

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

31 292

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2017-34232**
(22) Přihlášeno: **19.10.2017**
(47) Zapsáno: **11.12.2017**

(73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Pavel Žvátora, Praha 9, CZ
Eszter Tieger, Magyarlak, 9963, HU
Marek Schöngut, Praha 4, CZ
Igor Čerňa, Praha 6 - Břevnov, CZ
Filip Šembera, Praha 10 - Vršovice, CZ

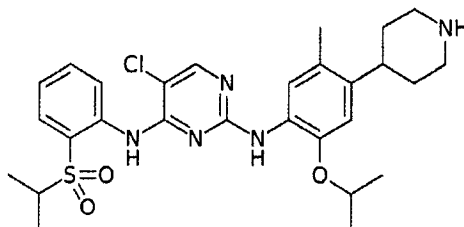
(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, patentový zástupce, Vinohradská
37, 120 00 Praha 2

(54) Název užitého vzoru:
**Farmaceutické kompozice obsahující soli
ceritinibu**

CZ 31292 U1

Farmaceutické kompozice obsahující soli ceritinibuOblast techniky

Technické řešení se zabývá farmaceutickými kompozicemi obsahujícími 5-chloro-*N*²-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(4-piperidiny)fenzyl]-*N*⁴-[2-(isopropylsulfonyl)fenzyl]-2,4-pyrimidindiamin
 5 vzorce I, známý jako ceritinib,



(I)

ve formě farmaceuticky akceptovatelných solí.

Dosavadní stav techniky

Ceritinib se pod komerčním názvem Zykadia® (150 mg) používá ve farmacii pro léčbu nádorových onemocnění s genetickými abnormalitami anaplastické lymfom kinázy (ALK), primárně pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC).

Příprava ceritinibu a jeho izolace byla poprvé popsána v patentové přihlášce WO 2008/073 687 v příkladu 7 (sloučenina 66). V patentové přihlášce WO 2012/082 972 byly popsány způsoby přípravy a charakterizace ceritinib dihydrochloridu a dvou krystalických forem volné báze ceritinibu (forma A, B). Další postupy přípravy byly uvedeny v patentových přihláškách
 15 WO 2015/188 686, WO 2016/138 648, WO 2016/150 283, WO 2016/199 020 a WO 2017/041 771. V patentových přihláškách WO 2016/081 538 (forma β a forma γ), WO 2016/098 070 (forma C), WO 2017/016 529 (formy 1, 2, 2B, 3, 4 a 5) a WO 2016/082 795 (forma D) jsou popsány krystalické formy volné báze ceritinibu. V patentové přihlášce
 20 WO 2016/081 538 jsou rovněž popsány způsoby přípravy a charakterizace amorfnní formy volné báze ceritinibu, přípravy amorfnních tuhých roztoků s hydroxypropylcelulózou v poměru (1:1 a 1:2), polymorfnní formy ceritinib dihydrochloridu (I, II, III, IV a V) a polymorfnní formy sodné soli ceritinibu (I, II a III). V patentové přihlášce WO 2016/108 123 jsou uvedeny další způsoby přípravy amorfnní formy volné báze ceritinibu a přípravy amorfnních tuhých roztoků.

Farmaceuticky akceptovatelné soli ceritinibu použité v tomto vynálezu byly popsány v patentové přihlášce PV 2015-641.

Použití ceritinibu pro léčbu nádorových onemocnění s genetickými abnormalitami ALK, primárně pro léčbu NSCLC bylo popsáno v patentové přihlášce WO 2008/073 687. V pozdější patentové přihlášce WO 2012/106 540 je popsáno použití ceritinibu pro léčbu EML4-ALK⁺ NSCLC, kde byla při předchozí léčbě zaznamenaná rezistence na crizotinib.

V patentové přihlášce WO 2015/181 739 je popsána farmaceutická kompozice pro přípravu tablet obsahujících 40 až 70 % volné báze ceritinibu.

V oboru nadále přetrvává zřejmá potřeba nových farmaceutických kompozic s optimálními vlastnostmi z hlediska stability a biologické dostupnosti účinné látky. Předkládané technické řešení představuje vybrané farmaceutické kompozice obsahující ceritinib ve formě stabilních farmaceuticky akceptovatelných solí.

Podstata technického řešení

Předmětem technického řešení jsou vybrané farmaceutické kompozice obsahující ceritinib ve formě farmaceuticky akceptovatelných solí. Jako farmaceuticky akceptovatelné soli lze s výho-

dou použít sůl ceritinibu s kyselinou fosforečnou, kyselinou benzoovou, kyselinou fumarovou a kyselinou vinnou.

5 Tyto farmaceutické kompozice mohou být ve formě tablet nebo tobolek s okamžitým, postupným nebo pozvolným uvolněním účinné látky. Formulační proces může obsahovat mletí, míchaní, síťování, kompaktaci, suchou nebo vlhkou granulaci, tabletování nebo plnění tobolek.

Volná báze ceritinibu vykazuje nízkou kompresibilitu a vysokou adhezi, což vzhledem k vysokému obsahu této API v lékovém přípravku způsobuje řadu negativních jevů (lepení a oštípávání) během formulace. Tyto negativní vlivy byly popsány v patentové přihlášce WO 2015/181 739. Vybrané kompozice solí ceritinibu vykazují vhodné procesní vlastnosti jako je tokovost materi-
10 álu, kompresibilita, adheze.

Objasnění výkresů

Obrázek 1: Rychlost rozpouštění metodou disoluce z prášku a) ceritinib (forma A), b) ceritinib fosfát, c) ceritinib tartrát, d) ceritinib benzoát, e) ceritinib fumarát

Obrázek 2: RTG práškový záznam ceritinib fumarátu (forma II)

15 Obrázek 3. RTG práškový záznam ceritinib fumarátu (forma III)

Obrázek 4: RTG práškový záznam ceritinib fosfátu (forma II)

Podrobný popis technického řešení

Předmětem technického řešení jsou vybrané farmaceutické kompozice obsahující ceritinib ve formě farmaceuticky akceptovatelných solí. Přestože je příprava soli reakcí kyseliny a báze způsobem známým, je vždy problém získat uvedené soli v tuhém skupenství a v čistotě odpovídající
20 nárokům pro jejich farmaceutické použití. Předložený vynález využívá několik krystalických solí ceritinibu v tuhé fázi, které mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou. Soli farmaceuticky aktivních látek vykazují často rozdílnou rozpustnost a biodostupnost v porovnání s příslušnými bázemi. Volná báze ceritinibu je ve vodě velmi málo
25 rozpustná (0,02 mg/ml při 25 °C). Rozpustnost volné báze ceritinibu je závislá na pH. V pH 1 je rozpustnost volné báze ceritinibu 55 000 krát vyšší než v pH 6,8. Bylo zjištěno, že vybrané soli ceritinibu a jejich kompozice vykazují v kyselém žaludečním pH nižší rychlost rozpouštění, což může mít pozitivní vliv na výskyt nežádoucích účinků tohoto přípravku. Hlavní nežádoucí účinky přípravku Zykadia® (150 mg) jsou ztráta chuti k jídlu, hyperglykemie, hyperfosfatemie, průjem,
30 nevolnost, zvracení, bolesti břicha, zácpa, poruchy jícnu (zdroj: SPC přípravku Zykadia 150 mg tvrdé želatinové kapsle).

V kyselém pH odpovídajícímu pH žaludku bylo ve všech testovaných případech dosaženo shodné rovnovážné rozpustnosti jako v případě použití volné báze ceritinibu (forma A) (viz obrá-
35 zek 1), lze se tedy domnívat, že při zachování stejné dávky účinné látky bude dosaženo stejného terapeutického účinku.

Připravené soli ceritinibu vynikají ve srovnání s volnou bází ceritinibu vyšší termodynamickou a vyšší chemickou stabilitou. Příprava a charakterizace těchto solí byla poprvé popsána v patentové přihlášce PV 2015-641. S použitím výchozí krystalické formy ceritinibu s kyselinou fumarovou se v rámci stabilitní studie podařilo připravit dvě nové polymorfní formy této soli
40 (forma II a forma III).

Krystalická forma ceritinibu s kyselinou fumarovou (forma II) (připravená podle příkladu 1) je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 1. Tabulka 1 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy ceritinib fumarátu (forma II) podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 4,02; 8,60; 14,69;
45 16,71; 20,46; 23,78; 25,30 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 2.

Tabulka 1

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,02	21,95	81,56
8,11	10,89	30,38
8,60	10,27	39,48
12,22	7,23	19,53
14,69	6,03	36,55
16,71	5,30	100,00
20,46	4,34	85,31
23,78	3,74	48,08
24,56	3,62	64,64
25,30	3,52	77,77
26,15	3,41	20,01
27,03	3,30	24,74
27,79	3,21	27,09
29,09	3,07	36,50

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy ceritinibu s kyselinou fumarovou (forma II) 218 °C.

- 5 Krystalická forma ceritinibu s kyselinou fumarovou (forma III) (připravená podle příkladu 2) je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 2. Tabulka 2 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy ceritinibu fumarátu (forma III) podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 5,64; 8,39; 14,16; 17,28; 24,52 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 3.

Tabulka 2

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
5,64	15,65	75,79
8,39	10,53	100,00
9,58	9,22	34,65
11,25	7,86	6,46

10

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
14,16	6,25	65,96
15,22	5,82	6,47
17,28	5,13	60,21
18,28	4,85	34,63
20,09	4,42	21,32
22,75	3,91	25,70
24,52	3,63	44,30

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy ceritinibu s kyselinou fumarovou (forma III) 218 °C.

S použitím výchozí krystalické formy ceritinibu s kyselinou fosforečnou se v rámci stabilitní studie podařilo připravit novou polymorfní formu této soli (forma II).

Krystalická forma ceritinibu s kyselinou fosforečnou (forma II) (připravená podle příkladu 3) je charakterizována reflexemi uvedenými v tabulce 3. Tabulka 3 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy ceritinibu fosfátu (forma II) podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 6,03; 9,10; 10,09; 15,19; 18,14; 23,23 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 4.

Tabulka 3

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
6,03	14,64	9,57
9,10	9,71	100,00
9,51	9,29	11,16
10,09	8,76	82,97
10,86	8,14	10,63
12,82	6,90	9,61
15,19	5,83	24,51
17,50	5,06	19,48
18,14	4,89	30,94

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
19,14	4,63	11,55
20,53	4,32	11,92
23,23	3,83	18,41
25,43	3,50	11,56

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy ceritinibu s kyselinou fosforečnou (forma II) 260 °C.

Překvapivě bylo zjištěno, že sůl ceritinibu s kyselinou fumarovou a fosforečnou vykazuje vyšší fotostabilitu než volná báze ceritinibu forma A nebo volná báze ceritinibu forma C popsaná v patentové přihlášce WO 2016/098 070. Srovnání stability jednotlivých krystalických forem ceritinibu po vystavení dennímu světlu po dobu 7 dnů je uvedeno v příkladu 13.

Léčivý přípravek Zykadia® je podáván pacientům v denní dávce 750 mg, což představuje 5 tvrdých želatinových tobolek velikosti 00. V jedné tvrdé želatinové kapsli je obsaženo 150 mg volné báze ceritinibu a formulační proces přípravy léčivého přípravku Zykadia® zahrnuje suché míchání a plnění tobolek (zdroj: SPC přípravku Zykadia 150 mg tvrdé želatinové tobolky).

Předkládané technické řešení se zabývá farmaceutickými kompozicemi vybraných solí ceritinibu, které vykazují vyšší stabilitu a lepší mechanické vlastnosti než volné báze ceritinibu. Tyto soli mají nižší rychlost rozpouštění v kyselém pH při zachování shodné rovnovážné rozpustnosti a tedy i biodostupnosti (viz obrázek 1).

Farmaceutické kompozice podle předloženého technického řešení mohou být použity při přípravě pevných lékových forem, např. tablet nebo tobolek (kapslí) a mohou obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny plniv (např. laktóza, mikrokrystalická celulóza - Avicel) v množství 20 až 40 % hmotn., pojiv (např. povidon, hydroxypropylcelulóza) v množství 3 až 35 % hmotn., desintegrantů (např. sodná sůl kroskarmelózy) v množství 3 až 10 % hmotn., lubrikantů (např. steáráť hořčicový, koloidní oxid křemičitý) v množství 0,3 až 3 % hmotn., surfaktantů, atd. Sůl ceriti-

- nibu může být smíchána s uvedenými excipienty, prosítována přes síto a výsledná směs může být ztabletována nebo naplněna do tobolek. Tablety mohou být dále potaženy běžnými nebo funkčními povlaky, tvořenými např. polyvinylalkoholem, polyethylenglykolem nebo hydroxypropylmethylcelulózou v množství 50 až 70 % hmotn. a dále změkčovadlem v množství 3 až 8 % hmotn., barvivem v množství 15 až 25 % hmotn., pigmentem v množství 0,1 až 0,5 % hmotn. a klouzadlem v množství 8,5 až 10,5 % hmotn.

Finální produkt ve formě tobolek nebo tablet může být dále zabalen v chránícím obalu, v chránícím obalu s desikantem, v chránícím obalu s absorbentem kyslíku, nebo v chránícím obalu s ochranou inertní atmosférou.

- Technické řešení je blíže objasněno v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přípravu pevných forem ceritinibu a jejich vybraných farmaceutických kompozic (Tabulka 5 a 6), mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Experimentální část

RTG prášková difrakce

- Difraktogramy byly získány na práškovém difraktometru X^{PERT} PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\gamma=1.542$ Å), excitační napětí. 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ při setrvání na reflexi 0,5 s, měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro korekci primárního svazku byly použity 0,02 rad Sollerovy clonky, 10 mm maska a 1/4° fixní protirozptylová clonka. Ozářená plocha vzorku je 10 mm, byly použity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly použity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka.

Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

- Záznamy pevných krystalických solí ceritinibu byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 2,5 až 3 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0 °C a poté z ohřevu do 300 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

Zátěžový test (UV/VIS)

- Zátěžový test byl proveden v UV/VIS stabilitní komoře Binder. 10 mg soli bylo v 10 ml odměrné baňce z borosilikátového skla exponováno UV/VIS záření po dobu 7 dnů.

Ultra účinná kapalinová chromatografie (UHPLC)

- Separace nečistot ceritinibu byla provedena na koloně Acquity BEH C18 až 1,7 μ m, 100 x 2,1 mm (Waters) za použití gradientu mobilní fáze 50 mM Hydrogenfosforečnan amonný pH 6,5 /acetonitril.
- Gradientový program při průtoku 0,3 ml/min a teplotě separace 50 °C. Objem nástriku analyzovaného vzorku, který byl rozpuštěn ve směsi H₂O/ACN-20/80 (V/V) na koncentraci 1 mg/ml, byl 1 μ l. Ceritinib a jeho nečistoty byly detekovány UV detekcí při 224 nm. Vyhodnocení bylo provedeno vnitřní normalizací ploch píků.

Čas [min]	Složka A [%]	Složka B [%]
0,0	70	30
10,0	20	80
14,0	20	80
14,5	70	30
16,0	70	30

Stanovení rychlosti rozpouštění metodou disoluce z prášku

Rychlost rozpouštění a srážení byla změřena na disolučním přístroji Agilent 708-DS. Disoluce byly provedeny při konstantní rychlosti míchání 100 RPM ve 150 ml GI pufru (pH = 2,0, 10mM CH₃COOH, 150 mM KCl, 10 mM NaH₂PO₄). Změna pH byla vyvolána ve 30. minutě přidavkem 2,35 mL 2M roztoku NaOH. Vzorky byly odebrány v definovaných časových intervalech a koncentrace rozpuštěného Ceritinibu byla stanovena pomocí UV/Vis spektrofotometru Cary 60 při vlnové délce 302 nm.

Příklady uskutečnění technického řešení

Krystalická volná báze ceritinibu (forma A) byla připravena podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2012/082 972.

Příklad 1

Příprava krystalického ceritinibu fumarátu (forma II)

40 mg ceritinibu s kyselinou fumarovou připraveného podle postupu uvedeného v patentové přihlášce PV 2015-641 bylo suspendováno v 0,25 ml vody nebo směsi acetonu a vody, v rozmezí 5 % obj. acetonu až 95 % obj. acetonu v této směsi, za pokojové teploty a vzniklá suspenze byla míchána v třepacím termobloku při 750 ot/min po dobu 14 dnů. Pevný podíl byl oddělen vakuovou filtrací a ponechán volně vyschnout za pokojové teploty. RTG práškový záznam na obr. 2. Teplota tání podle DSC 217,7 °C.

Příklad 2

Příprava krystalického ceritinibu fumarátu (forma III)

100 mg ceritinibu s kyselinou fumarovou připraveného podle postupu uvedeného v patentové přihlášce PV 2015-641 bylo suspendováno v 0,50 ml vody nebo směsi tetrahydrofuranu a vody, v rozmezí 5 % obj. tetrahydrofuranu až 95 % obj. tetrahydrofuranu v této směsi. Připravené suspenze byly míchány za pokojové teploty nebo při 50 °C v třepacím termobloku při 750 ot/min po dobu 14 dnů. Pevný podíl byl oddělen vakuovou filtrací a ponechán volně vyschnout za pokojové teploty. RTG práškový záznam na obr. 3. Teplota tání podle DSC 218,4 °C.

Příklad 3

Příprava krystalického ceritinibu fosfátu (forma II)

40 mg ceritinibu s kyselinou fosforečnou připraveného podle postupu uvedeného v patentové přihlášce PV 2015-641 bylo suspendováno v 0,25 ml vody nebo směsi methanolu a vody, v rozmezí 5 % obj. methanolu až 85 % obj. methanolu v této směsi, nebo ve směsi tetrahydrofuranu a vody. Připravené suspenze byly míchány za pokojové teploty v třepacím termobloku při 750 ot/min po dobu 14 dnů. Pevný podíl byl oddělen vakuovou filtrací a ponechán volně vyschnout za pokojové teploty. RTG práškový záznam na obr. 4. Teplota tání podle DSC 260,1 °C.

Příklady 4 až 11

- Všechny kompozice mohou být s výhodou připraveny metodou přímého míchání směsí. Kompozice v příkladu 4 až 7, ale i jejich popsané alternativy s různými rozvolňovacími, pojivými, plnivými, kluznými a protispékavými látkami mohou být dále procesně zpracovány válcovou kompaktací nebo vlhkou granulací (příklady 8 až 11) čímž může být dosaženo lepší tokovosti materiálu a lepší obsahové stejnoměrnosti připravené lékové formy - tablet, tobolek nebo granulátu.

Příklady kompozic jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Tabulka 5:

Směs obsahující 150 mg ceritinibu (přepočteno na volnou bázi)

Složka	Příklad 4 Množství (mg)	Příklad 5 Množství (mg)	Příklad 6 Množství (mg)	Příklad 7 Množství (mg)
Ceritinib fumarát	181,0	-	-	-
Ceritinib fosfát	-	176,0	-	-
Ceritinib benzoát	-	-	183,0	-
Ceritinib tartrát	-	-	-	190,0
Avicel PH101	120,0	120,0	120,0	120,0
Hydroxypropylcelulóza	60,0	60,0	60,0	60,0
Karboxymethylškrob	30,0	30,0	30,0	30,0
Stearát hořečnatý	2,9	2,9	2,9	2,9
Hmotnost směsi	393,9	388,9	395,9	402,9

- Příklady směsí pro přípravu granulátu válcovou kompaktací nebo vlhkou granulací jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6:

Složka	Příklad 8 Množství (mg)	Příklad 9 Množství (mg)	Příklad 10 Množství (mg)	Příklad 11 Množství (mg)
Ceritinib fumarát	181,0	-	-	-
Ceritinib fosfát	-	176,0	-	-
Ceritinib benzoát	-	-	183,0	-
Ceritinib tartrát	-	-	-	190,0
Povidon	20	20	20	20
Avicel PH101	120	120	120	120
Hydroxypropylcelulóza	60	60	60	60
Karboxymethylškrob	30	30	30	30
Koloidní oxid křemičitý	2	2	2	2
Stearát hořečnatý	4	4	4	4
Hmotnost směsi	417	412	419	426

Připravené směsi mohou být plněny do tobolek velikosti 00 nebo ztabletovány na kulaté tablety o průměru 9 mm. Tablety mohou být s výhodou potaženy funkčním potahem chránícím aktivní

- látku před světlem. Funkční potah může obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny polymerů (např. hypromelóza, hydroxypropylcelulóza, polyvinyl alkohol, methylcelulóza, ethylcelulóza). Plastifikátorů (např. polyethylenglykol, triacetin, triethylcitrát nebo minerální olej) a dalších aditiv jako jsou plniva a klouzadla (např. talk, kaolin, lecithin), surfaktanty (např. laurethsulfát sodný, polysorbáty), dispergující látky (např. xantanová guma). Pro přípravu potahu chránícího účinnou látku před světlem mohou být s výhodou použity běžné farmaceuticky akceptovatelné pigmenty (např. oxidy železa, talk, sloučeniny na bázi hliníku, oxid titaničitý) nebo jiná vhodná přírodní a syntetická barviva, mořidla a pigmenty. Příklad funkčního potahu je uveden v tabulce 7.

Tabulka 7:

Složka	Obsah složky (%)
Hypromelóza	63,3
Polyethylenglykol	6,7
Oxid titaničitý	20,0
Oxid železitý	0,2
Talk	9,8

- Jádra tablet mohou být s výhodou potažena funkčním potahem s 2 až 6 % hmotnostním přírůstkem.

Příklad 13

- Připravené soli ceritinibu byly spolu s polymorfy volné báze ceritinibu testovány v UV/VIS zátěžovém testu, při kterém bylo naváženo vždy 10 mg vzorku do 10 ml odměrné baňky. Připravené vzorky byly vystaveny UV/VIS záření po dobu 7 dnů. V tabulce 8, je uvedena chemická čistota vzorků ceritinibu před zátěží UV/VIS a po expozici po dobu 7 dnů.

Tabulka 8

Vzorek	Počáteční čistota vzorku	Čistota vzorku po expozici UV/VIS po dobu 7 dnů
Ceritinib (forma A)	99,94 %	98,84 %
Ceritinib (forma C)	99,95 %	95,39 %
Ceritinib fumarát	99,94 %	99,57 %
Ceritinib fosfát	99,99 %	99,66 %
Ceritinib benzoát	99,99 %	98,79 %
Ceritinib tartrát	99,99 %	98,65 %

- Soli ceritinibu mohou být ztabletovány a pro účely ochrany účinné látky potaženy funkčním potahem (viz příklad 4). Finální produkt ve formě tobolek nebo tablet může být dále zabalen do ochranného balícího blistru, nebo lahvičky. Chránič obal může být v případě potřeby vybaven sušidlem, absorbentem kyslíku, nebo ochranou inertní atmosférou (např. dusíkem).

Příklad 14

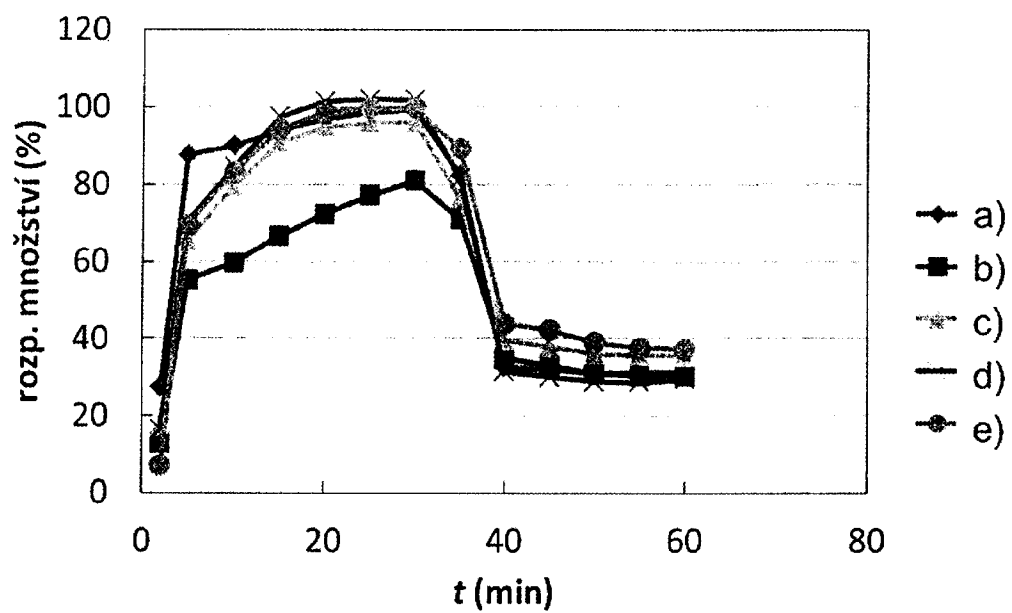
- Rozpouštěním solí ceritinibu metodou disoluce z prášku bylo zjištěno, že v případě připravených solí ceritinibu dochází k pozvolnějšímu rozpouštění těchto solí v kyselém prostředí (žaludečním pH) a lze se domnívat, že tato skutečnost může mít pozitivní vliv dráždění žaludku a na případný výskyt nežádoucích účinků tohoto přípravku, mezi které patří zejména potíže se zažíváním (např. ztráta chuti k jídlu, hyperglykemie, hyperfosfatemie, průjem, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, zácpa, poruchy jícnu). Rovnovážné rozpustnosti bylo v případě ceritinibu s kyselinou vinnou, kyselinou benzoovou a kyselinou fumarovou až v 15. min. Ve 30. min bylo v disolučním médiu

nastaveno pH přidavkem NaOH na hodnotu 6,8. Ve všech případech došlo k vysrážení rozpuštěného ceritinibu z 63 až 70 %. Rozpustnost jednotlivých krystalických pevných forem ceritinibu je uvedena na obrázku 1.

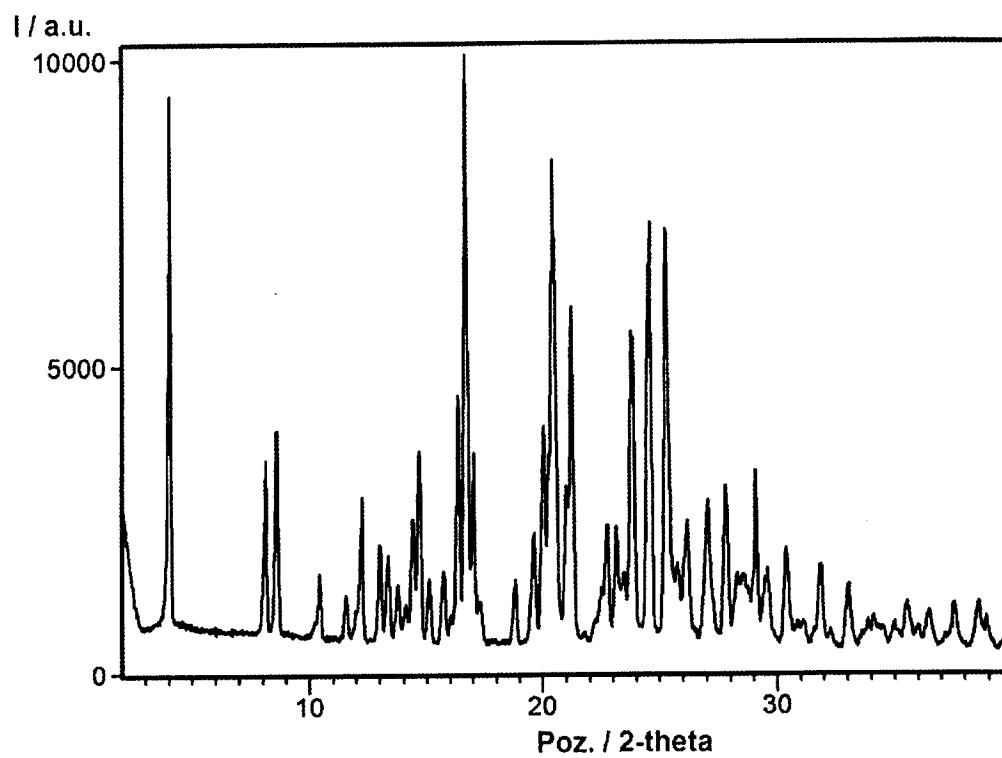
N Á R O K Y N A O C H R A N U

- 5 1. Farmaceutická kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:
sůl ceritinibu s kyselinou fosforečnou, kyselinou benzoovou, kyselinou fumarovou nebo kyselinou vinnou v množství 30 až 50 % hmotn.;
plnivo v množství 20 až 40 % hmotn.;
pojivo v množství 3 až 35 % hmotn.; a
- 10 2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě kapsle.
- 15 3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě tablety.
4. Farmaceutická kompozice podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tableta dále obsahuje filmový potah.
5. Farmaceutická kompozice podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že filmový potah obsahuje:
- 20 20 pojivo v množství 50 až 70 % hmotn.;
změkčovaadlo v množství 3 až 8 % hmotn.;
barvivo v množství 15 až 25 % hmotn.;
pigment v množství 0, 1 až 0,5 % hmotn.;
klouzadlo v množství 8,5 až 10,5 % hmotn.
- 25 6. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je zabalena v chránicím obalu, v chránicím obalu s desikantem, v chránicím obalu s absorbentem kyslíku, nebo v chránicím obalu s ochranou inertní atmosférou.
7. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:
- 30 150 mg ceritinibu ve formě soli s kyselinou fosforečnou, kyselinou benzoovou, kyselinou fumarovou nebo kyselinou vinnou;
- 20 mg povidonu;
- 120 mg mikrokrystalické celulózy;
- 60 mg hydroxypropylcelulózy;
- 30 mg karboxymethylškrobu;
- 35 2 mg koloidního oxidu křemičitého;
- 4 mg stearátu hořečnatého.

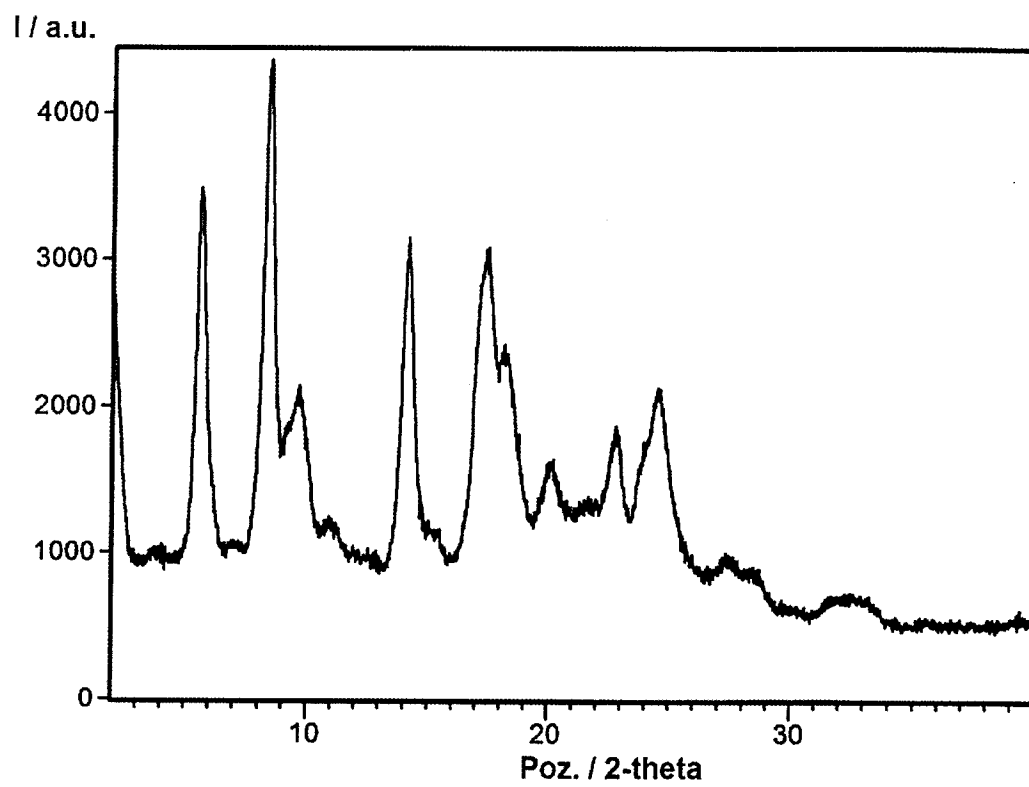
4 výkresy



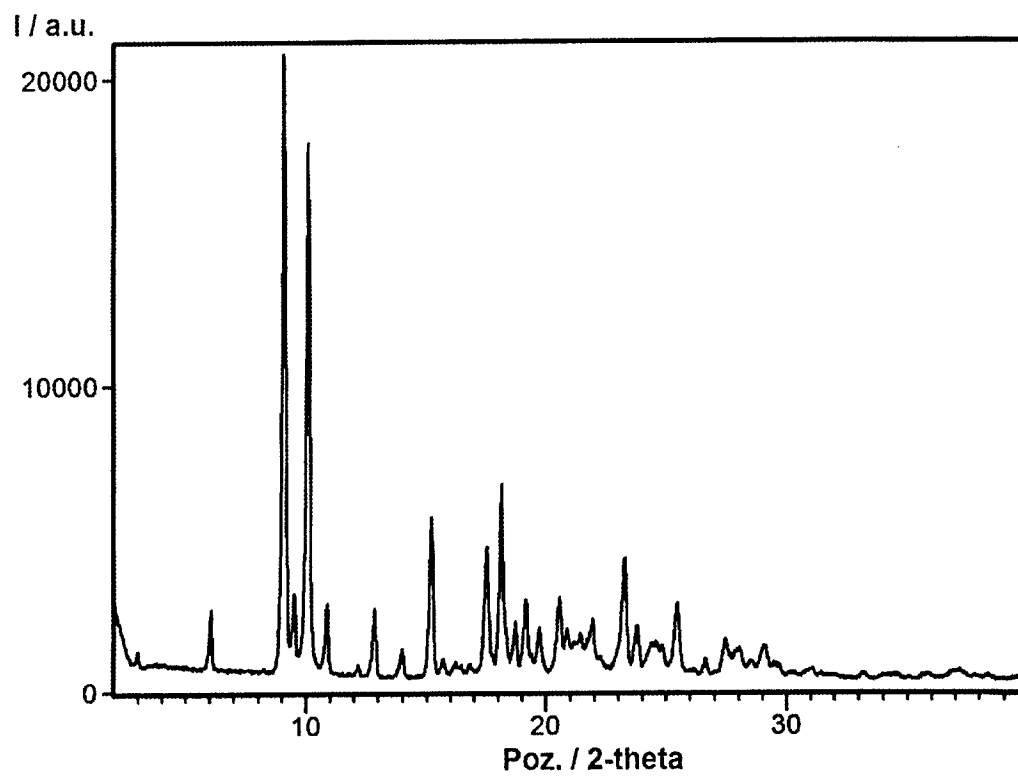
Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4

Konec dokumentu
