednu teplotu skelného přechodu (T_g), jedná se o speciální tuhovou kompozici označovanou jako "tuhý roztok". V případě tuhého roztoku jsou komponenty, jak již bylo zmíněno, promíseny na molekulární úrovni, dochází tudíž k nejlepší stabilizaci amorfnní API.

Měření diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) umožňuje rozlišit tuhovou disperzi, amorfnní tuhovou disperzi a tuhý roztok. Z hlediska stability je ideální promísění na molekulární úrovni, které umožňuje dokonalejší stabilizaci API. Pro stabilizaci je tedy výhodnější tvorba tuhého roztoku a dáváme mu v použití přednost před disperzí. V případě tuhého roztoku amorfnní pevná látka vykazuje v záznamu pouze jednu hodnotu skelného přechodu (T_g), zatímco v případě amorfnní tuhé disperze vykazuje záznam DSC dva skelné přechody, pro API a excipient zvlášť.

Dosáhne-li teplota krystalického materiálu bodu tání, dojde ke změně skupenství z pevného na kapalné. Opětovným ochlazením této taveniny dochází znovu k uspořádání krystalové struktury. Pokud je však tavenina ochlazená dostatečně rychle, může být krystalizaci zabráněno vznikem podchlazeného roztoku. Podchlazený roztok je schlazen pro dosažení skelného přechodu (T_g), molekuly jsou kineticky zmrazeny a podchlazená kapalina tuhne ve sklo. Molekuly v podchlazené kapalině mají mnohem vyšší mobilitu než ve skelném stavu, jak popsal Remington v publikaci: *The Science and Practice of Pharmacy, Pharmaceutical Press, 21nd edition*.

Jak již bylo zmíněno, vzhledem k tomu, že molekuly ve skelném stavu mají určitou pohyblivost, je výhodné, aby teplota skelného přechodu byla alespoň 20 °C, s výhodou 30 °C a nejlépe alespoň 40 °C nad teplotou skutečných podmínek skladování. Amorfni canagliflozin má teplotu skelného přechodu 41 °C a ve své nestabilizované podobě dochází k jeho krystalizaci během skladování. Z tohoto důvodu je výhodné amorfni formu canagliflozinu stabilizovat zvýšením teploty skelného přechodu (T_g) pro zabránění této krystalizace. Přípravená tuhá kompozice canagliflozinu je pak stabilnější při zvýšených teplotách i zvýšené relativní vlhkosti.

Možností jak stabilizovat amorfni canagliflozin je vytvoření tuhých kompozic s polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky a močovinou, s výhodou pak zejména s polymery. Tyto polymery mohou být ze skupiny ve vodě rozpustných nebo nerozpustných polymerů. Typické ve vodě rozpustné polymery pro stabilizaci canagliflozinu jsou polyvinylpyrrolidon (PVP K30 povidone), kopovidon, polyvinylalkohol, hydroxypropylmethylcelulóza (hypromelóza), hydroxypropylcelulóza, polyethylenglykol, kopolymer polyvinylkaprolaktám-polyvinylacetát-polyethylenglykol (PVAc-PVCap-PEG; Soluplus™) a podobně. Typické ve vodě nerozpustné polymery pro stabilizaci canagliflozinu jsou methylcelulóza, ethylcelulóza, polymetakryláty, hypromelóza ftalát, hypromelóza sukcinát, hypromelóza acetát sukcinát (HPMC AS), celulóza acetát ftalát, karboxymethylethylcelulóza, a podobně. Výhodou těchto polymerů je skutečnost, že jejich rozpustnost je závislá na pH roztoku a jejich použití umožňuje ovlivnit uvolňování farmaceuticky aktivní látky v závislosti na pH zažívacího traktu.

Pro přípravu stabilizovaných amorfni forem canagliflozinu existuje řada postupů.

Jedním z postupů přípravy stabilizovaných amorfni forem canagliflozinu je proces rozpouštění. V běžném procesu rozpouštění je účinná látka rozpuštěna v rozpouštědle nebo v libovolné směsi rozpouštědel. Rozpouštědlem může být voda nebo libovolné organické rozpouštědlo. Jako příklad vhodných organických rozpouštědel lze uvést methanol, ethanol,

ethylacetát, izopropylalkohol, aceton, dichlormethan, tetrahydrofuran, atd. V dalším kroku je do tohoto roztoku nebo suspenze přidána látka stabilizující aktivní farmaceutickou látku. Rozpouštědlo je rychle odstraněno a dochází ke vzniku amorfni pevné hmoty. Rozpouštědlo může být odstraněno pomocí rotační vakuové odparky, fluidní granulace, sprejového sušení, elektrospiningu, vymrazováním rozpouštědla, atd.

Dalšími možnostmi přípravy stabilizovaných amorfniích látek jsou postupy bez použití rozpouštědla. V těchto procesech je aktivní farmaceutická látka (canagliflozin) smíchána se stabilizující látkou (např. polymerem). Tato směs je zahřata a roztavena za vzniku taveniny. Běžné teploty pro vznik taveniny se pohybují v rozmezí 20 °C až 40 °C nad teplotou T_g , kdy je směs roztavena a má vhodnou viskozitu pro její zpracování. Tavenina je následně ochlazená, čímž dochází ke vzniku amorfni pevné látky. Jako některé příklady těchto postupů lze uvést hot melt extruzi, hot melt granulaci, high shear mixer, fluid bed granulaci bez použití rozpouštědla, atd.

Tento vynález je zaměřen na přípravu farmaceutické kompozice obsahující amorfni canagliflozin s polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky a močovinou, s výhodou pak zejména s polymery. Pro přípravu polymerem stabilizovaných amorfniích pevných forem canagliflozinu lze s výhodou použít následující polymery: polyvinylpyrrolidon (PVP), kopovidon (Kollidon VA64), hydroxypropylcelulózy (Klucel), hydroxypropylmethylcelulózy (Methocel), derivatizované hydroxypropylmethylcelulózy (např. HPMC AS), deriváty polymetakrylátu (Eudragit L100, Eudragit S100) a kopolymer polyvinylkaprolaktám-polyvinylacetát-polyethylenglykol (PVAc-PVCap- PEG; Soluplus™). Nejpožívanější polymery v tomto vynálezu jsou polyvinylpyrrolidon (PVP K30) s molekulární hmotností přibližně 50 000 Da (g/mol), Methocel E5 (HPMC) s molekulární hmotností přibližně 22 000 Da (g/mol), Eudragit S100 s molekulární hmotností přibližně 125 000 Da (g/mol), kopovidon (Kollidon VA64), hydroxypropylcelulóza (HPC, Klucel), Soluplus™ a hypromelóza acetát sukcinát (HPMC AS-LF).

Ze skupiny sacharidů a ostatních látek lze s výhodou použít glukózu, sacharózu, galaktózu nebo močovinu.

Pro přípravu amorfniích pevných forem canagliflozinu (API) bylo použito postupu odstranění rozpouštědla pomocí rotační vakuové odparky nebo lyofilizace (vymrazení rozpouštědel). Vzhledem k relativně vysokému dávkování canagliflozinu byly zvoleny preferenčně hmotnostní poměr canagliflozinu k excipientu 1 : 1. Takto připravené produkty jsou uvedeny v tabulce 1 spolu s výsledky DSC a RTG práškových analýz.

Tabulka 1:

Polymer	Hmotn. poměr	Metoda přípravy	DSC	RTG
<i>HPC</i>	1 : 1	lyofilizace	Tg 40,5 °C	amorfní API
<i>HPMC</i>	1 : 1	odpaření	Tg 54,6 °C	amorfní API
<i>HPMC AS</i>	1 : 1	odpaření	Tg 66,8 °C	amorfní API
<i>PVP K30</i>	1 : 1	odpaření	Tg 101,4 °C	amorfní API
<i>Eudragit S100</i>	1 : 1	odpaření	Tg 56,4 °C	amorfní API
<i>Soluplus™</i>	1 : 1	odpaření	Tg 51,1 °C	amorfní API
<i>PEG 6000</i>	1 : 1	lyofilizace	Tm 28,5 °C	amorfní API
<i>Kopovidon VA64</i>	1 : 1	lyofilizace	Tg 79,3 °C	amorfní API

Výsledky RTG práškové analýzy ukázaly, že canagliflozin tvoří stabilní amorfní pevné formy s polymery HPC, HPMC, HPMCAS, PVP K30, Eudragit S100, Soluplus™, PEG 6000 a kopovidonem VA64.

V případě stabilizace pomocí excipientu PEG 6000 se jednalo o tuhou disperzi, kdy se API vyskytuje v kompozici ve formě amorfů a excipient v krystalické formě. DSC záznam vykazuje v tomto případě teplotu tání krystalického excipientu (PEG 6000) a RTG práškový záznam potvrdil nepřítomnost krystalické API. V případech ostatních excipientů se tvořily klasické tuhé roztoky, jejichž stabilita roste se zvyšující se hodnotou Tg (Hancock and Zografi, 1997).

Porovnáním hodnot Tg z měření DSC bylo zjištěno, že nejstabilnější tuhé roztoky tvoří canagliflozin s polymery HPMC AS (Tg = 66,8 °C), kopovidon VA64 (79,3 °C) a jako úplně nejstabilnější se jeví tuhý roztok canagliflozin - PVP K30 s teplotou skelného přechodu Tg = 101,4 °C.

Zátěžovými testy byla sledována a porovnána stabilita amorfního canagliflozinu a připravených tuhých roztoků. Amorfní canagliflozin má teplotu skelného přechodu 41 °C. Pro názornost srovnání byly vybrány tuhé roztoky s rozdílnými teplotami skelných přechodů, 66,8 °C (HPMC AS), 79,3 °C (Kopovidon VA64) a 101,4 °C (PVP K30).

Při skladování nestabilizovaného amorfního canagliflozinu je vzhledem k jeho nestabilitě nutné vyvarovat se vyšších teplot a přítomnosti vlhkosti, jinak dochází k prokrystalování amorfní formy na směs amorfní a krystalické formy nebo plně krystalickou formu. Zároveň dochází k degradaci molekuly amorfního canagliflozinu a nárůstu nečistot (viz. tabulka 2).

Tabulka 2:

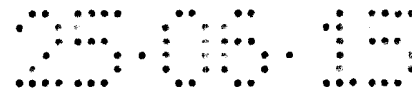
<i>Amorfní canagliflozin, T_g = 41,0 °C, HPLC = 99,99 %</i>		
	RTG	HPLC
<i>25 °C, 0 % RV, 10 dní</i>	amorfní API	99,99 %
<i>25 °C, 100 % RV, 10 dní</i>	krystalická API	95,83 %
<i>50 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	99,99 %
<i>50 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	krystalická API	96,66 %
<i>80 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	krystalická API	94,98 %
<i>80 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	krystalická API	88,76 %

Amorfní canagliflozin stabilizovaný v podobě tuhého roztoku Kopovidonem VA64 vykazuje při téměř všech podmínkách zatížení polymorfní stabilitu. Pouze při 10ti denním zatížení vzorku 100 % vlhkostí dochází ke změně formy z amorfů na krystal. U vzorků, které si zachovaly svůj amorfní charakter, byla zkontrolována také chemická čistota a z výsledků, které jsou shrnuty v tabulce 3, je patrný významný vliv vlhkosti. Chemicky je tuhý roztok canagliflozin - Kopovidon VA64 stabilní za bezvodých podmínek.

Tabulka 3:

<i>Tuhý roztok canagliflozin - Kopovidon VA64, T_g = 79,3 °C, HPLC = 99,87 %</i>		
	RTG	HPLC
<i>25 °C, 0 % RV, 10 dní</i>	amorfní API	99,86 %
<i>25 °C, 100 % RV, 10 dní</i>	krystalická API	-
<i>50 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	99,86 %
<i>50 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	95,81 %
<i>80 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	99,80 %
<i>80 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	80,77 %

Amorfní canagliflozin stabilizovaný v podobě tuhého roztoku Povidonem PVP K30 je ze všech testovaných chemicky i polymorfně nejstabilnější. Dochází pouze k částečnému prokrystalování amorfní API při 10-ti denním zatížení 100 % vlhkostí. Tuhý roztok canagliflozin - Povidon PVP K30 za při většině podmínek chemicky stabilní. U všech vzorků, které si zachovaly amorfní povahu byla zkontrolována chemická čistota a pouze při



extrémním zatížení teplotou 80 °C a vlhkostí 75 % RV došlo k významnějšímu nárůstu nečistot (viz. tabulka 4).

Tabulka 4:

<i>Tuhý roztok canagliflozin - PVP K30, T_g = 101,4 °C, HPLC = 99,74 %</i>		
	RTG	HPLC
<i>25 °C, 0 % RV, 10 dní</i>	amorfní API	99,74 %
<i>25 °C, 100 % RV, 10 dní</i>	směs amorfní a krystalické API	-
<i>50 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	99,71 %
<i>50 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	98,95 %
<i>80 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	99,72 %
<i>80 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	90,46 %

Amorfní canagliflozin lze s výhodou stabilizovat také pomocí sacharidů, oligosacharidů, polysacharidů, tuků, vosků nebo močoviny. Konkrétně byly zkoušeny D-glukóza, D-sacharóza nebo močovina. D-glukóza a močovina se vyskytují převážně ve své krystalické podobě, ve spojení s canagliflozinem se pak v případě D-glukózy a močoviny tudíž nejedná o klasické tuhé roztoky, nýbrž o tuhé disperze, kdy je amorfní API (canagliflozin) dispergována v krystalické matici (D-glukóze nebo močovinně). Tyto tuhé disperze pak na DSC analýze vykazují skelný přechod amorfní API (canagliflozinu) a teplotu tání D-glukózy nebo močoviny. V případě D-sacharózy se jedná o klasický tuhý roztok projevující se na DSC analýze jednou teplotou skelného přechodu. DSC a RTG práškové analýzy směsí canagliflozinu se sacharidy a močovinou jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5:

Excipient	Hmotn. poměr	Metoda přípravy	DSC	RTG
<i>D-Glukóza</i>	1 : 1	odpaření	T _g 44,3 °C; T _m 136,9 °C	amorfní API, krystalická D-glukóza
<i>D-Sacharóza</i>	1 : 1	odpaření	T _g 53,0 °C; T _{rekrys} 100,2 °C; T _m 181,9 °C	amorfní API, amorfní D-sacharóza
<i>Močovina</i>	1 : 1	odpaření	T _g 30,3 °C; T _m 122,8 °C	amorfní API, krystalická močovina



Amorfní canagliflozin stabilizovaný v podobě tuhé disperze D-glukózou vykazuje na DSC analýze skelný přechod canagliflozinu ($T_g = 44,3\text{ °C}$) a teplotu tání D-glukózy ($T_m = 136,9\text{ °C}$) (obr. 9). Na záznamu RTG práškové difrakce je pak kromě amorfního haló API (canagliflozin) viditelná krystalická forma D-glukózy (obr. 23). Tato kompozice canagliflozinu s D-glukózou se podařila připravit i ve formě tuhého roztoku, jeho RTG záznam práškové difrakce je na obrázku 20.

Amorfní canagliflozin stabilizovaný v podobě tuhého roztoku D-sacharózou vykazuje na DSC analýze jeden skelný přechod $T_g = 53,0\text{ °C}$, při teplotě $T_{\text{rekrys}} = 100,2\text{ °C}$ dochází k rekrystalizaci amorfní D-sacharózy na krystalickou formu s teplotou tání $T_m = 181,9\text{ °C}$ (obr. 10). Na záznamu RTG práškové difrakce je viditelné pouze amorfní haló (obr. 21).

Amorfní canagliflozin stabilizovaný v podobě tuhé disperze močovinou vykazuje na DSC analýze skelný přechod canagliflozinu ($T_g = 30,3\text{ °C}$) a teplotu tání močoviny ($T_m = 122,8\text{ °C}$) (obr. 11). Na záznamu RTG práškové difrakce je viditelná pouze krystalická forma močoviny (obr. 22).

Také tuhý roztok canagliflozin - D-sacharóza byl sledován zátěžovými testy. Při zatížení zvýšenou vlhkostí byla pozorována částečná konverze amorfní formy canagliflozinu na krystalickou. V případě bezvodých podmínek (např. použití desikantu nebo balení pod dusíkem) je tento připravený tuhý roztok canagliflozin - D-sacharóza polymorfně stabilní i při zvýšených teplotách. Na chemickou čistotu byly testovány pouze vzorky, které si zachovaly svoji amorfní podobu, přičemž ke zhoršení chemické čistoty došlo pouze u vzorku zatíženém na 80 °C . Výsledky testů jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6:

<i>Tuhý roztok canagliflozin - D-sacharóza, $T_g = 53,0\text{ °C}$, HPLC = 99,66 %</i>		
	RTG	HPLC
<i>25 °C, 0 % RV, 10 dní</i>	amorfní API	99,64 %
<i>25 °C, 100 % RV, 10 dní</i>	směs amorfní a krystalické API	-
<i>50 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	99,65 %
<i>50 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	směs amorfní a krystalické API	-
<i>80 °C, 0 % RV, 3 dny</i>	amorfní API	97,79 %
<i>80 °C, 75 % RV, 3 dny</i>	směs amorfní a krystalické API	-

Zejména vhodné se ukázaly farmaceuticky akceptovatelné excipienty ze skupiny hydroxypropylcelulóza (HPC), hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hypromelóza acetát sukcinát (HPMC AS), polyvinylpyrrolidon (PVP), deriváty polymetakrylátu (Eudragit L100, Eudragit S100), kopolymer polyvinylkaprolaktám-polyvinylacetát-polyethylenglykol (PVAc-PVCap- PEG; Soluplus™), kopovidon, D sacharóza, se kterými se podařilo připravit tuhý roztok, kde jsou složky promíseny na molekulární úrovni, a tudíž dochází k nejlepší stabilizaci amorfní API.

Tuhé roztoky podle vynálezu mohou být použity při přípravě farmaceutických kompozic, zejména pevných lékových forem, např. tablet. Takovéto farmaceutické kompozice mohou obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny plniv (např. laktóza), pojiv (např. mikrokrytalická celulóza), desintegrantů (např. sodná sůl kroskarmelózy), lubrikantů (např. magnezium stearát), surfaktantů, atd. Tyto tablety mohou být potaženy běžnými povlaky např. polyvinylalkohol nebo polyethylenglykol.

Přehled obrázků

- Obr. 1:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - HPC
- Obr. 2:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - HPMC
- Obr. 3:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - HPMC AS
- Obr. 4:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - PVP K30
- Obr. 5:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - Eudragit S100
- Obr. 6:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - Soluplus™
- Obr. 7:** DSC záznam tuhé disperze canagliflozin - PEG6000
- Obr. 8:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - Kopovidon VA64
- Obr. 9:** DSC záznam tuhé disperze canagliflozin - D-glukóza
- Obr. 10:** DSC záznam tuhého roztoku canagliflozin - D-sacharóza
- Obr. 11:** DSC záznam tuhé disperze canagliflozin - močovina
- Obr. 12:** XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - HPC
- Obr. 13:** XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - HPMC
- Obr. 14:** XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - HPMC AS
- Obr. 15:** XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - PVP K30
- Obr. 16:** XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - Eudragit S100
- Obr. 17:** XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - Soluplus™
- Obr. 18:** XRPD záznam tuhé disperze canagliflozin - PEG6000
- Obr. 19:** XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - Kopovidon VA64

Obr. 20: XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - D-glukóza

Obr. 21: XRPD záznam tuhého roztoku canagliflozin - D-sacharóza

Obr. 22: XRPD záznam tuhé disperze canagliflozin - močovina

Obr. 23: XRPD záznam tuhé disperze canagliflozin - D-glukóza

Příklady provedení

Krystalický canagliflozin byl připraven podle postupu zveřejněného v patentové přihlášce WO05012326. Chemická čistota takto připraveného canagliflozinu byla 99,9 % (HPLC).

Příklad 1

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s hydroxypropylcelulózou

Do 50 ml baňky bylo naváženo 500 mg canagliflozinu spolu s 500 mg hydroxypropylcelulózy. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel terc.butanol - voda, vymražen v kapalném dusíku a lyofilizován po dobu 20 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku je 40,5 °C (obr. 1) a jeho RTG práškový záznam na obrázku 12.

Příklad 2

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s hydroxypropylmethylcelulózou

Do 50 ml baňky bylo naváženo 500 mg canagliflozinu spolu s 500 mg hydroxypropylmethylcelulózy. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skleného přechodu takto připraveného tuhého roztoku je 54,6 °C (obr. 2). RTG práškový záznam tuhého roztoku canagliflozin - hydroxypropylmethylcelulóza je na obrázku 13.

Příklad 3

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s hypromelózou acetát sukcinát

Do 250 ml baňky bylo naváženo 2,5 g canagliflozinu spolu s 2,5 g hydroxypropylmethylcelulózy acetát sukcinátu. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 45 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku je 66,8 °C (obr. 3). RTG práškový záznam tuhého roztoku canagliflozin - hydroxypropylmethylcelulóza acetát sukcinát je na obrázku 14.

Příklad 4

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s povidonem PVP K30

Do 500 ml baňky bylo naváženo 5 g canagliflozinu spolu s 5 g povidonu PVP K30. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 50 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku je 101,4 °C (obr.4). RTG práškový záznam tuhého roztoku canagliflozin - povidon PVP K30 je na obrázku 15.

Příklad 5

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s eudragitem S100

Do 50 ml baňky bylo naváženo 500 mg canagliflozinu spolu s 500 mg eudragitu S100. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku je 56,4 °C (obr.5). RTG práškový záznam tuhého roztoku canagliflozin - eudragit S100 je na obrázku 16.

Příklad 6

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu se Soluplus™

Do 50 ml baňky bylo naváženo 500 mg canagliflozinu spolu s 500 mg Soluplus™. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku je 51,1 °C (obr. 6). RTG práškový záznam tuhého roztoku canagliflozin - Soluplus™ je na obrázku 17.

Příklad 7

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s PEG6000

Do 50 ml baňky bylo naváženo 500 mg canagliflozinu spolu s 500 mg PEG6000. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel terc.butanol - voda, vymražen v kapalném dusíku a lyofilizován po dobu 20 hodin. Vzniklá tuhá disperze vykazuje na DSC teplotu tání PEG6000 28,5 °C (obr. 7) a její RTG práškový záznam je na obrázku 18.

Příklad 8

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s kopovidonem VA64

Do 50 ml baňky bylo naváženo 500 mg canagliflozinu spolu s 500 mg kopovidonu VA64. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel terc.butanol - voda, vymražen v kapalném dusíku a lyofilizován po dobu 20 hodin. Vzniklý tuhý roztok vykazuje na DSC teplotu skelného přechodu 79,3 °C (obr. 8) a její RTG práškový záznam je na obrázku 19.

Příklad 9

Příprava amorfni pevné formy canagliflozinu s D-sacharózou

Do 250 ml baňky bylo naváženo 2,5 g canagliflozinu spolu s 2,5 g D-sacharózy. Směs byla rozpuštěna ve směsi dichlormethanu a methanolu za zvýšené teploty a míchání. Zcela čirý roztok byl míchán ještě 45 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku je 53,0 °C, při teplotě 100,2 °C začíná amorfni sacharóza rekrystalovat na svoji krystalickou formu s teplotou tání 181,9 °C (obr. 10). RTG práškový záznam tuhého roztoku canagliflozin - D-sacharóza je na obrázku 21.

Příklad 10

Farmaceutická kompozice produktu – jádra

<u>Substance</u>	<u>Množství – jádro /mg/</u>
Tuhý roztok canagliflozin - povidon PVP K30	200,0
Laktóza monohydrát	20,0
Mikrokrytalická celulóza	20,0
Hydroxypropylcelulóza	3,0
Kroskarmelóza sodná	10,0
Stearan hořečnatý	2,0

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: tuhý roztok canagliflozinu - povidon PVP K30, laktóza monohydrát, mikrokrytalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná a voda. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearan hořečnatý a SiO₂ a směs byla homogenizována další 3 min při 20 otáčkách za minutu. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovače a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 255 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, oxid titaničitý, oxid železa).

Seznam analytických metod

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 až 40° 2 θ , velikost kroku: 0,02°/300 s. Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl nanesen na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 1/4°. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbin, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μ L) byla mezi 4 až 5 mg a rychlost ohřevu 5 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0 °C a poté z ohřevu do 220 °C rychlostí ohřevu 5 °C/min (amplituda = 0,8 °C a perioda = 60 s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

Chemická čistota byla měřena kapalinovou chromatografií (HPLC):*Přístroj:* Waters Acquity UPLC, PDA detekce*Příprava vzorku:* 10,0 mg zkoušeného vzorku rozpustíte ve 20,0 ml 80% methanolu*Kolona:* - rozměr: $l = 0,10$ m, $\varnothing = 2,1$ mm- *stacionární fáze:* Pinnacle Biphenyl (Restek), 1,9 μ m částice- *teplota kolony:* 60 °C.*Mobilní fáze:* A: 10 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ pH 2,50

B: metanol

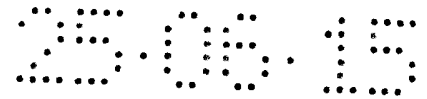
Gradientová eluce:

Čas (min)	Průtok (ml / min)	% A	% B
0,0	0,40	85	15
5,0	0,40	50	50
10,0	0,40	45	55
17,0	0,40	10	90
22,0	0,40	10	90
23,0	0,40	85	15
25,0	0,40	85	15

Detekce: spektrofotometr 220 nm*Nástřik:* 1,0 μ l*Teplota vzorku:* 20 °C*Koncentrace vzorku:* 0,5 mg / ml

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tuhý roztok amorfního canagliflozinu vyznačující se tím, že obsahuje alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient.
2. Tuhý roztok podle nároku 1, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelný excipient je zvolen ze skupiny zahrnující polymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovinu.
3. Tuhý roztok podle nároku 2, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu vyšší než 40 °C ($T_g > 40$ °C).
4. Tuhý roztok podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelný excipient je zvolen z řady zahrnující hydroxypropylcelulózu-HPC, hydroxypropylmethylcelulózu-HPMC, hypromelózu acetát sukcinátu-HPMC AS, polyvinylpyrrolidon-PVP K30, deriváty polymetakrylátu-Eudragit L100, Eudragit S100, kopolymer polyvinylkaprolaktám-polyvinylacetát-polyethylenglykol-PVAc-PVCap-PEG; Soluplus™, kopovidon, D-sacharózu.
5. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je polymer HPMC AS.
6. Tuhý roztok podle nároku 5, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $66,8 (\pm 3)$ °C ($T_g = 66,8 \pm 3$ °C).
7. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je polymer kopovidon.
8. Tuhý roztok podle nároku 7, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $79,3 (\pm 3)$ °C ($T_g = 79,3 \pm 3$ °C).
9. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je polymer PVP K30.
10. Tuhý roztok podle nároku 9, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $101,4 (\pm 3)$ °C ($T_g = 101,4 \pm 3$ °C).
11. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je polymer hydroxypropylcelulóza HPC.
12. Tuhý roztok podle nároku 11, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $40,5 (\pm 3)$ °C ($T_g = 40,5 \pm 3$ °C).
13. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je polymer hydroxypropylcelulóza HPMC.

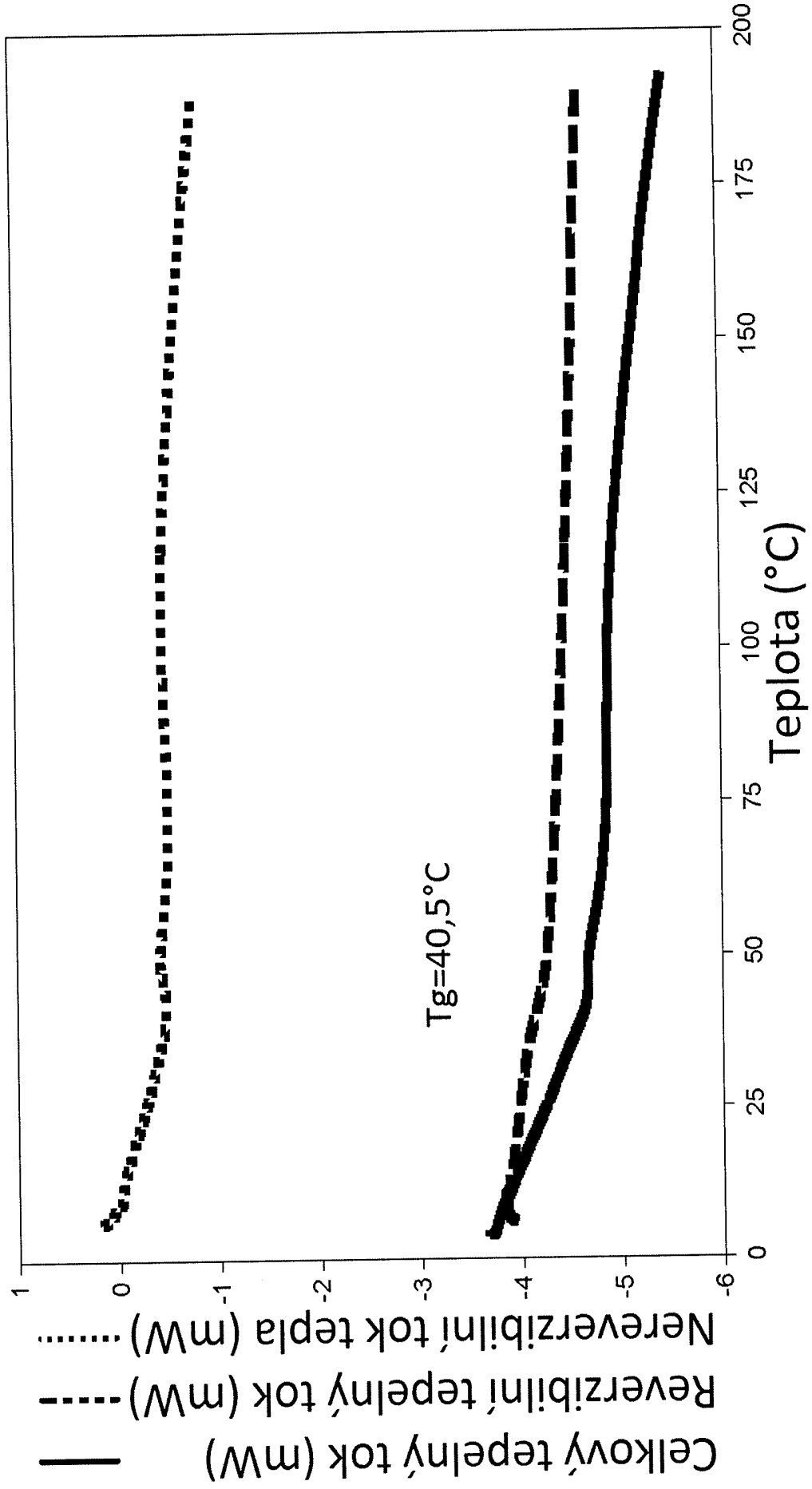


14. Tuhý roztok podle nároku 13, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $54,6 (\pm 3) ^\circ\text{C}$ ($T_g = 54,6 \pm 3 ^\circ\text{C}$).
15. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je polymer Eudragit S100.
16. Tuhý roztok podle nároku 15, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $56,4 (\pm 3) ^\circ\text{C}$ ($T_g = 56,4 \pm 3 ^\circ\text{C}$).
17. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je polymer PVAc-PVCap- PEG - Soluplus™.
18. Tuhý roztok podle nároku 17, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $51,1 (\pm 3) ^\circ\text{C}$ ($T_g = 51,1 \pm 3 ^\circ\text{C}$).
19. Tuhý roztok podle nároku 4, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelným excipientem je oligosacharid D-sacharóza.
20. Tuhý roztok podle nároku 19, vyznačující se tím, že vykazuje teplotu skelného přechodu $53,0 (\pm 3) ^\circ\text{C}$ ($T_g = 53,0 \pm 3 ^\circ\text{C}$).
21. Tuhý roztok podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že obsahuje aktivní farmaceutickou složku-API a farmaceuticky akceptovatelný excipient v hmotnostním poměru 1 : 0,5 až 1 : 5, s výhodou 1 : 1 až 1 : 2 (API : farmaceuticky akceptovatelný excipient).
22. Způsob přípravy tuhého roztoku charakterizovaného v nárocích 1-21, vyznačující se tím, že zahrnuje rozpuštění canagliflozinu a farmaceuticky akceptovatelného excipientu v rozpouštědle vybraném z řady methanol, ethanol, izopropylalkohol, ethylacetát, aceton, dichlormethan, tetrahydrofuran, voda, nebo jejich směsi, a následné odstranění rozpouštědla za vzniku tuhého roztoku.
23. Způsob přípravy podle nároku 22, vyznačující se tím, že s výhodou je rozpouštědlem methanol, dichlormethan nebo jejich směs.
24. Způsob přípravy tuhého roztoku charakterizovaného v nárocích 1-21, vyznačující se tím, že zahrnuje smíchání canagliflozinu s farmaceuticky akceptovatelným excipientem, následné zahřátí této směsi za vzniku taveniny a ochlazení taveniny za vzniku tuhého roztoku.
25. Použití tuhého roztoku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků k přípravě farmaceuticky akceptovatelné kompozice.

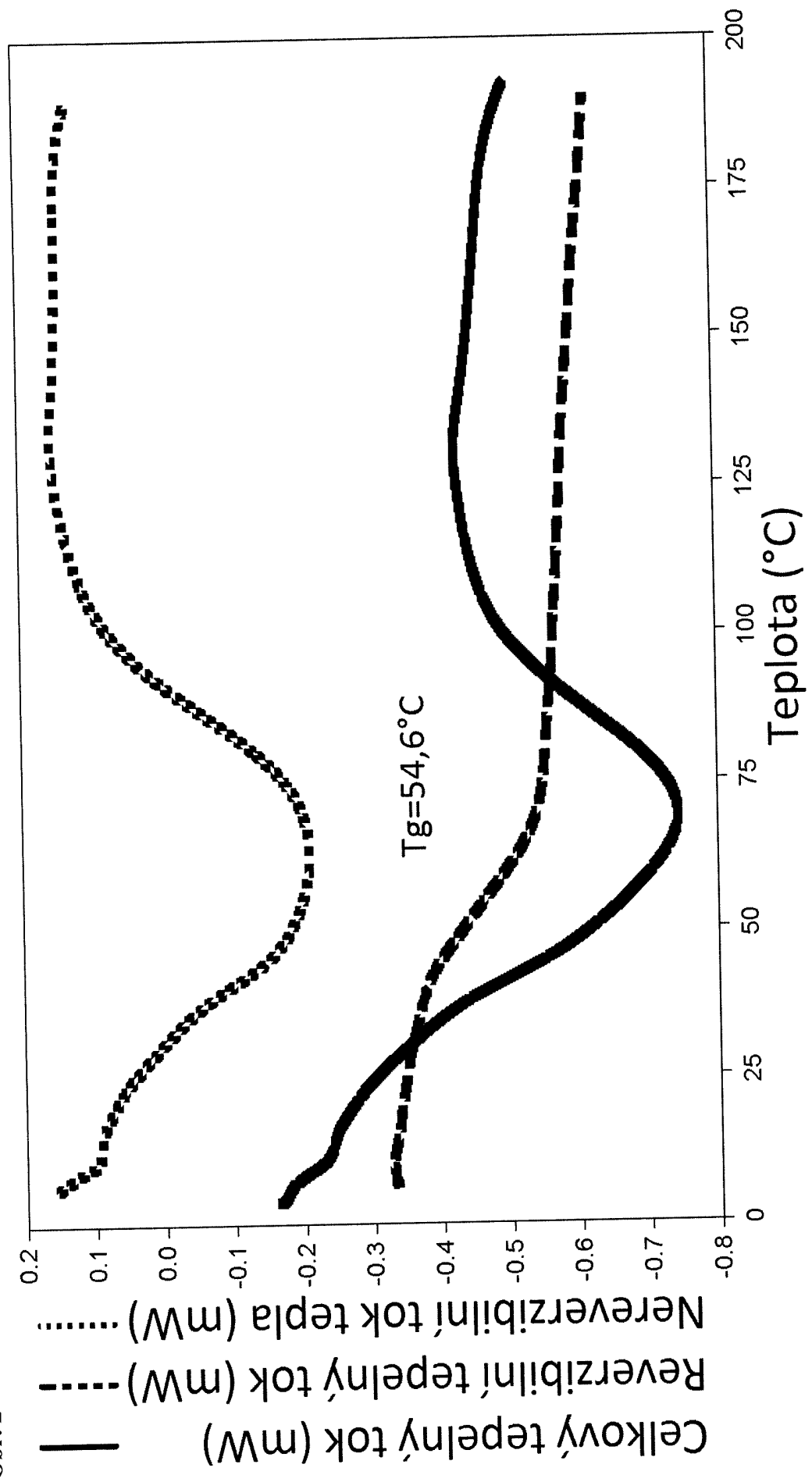
Obrázky

Obr. 1

1/23



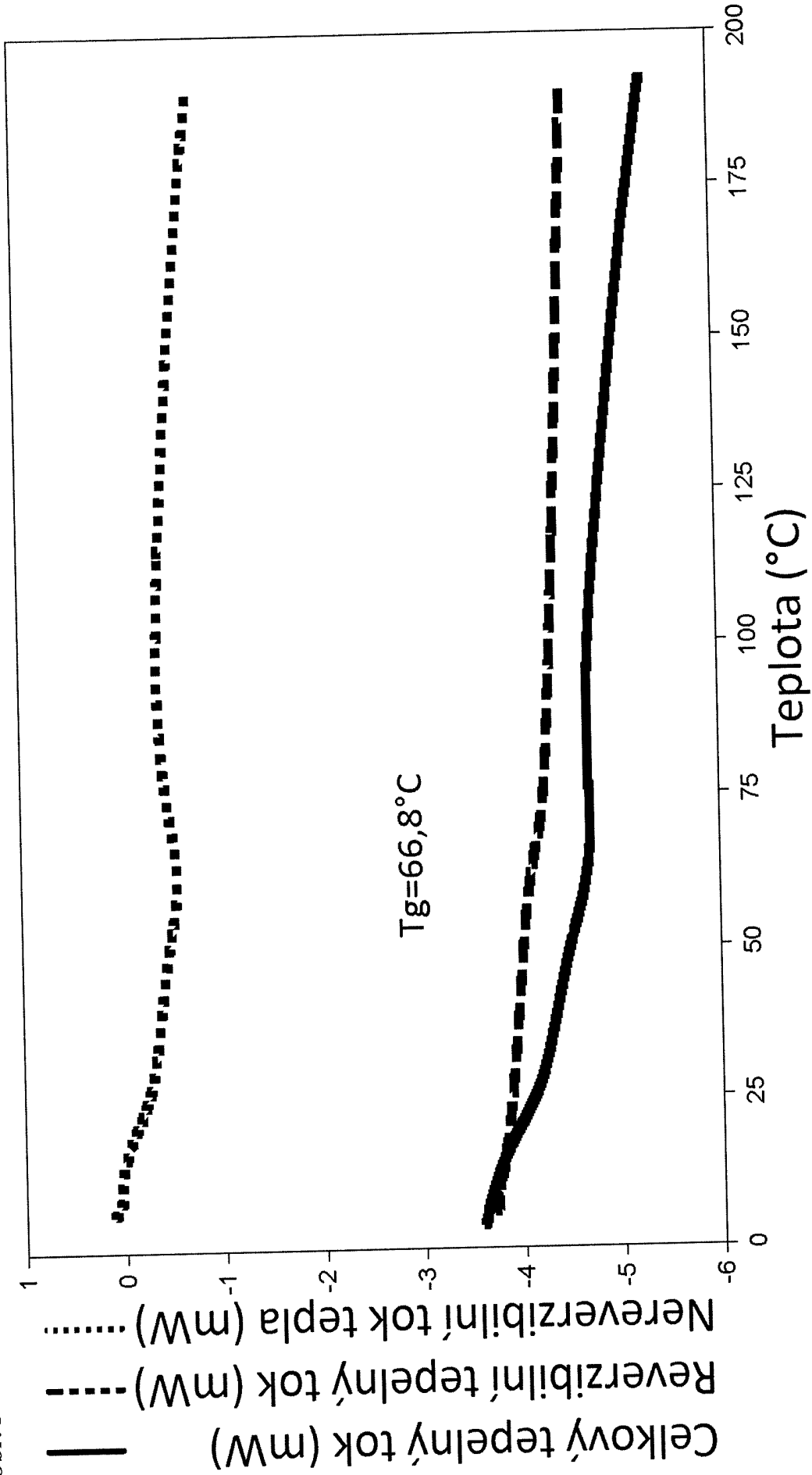
2/23



Obr. 2

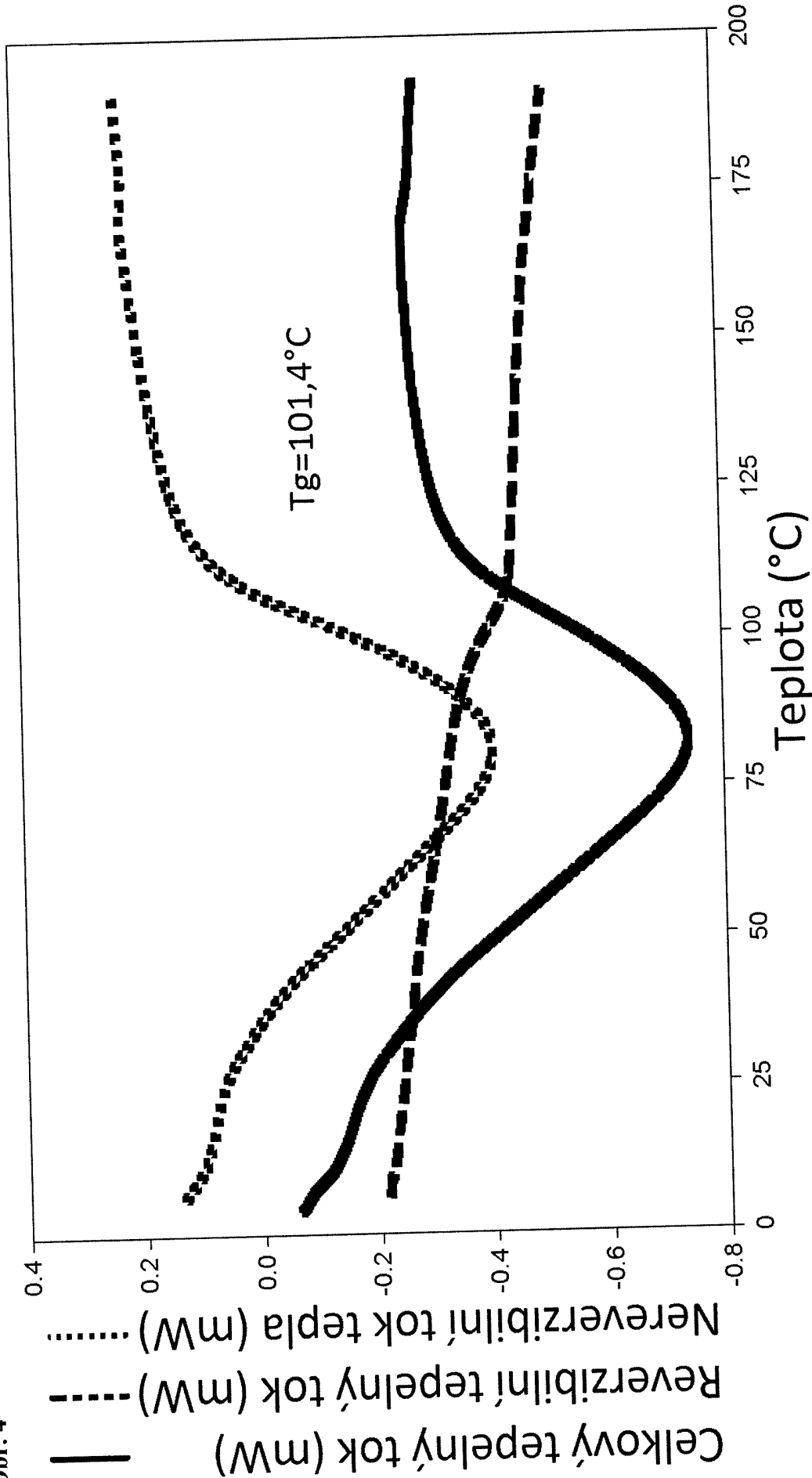
3/23

Obr. 3



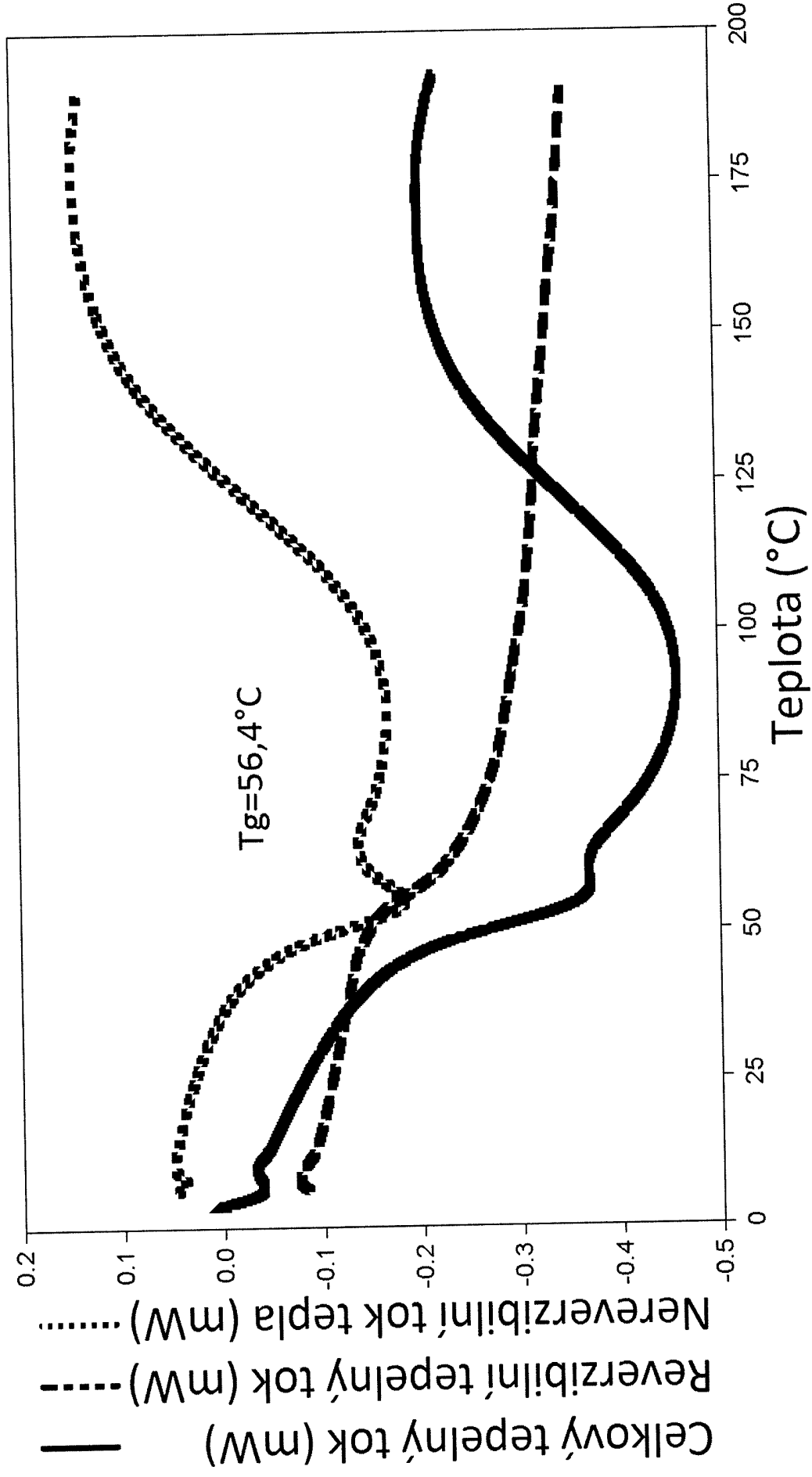
4/23

Obr. 4



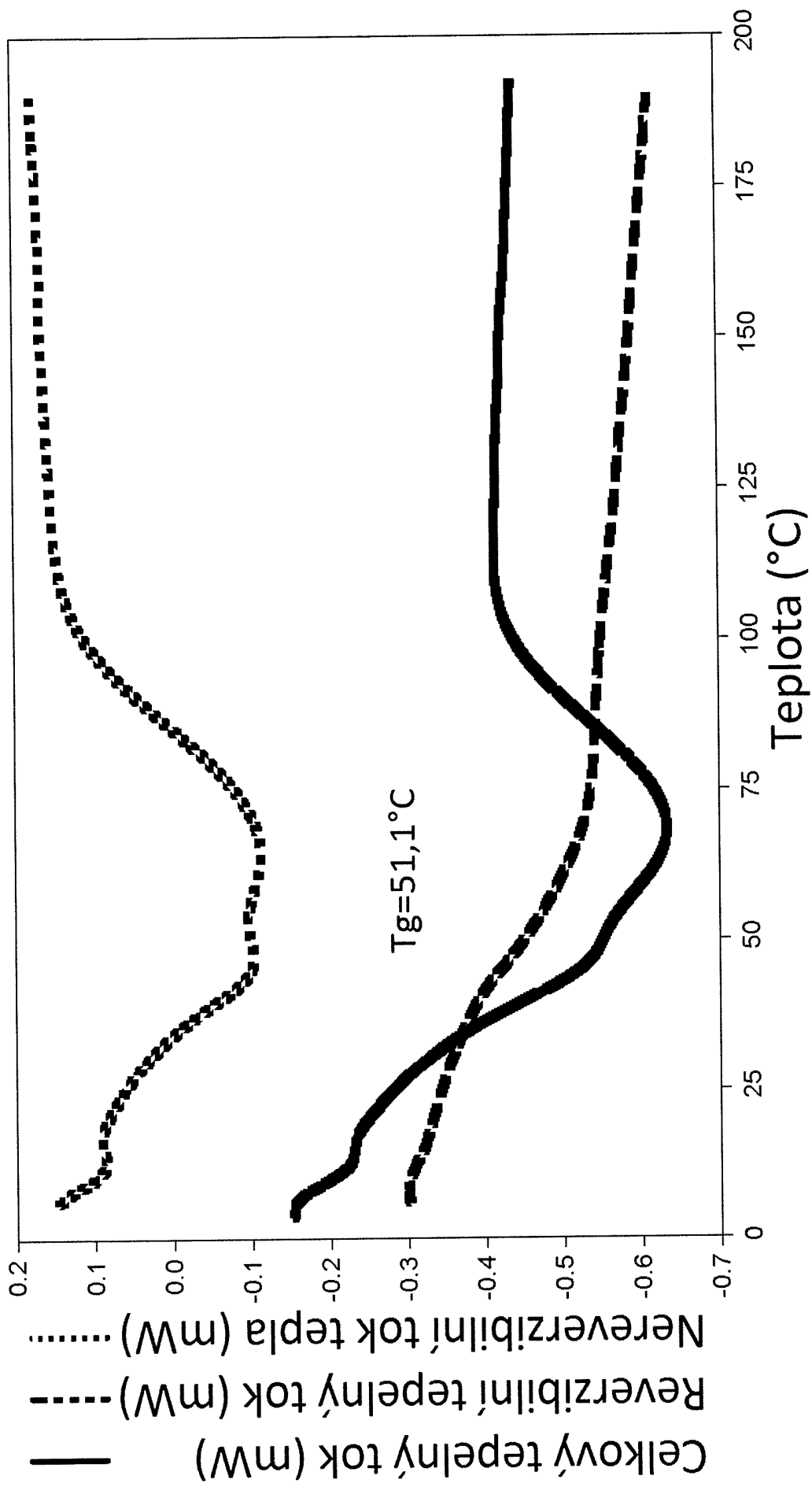
5/23

Obr. 5



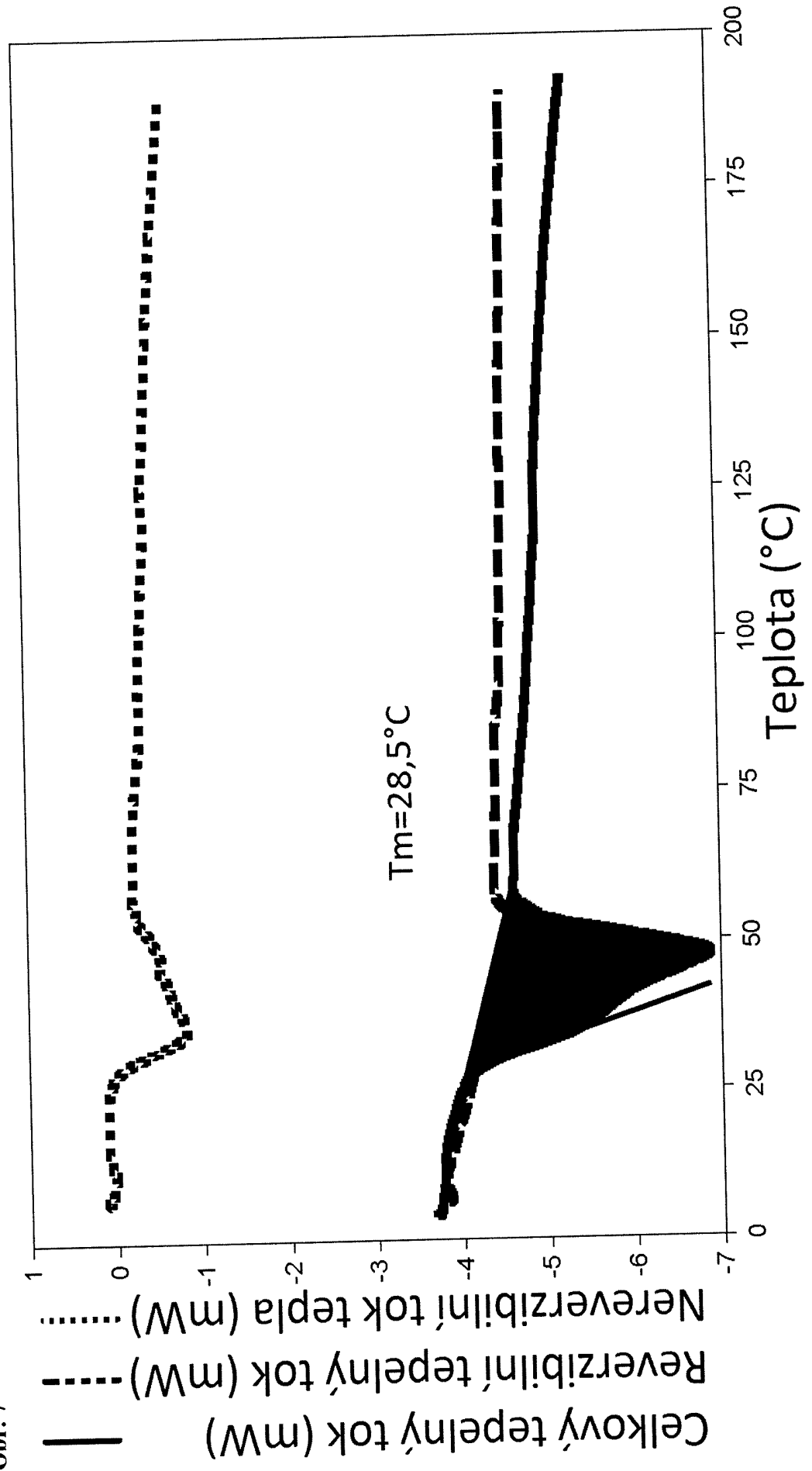
6/23

Obr. 6



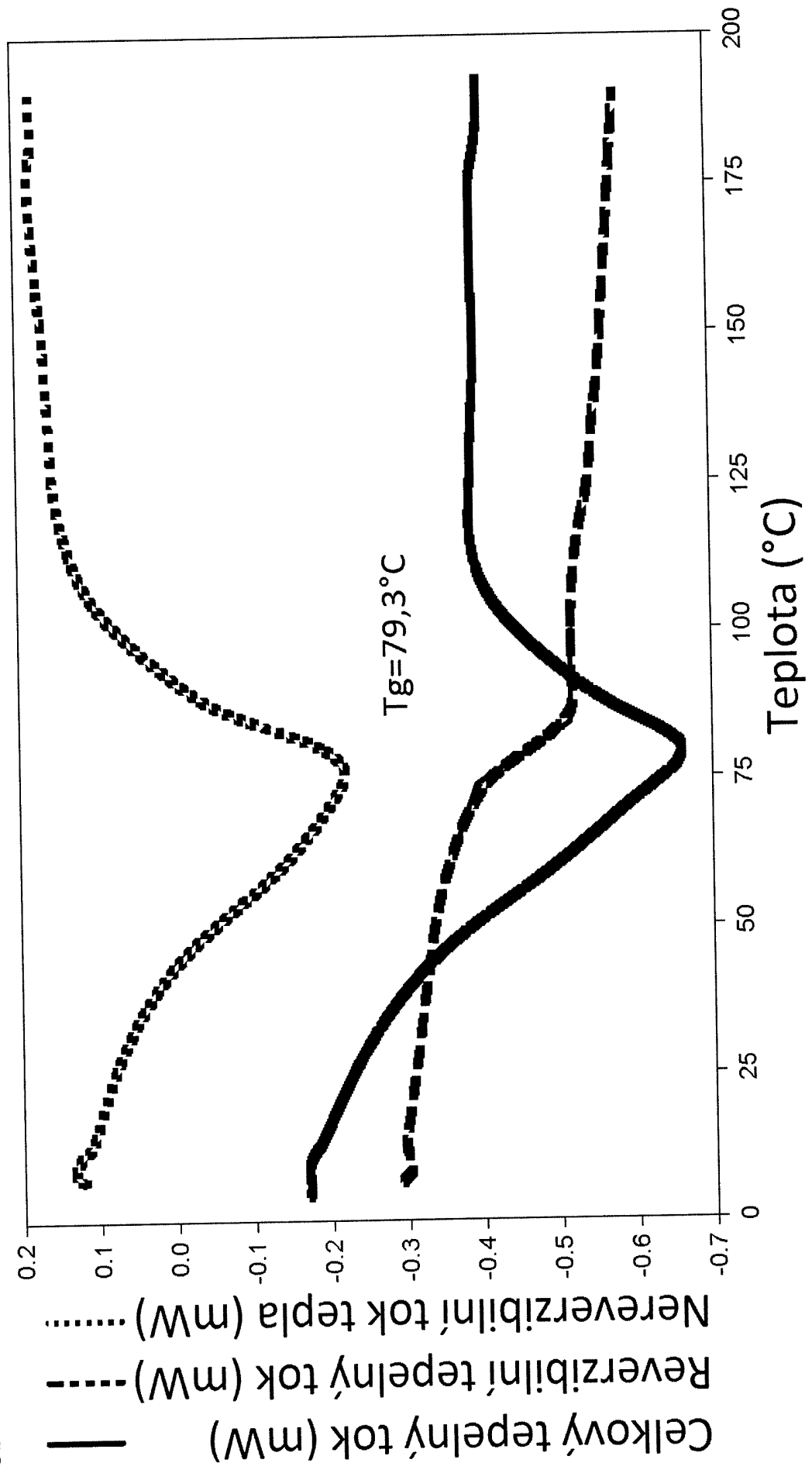
7/23

Obr. 7

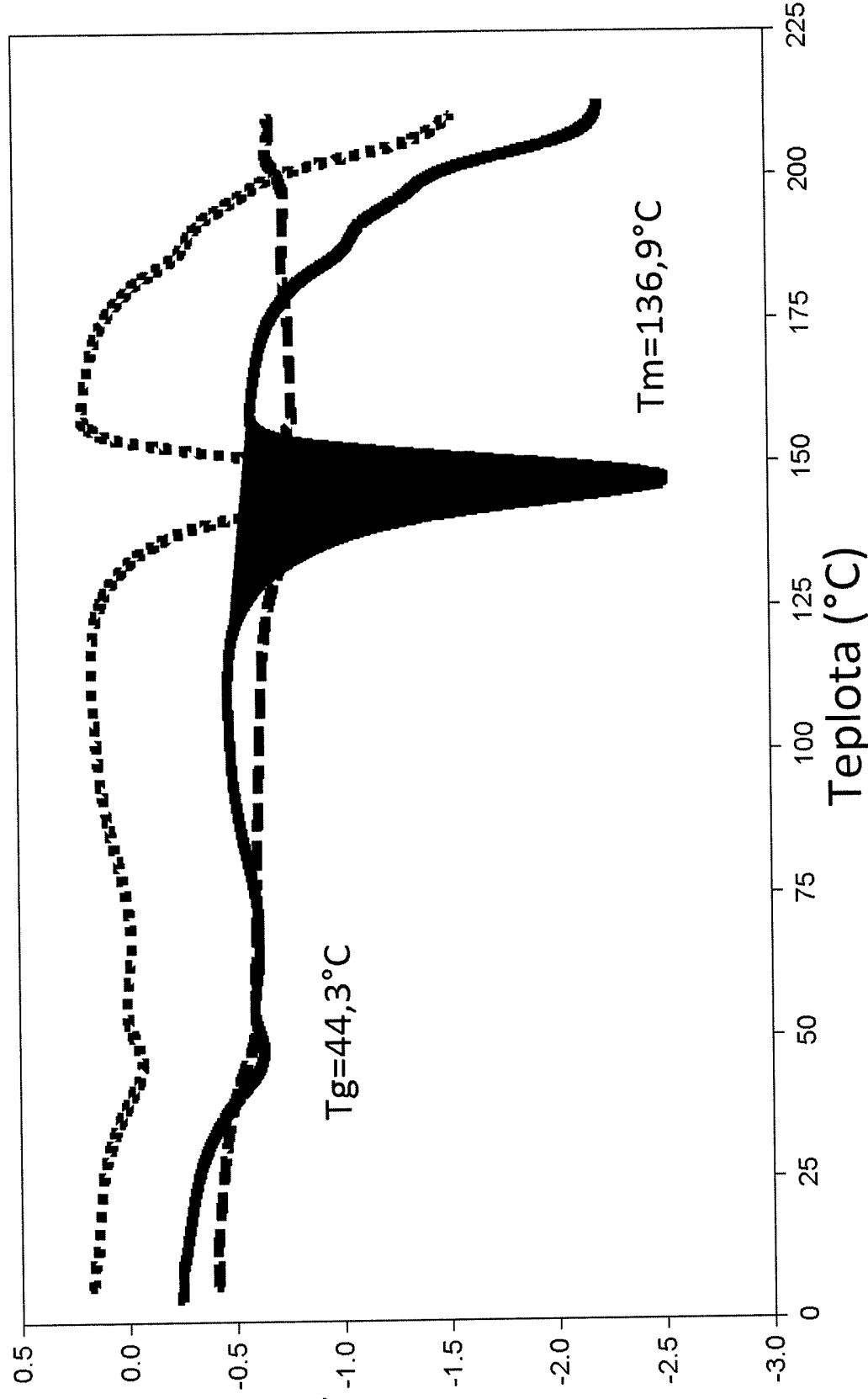


8/23

Obr. 8



9/23

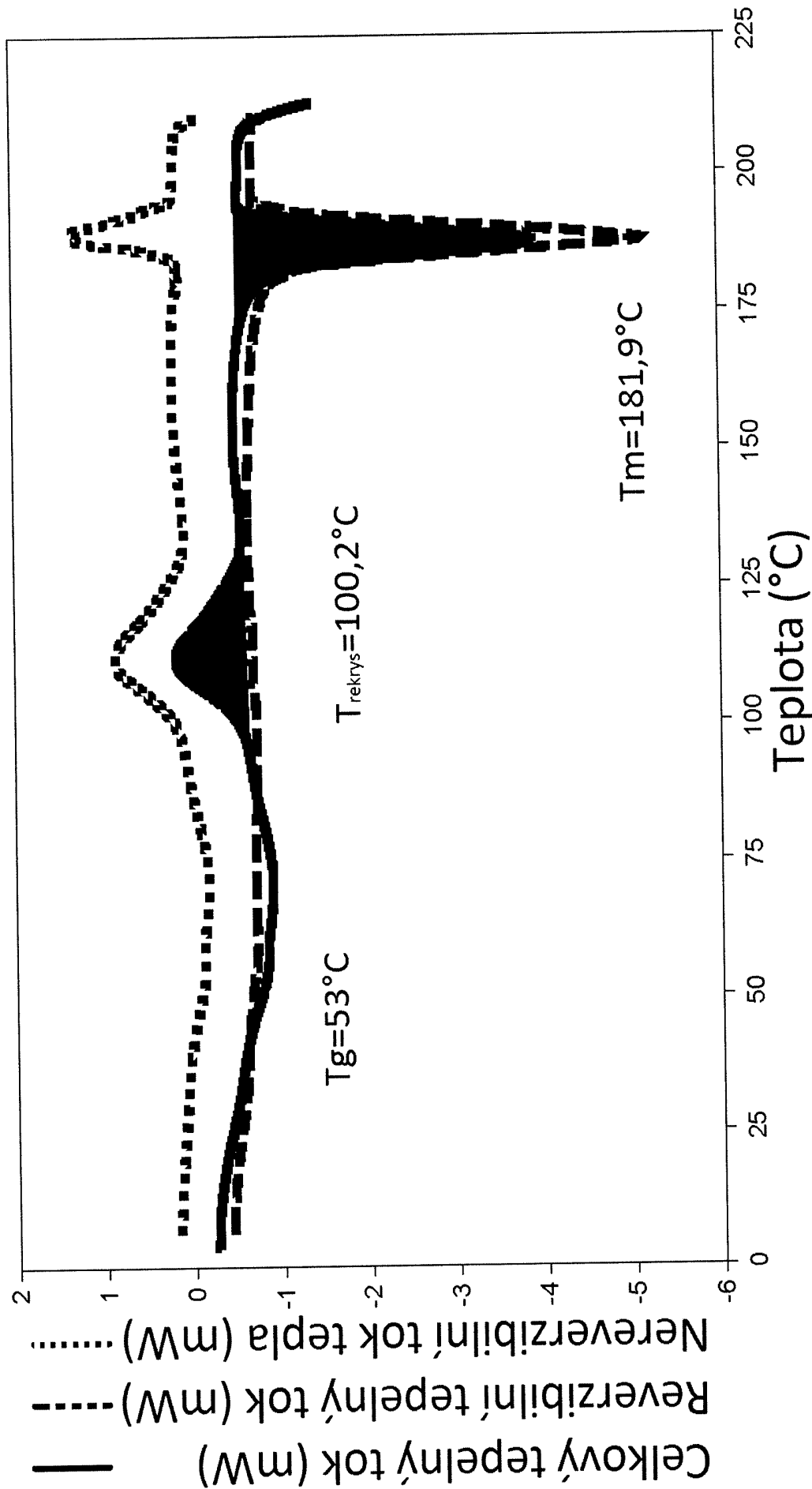


Obr. 9

PV 2015 - 435
20.08.15

Obr. 10

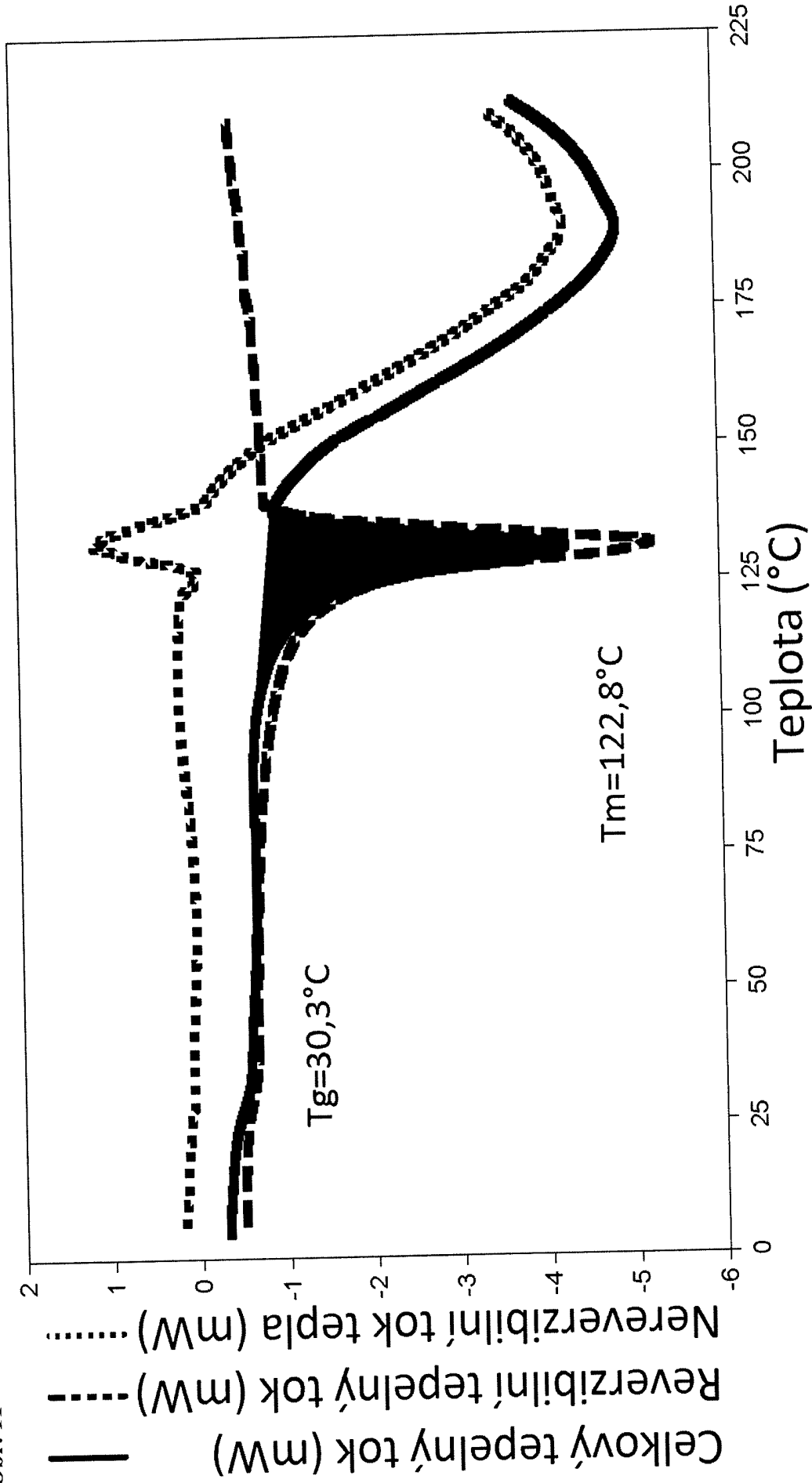
10/23



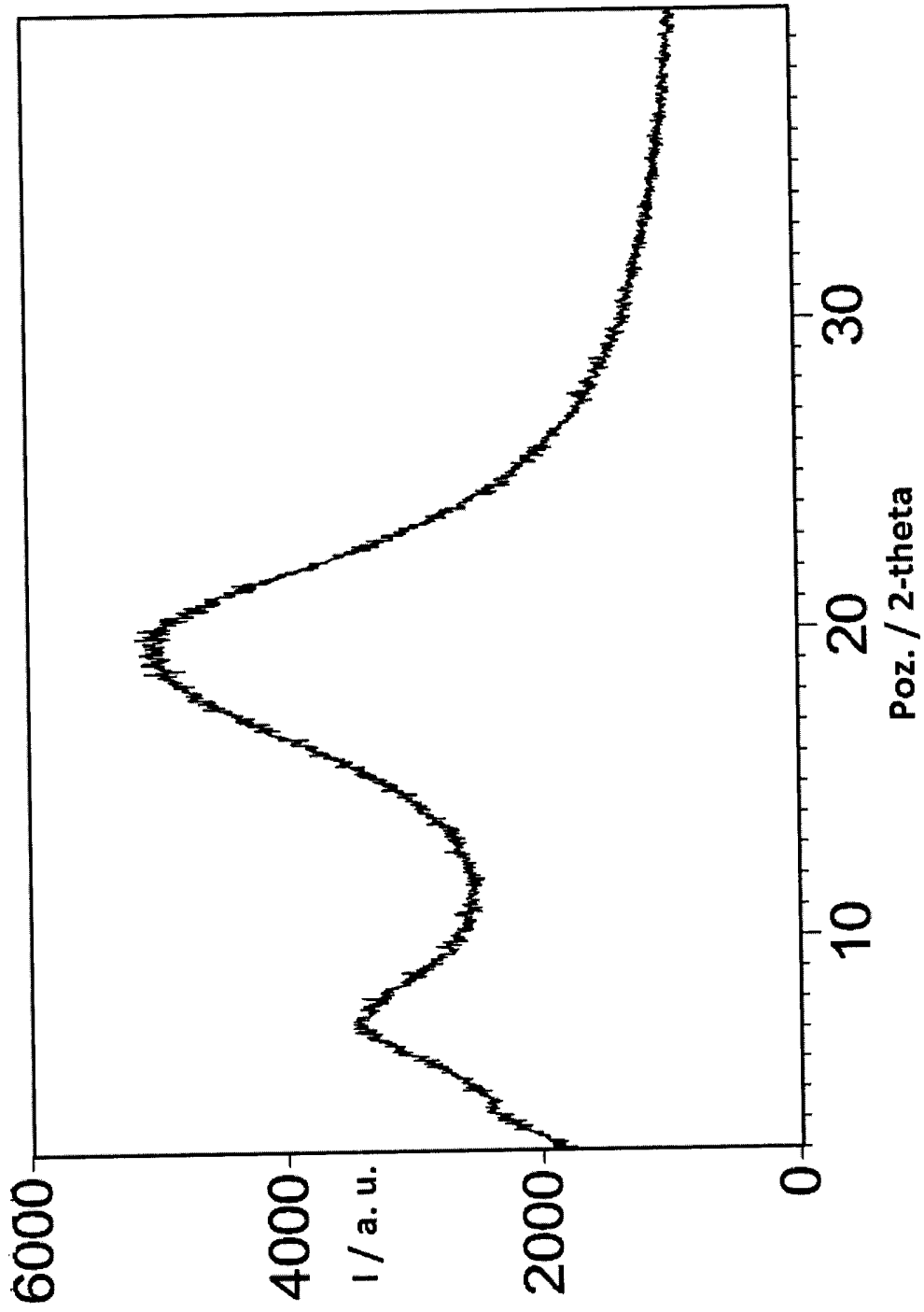
2015
PV 2015-425

Obr. 11

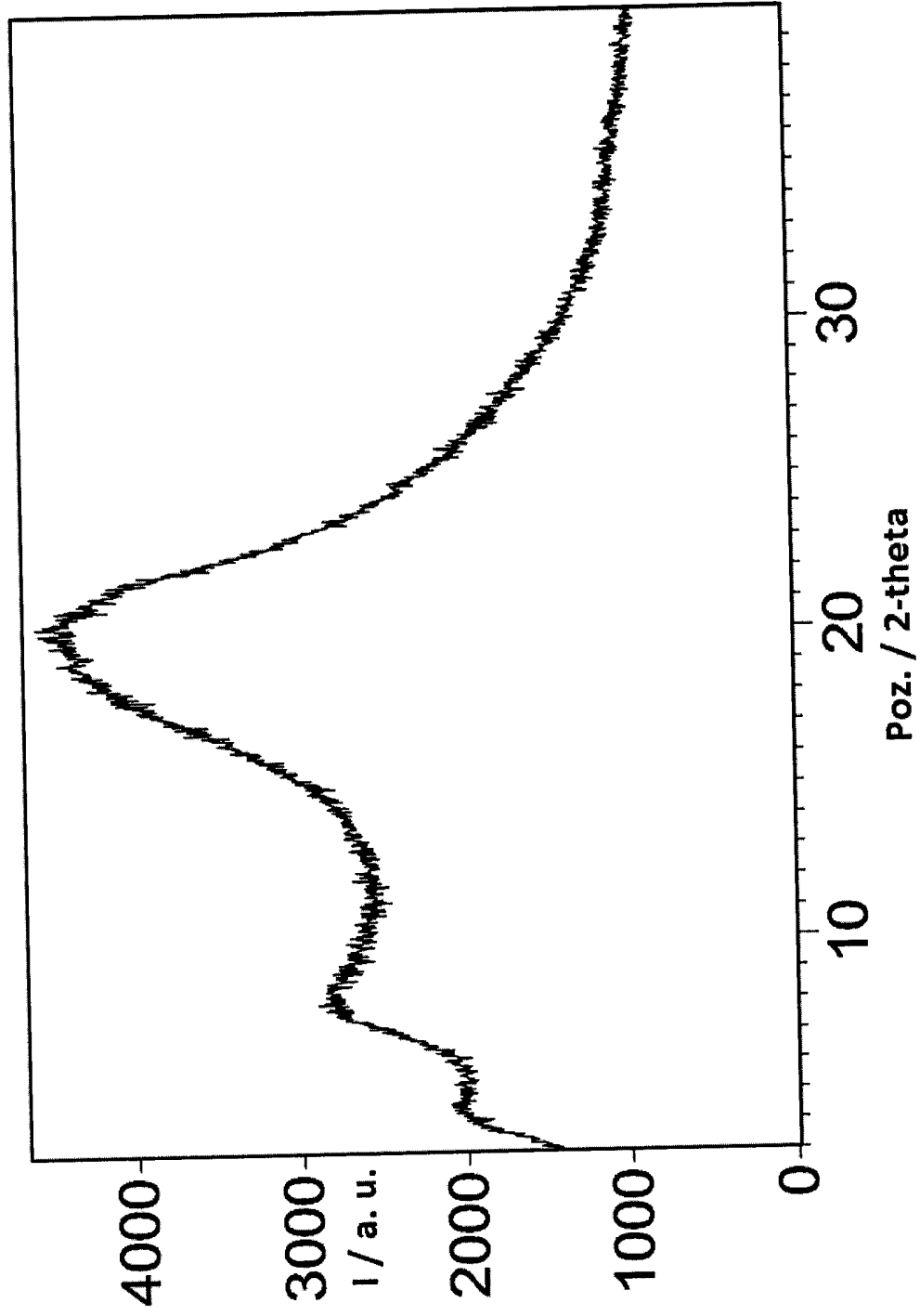
11/23



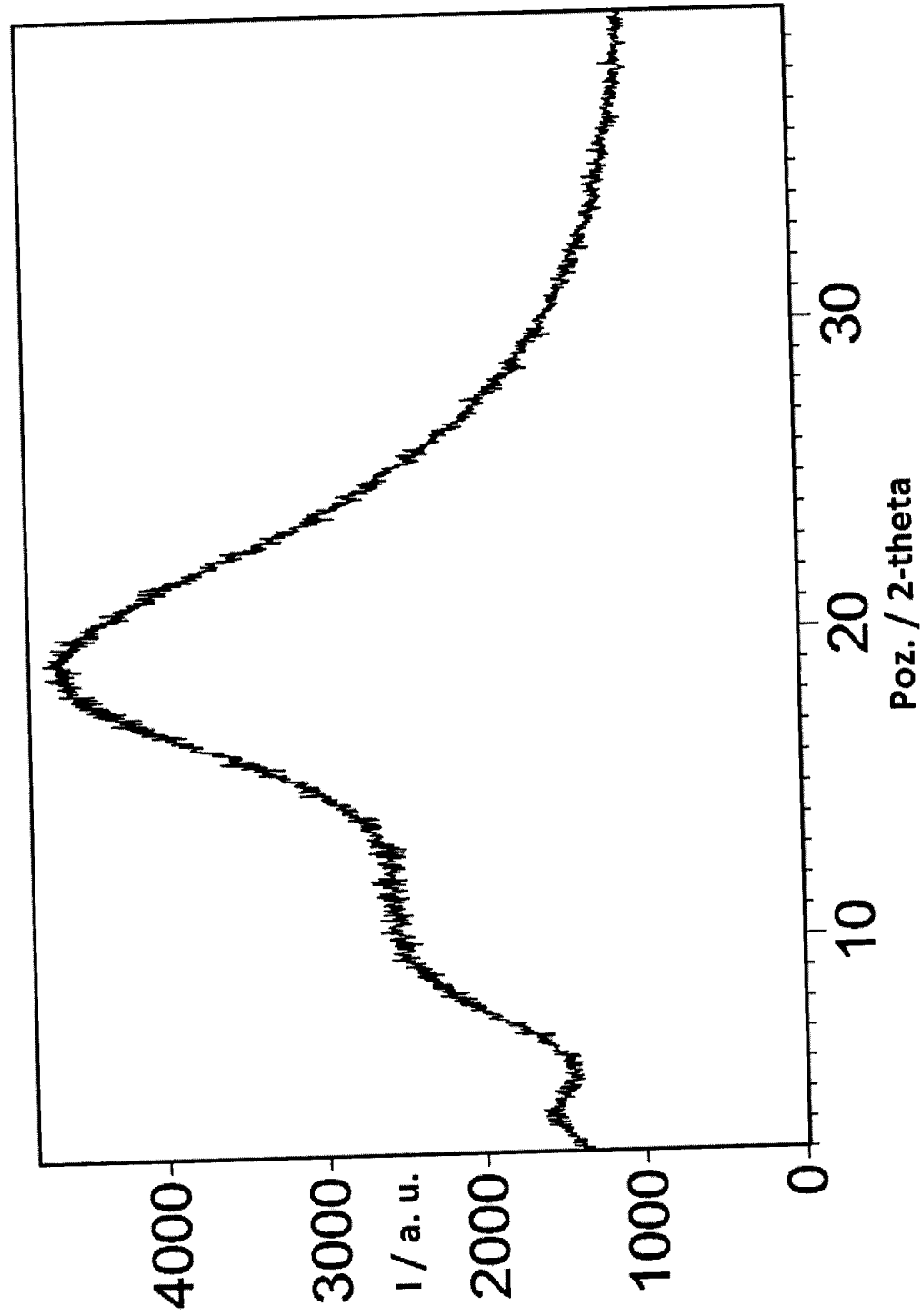
2015-435
2015



PV 2015-425
25.08.15



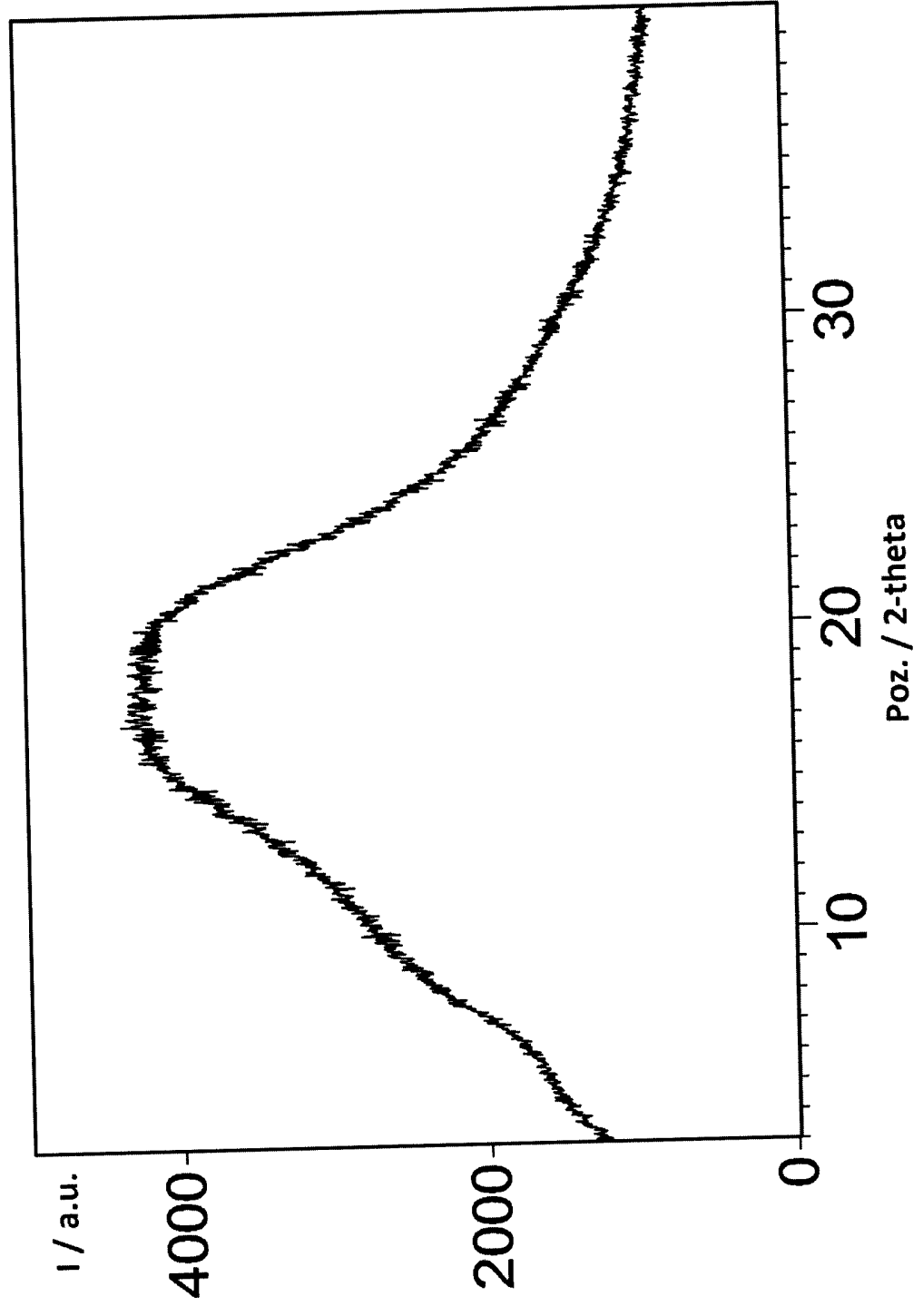
PV 2015-435
2015



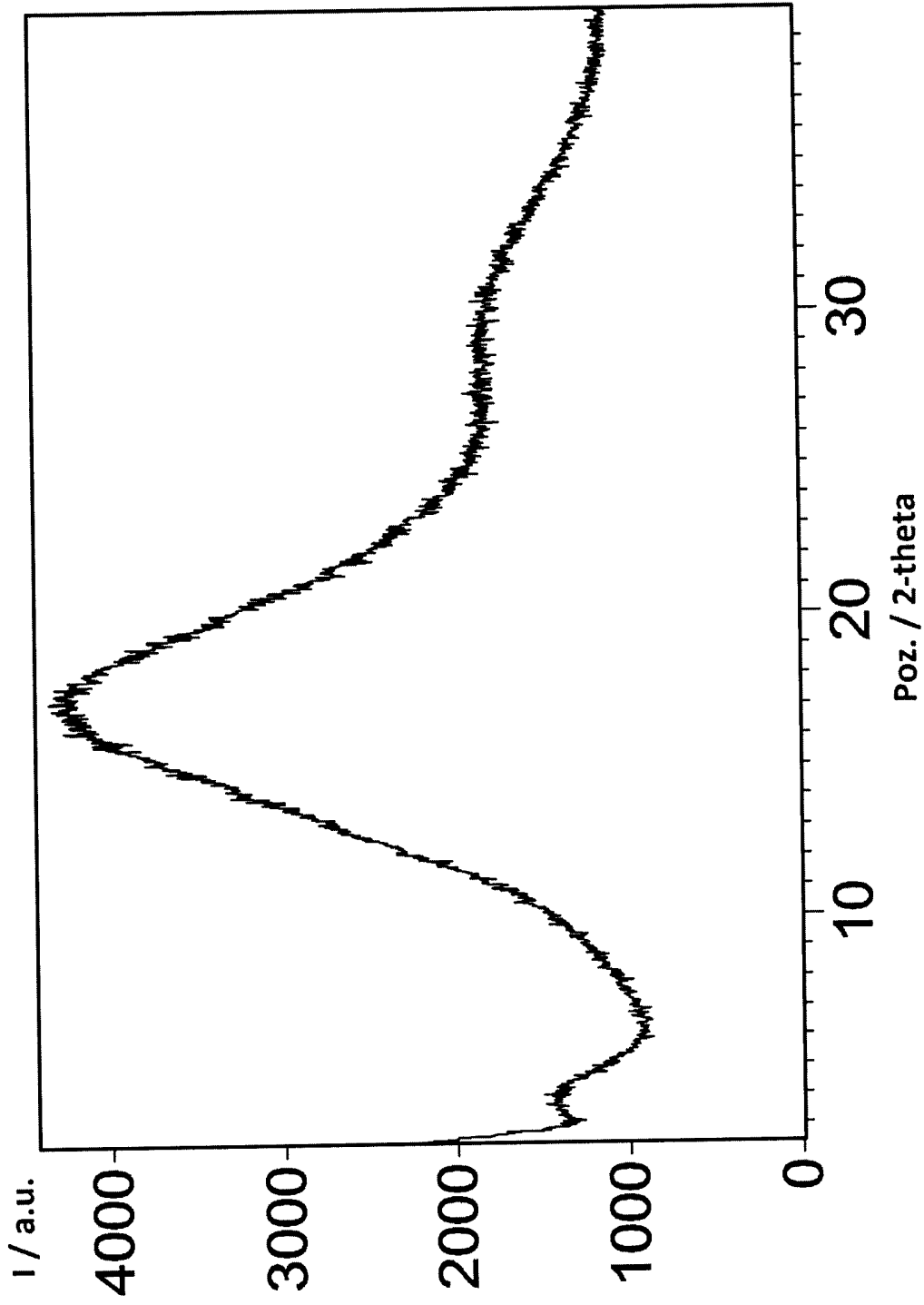
ФV2015-435
25.08.15

Obr. 15

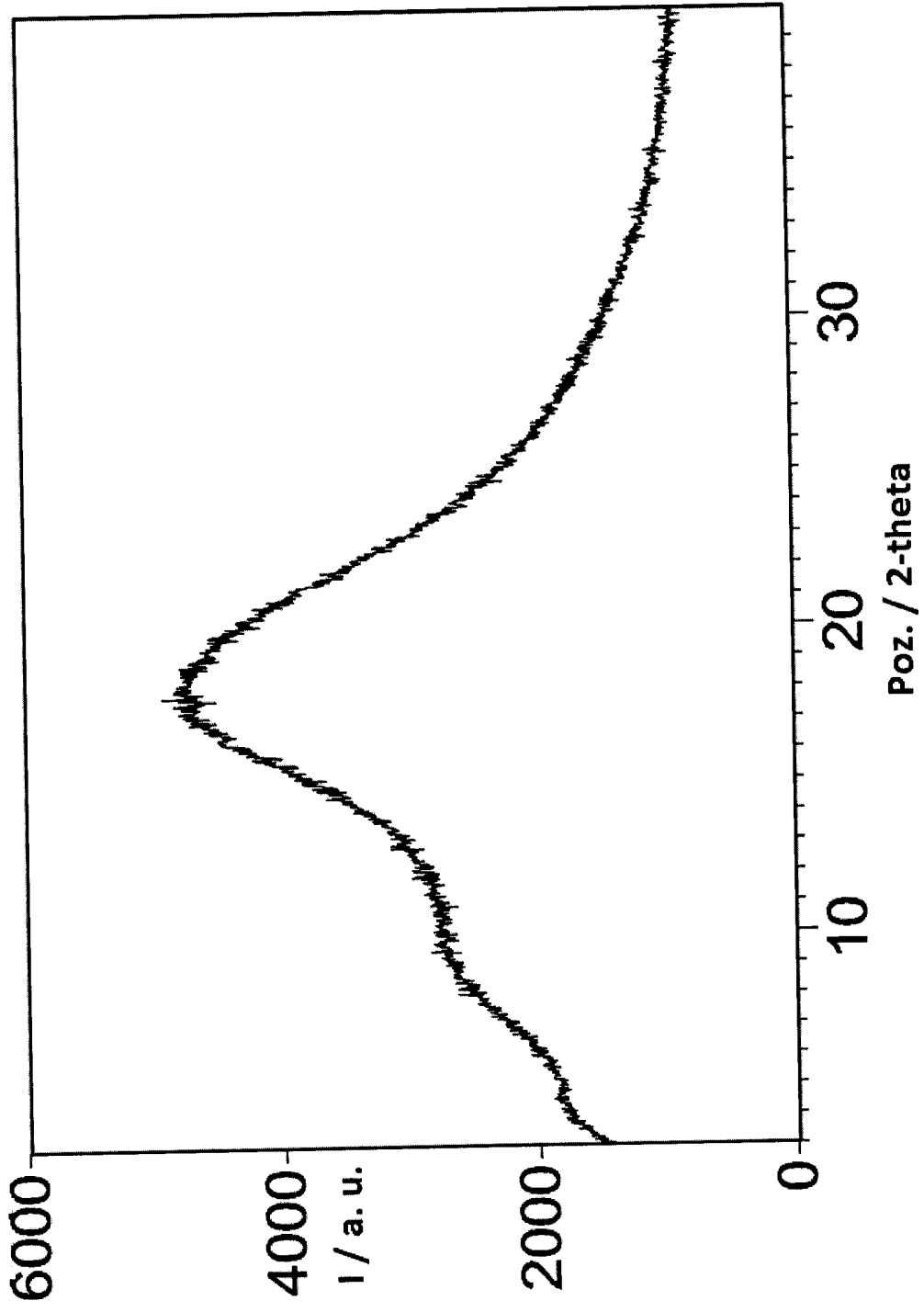
15/23



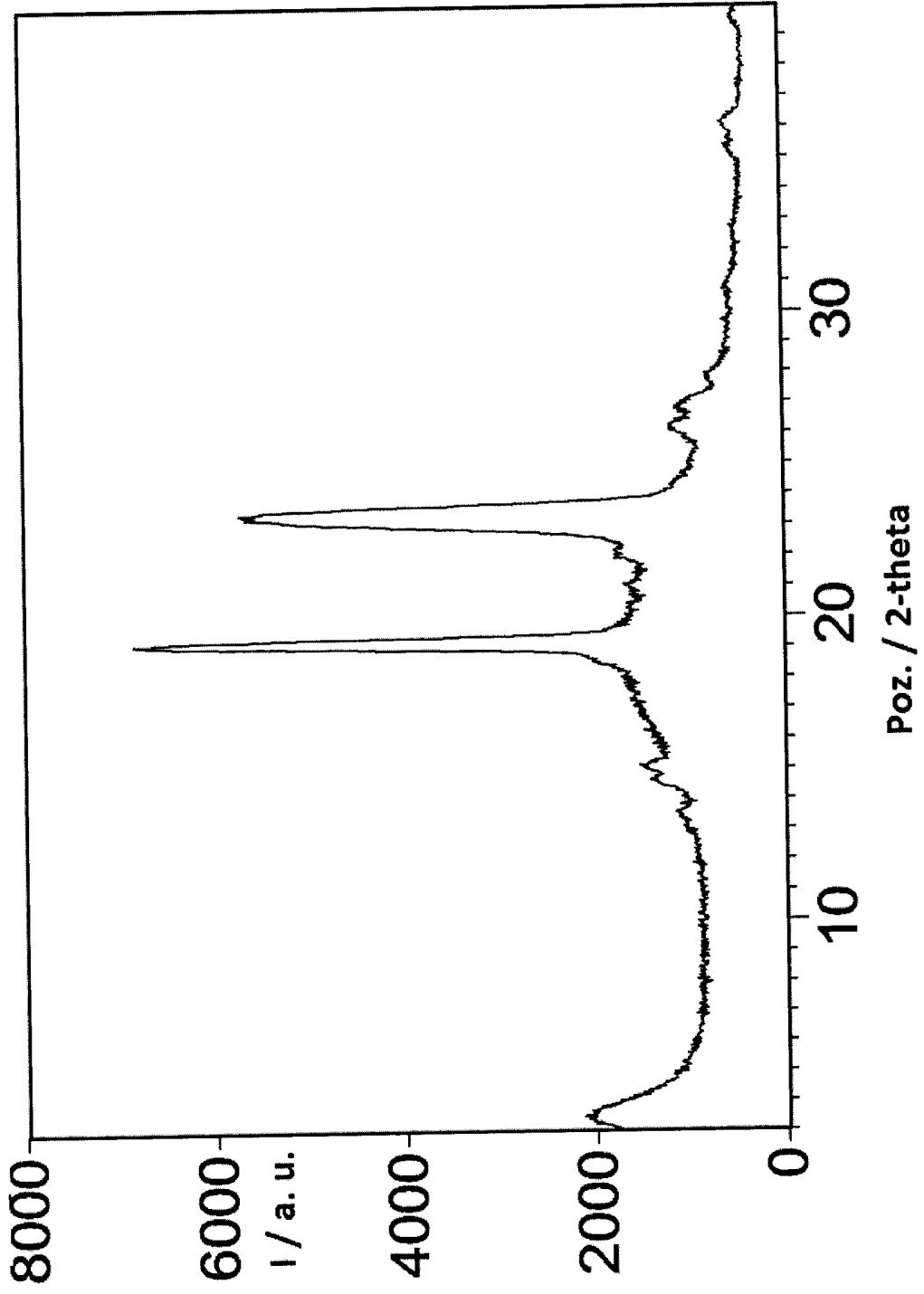
PV 2015 - 435
25.05.15

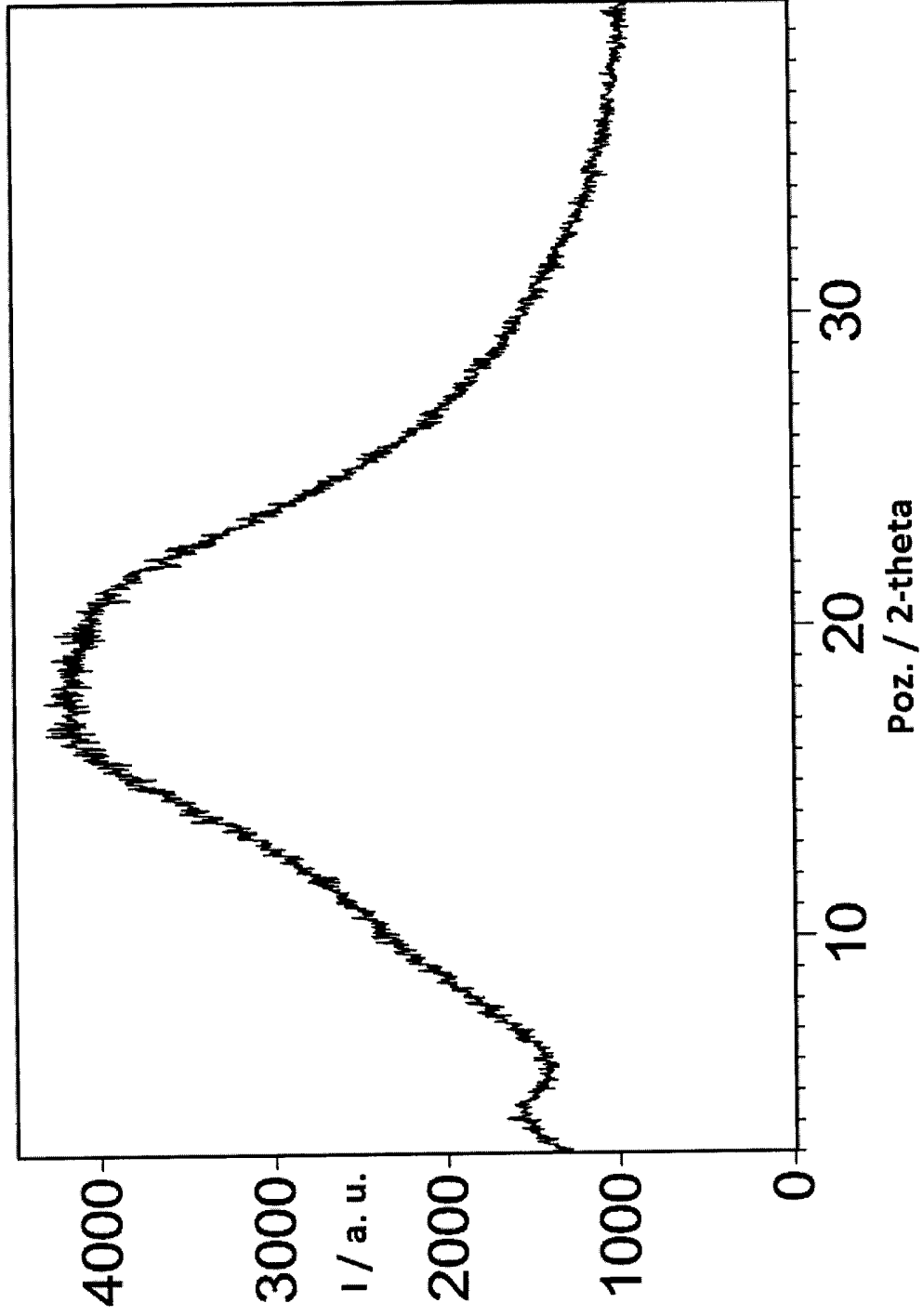


PV 2015 - 435
25.05.15

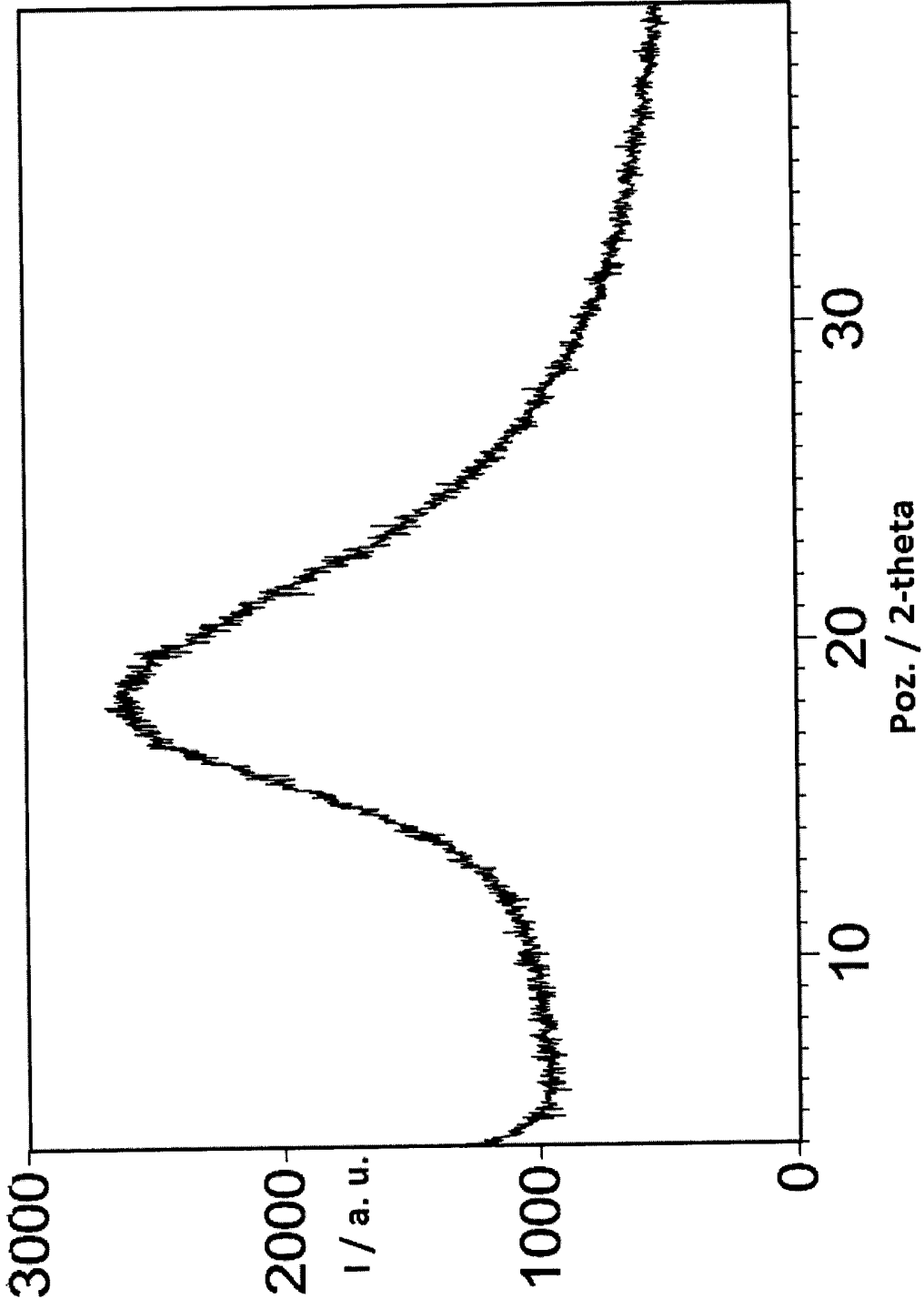


PV 2015-425
25.05.15

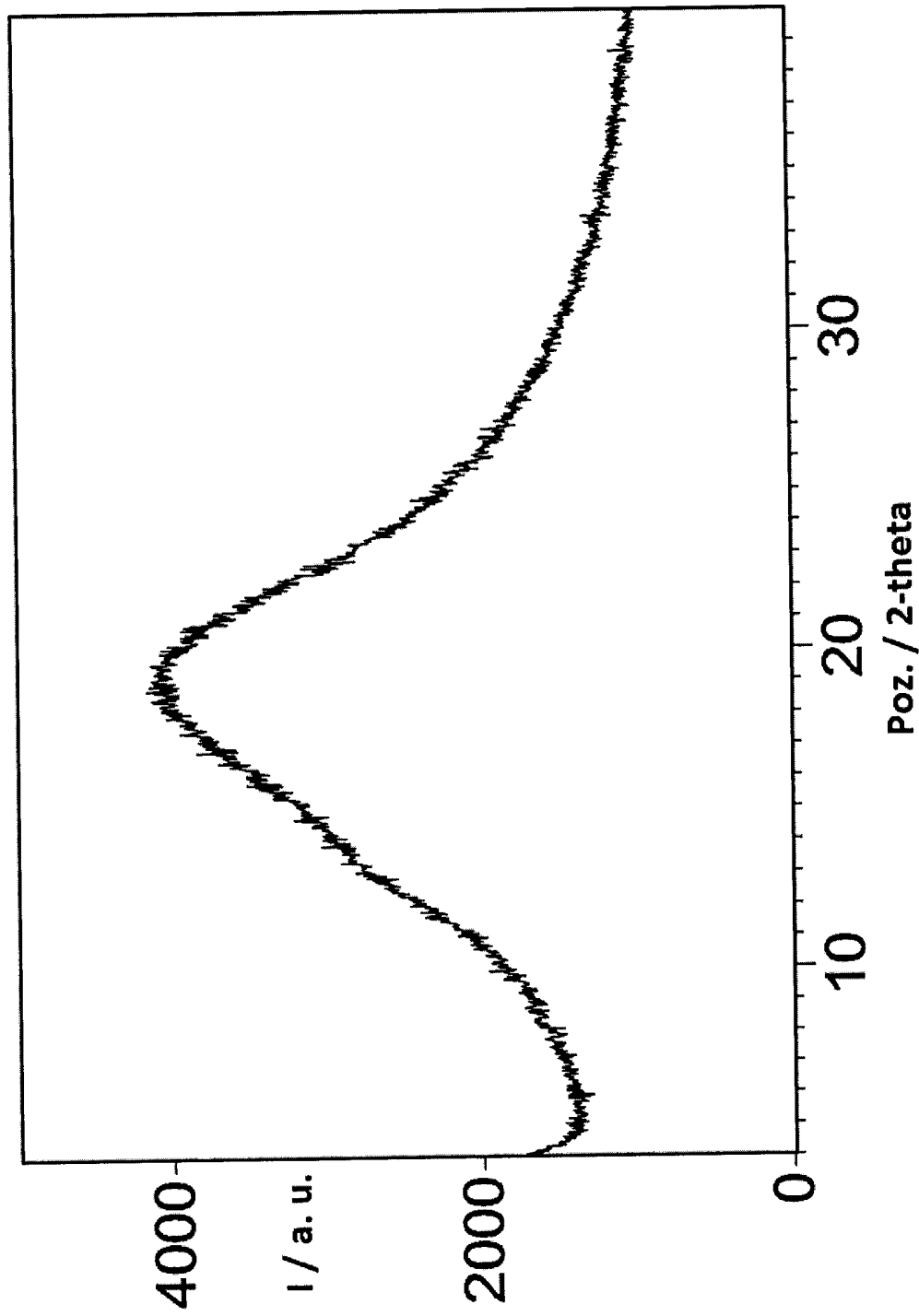




Pr 2015-435
25.08.15

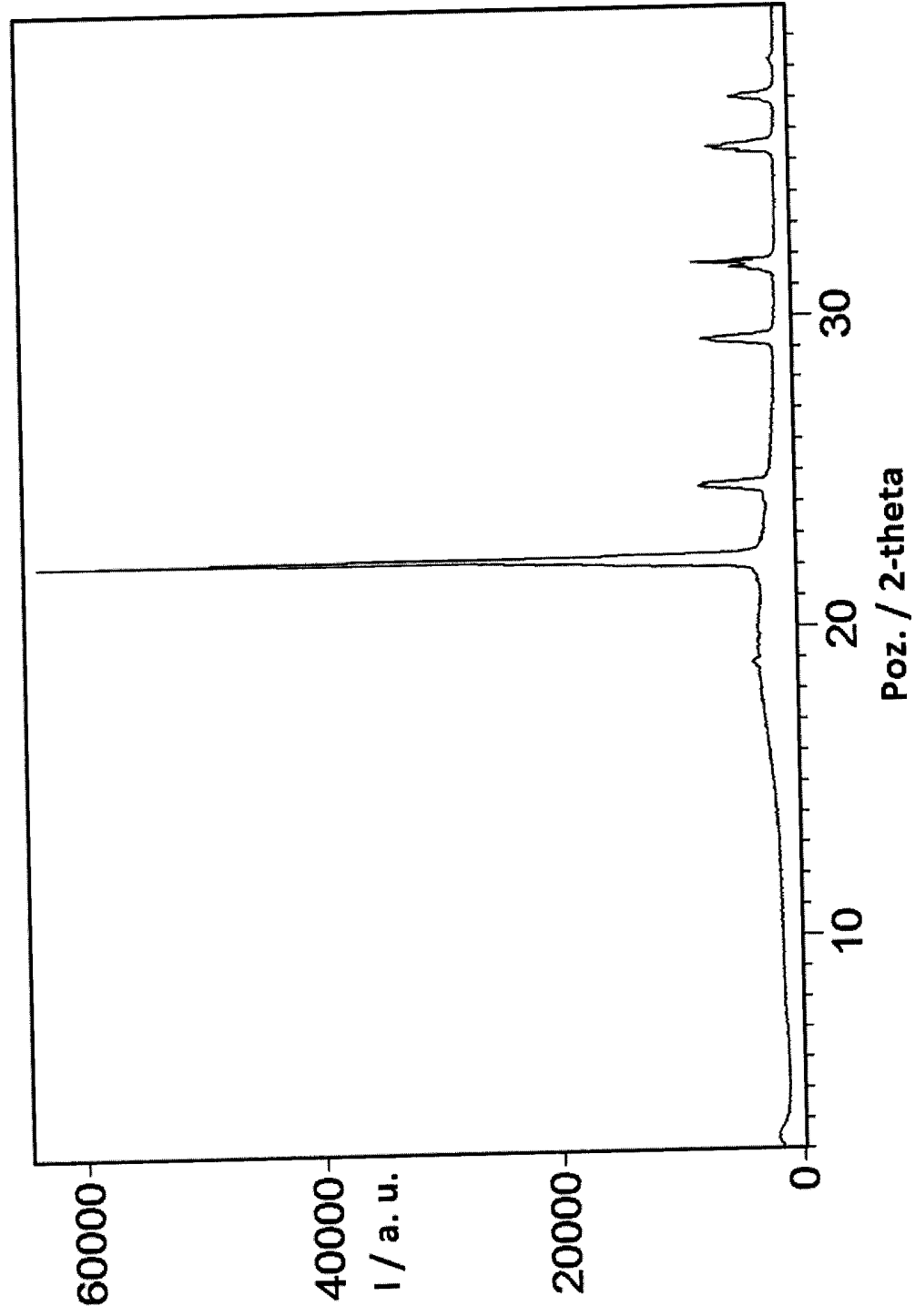


PV 2015-43J
25.05.15



PV 2015 - 435

25.05.15



PV 2015-435
25.06.15

23.05.15

23/23

Obr. 23

