

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-220

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.03.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **05.10.2016**
(Věstník č. 40/2016)

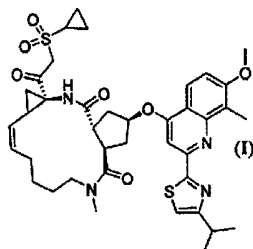
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Jan Doubský, Praha 9, CZ
Gregor Sedmak, Skofljica 1291, SI

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Amorfní sůl makrocyclického inhibitoru
viru hepatitidy C**

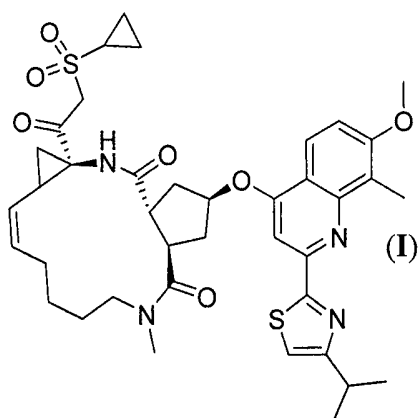
(57) Anotace:
Řešení se týká amorfní formy draselné soli
makrocyclického inhibitoru viru hepatitidy C (HCV)
vzorce I a způsobů její přípravy, známého pod firemním
označením TMC435 nebo generickým názvem
simeprevir.



AMORFNÍ SŮL MAKROCYKlickÉHO INHIBITORU VIRU HEPATITIDY C

Oblast techniky

Vynález se týká amorfnní formy draselné soli makrocyklického inhibitoru viru hepatitidy C (HCV) vzorce (I) a postupů její přípravy,



známého pod firemním označením TMC435 nebo generickým názvem simeprevir, který je ve formě sodné soli účinnou látkou léčiva Olysio (Johnson&Johnson), používaného při léčbě hepatitidy C.

Podstata vynálezu

Simeprevir (I) je velmi špatně rozpustný ve vodě. Vylepšení rozpustnosti a s tím související biodostupnosti hraje při vývoji léčiv významnou roli. Problém biodostupnosti špatně rozpustného léčiva je řešitelný podáváním vyšších dávek. To s sebou však nese nutnost přípravy větších lékových forem, což může způsobovat praktické problémy. Je vhodné, aby lékové formy byly kompaktní a jejich příprava co nejjednodušší.

Máme-li špatně rozpustnou aktivní farmaceutickou substanci, je obecně známým faktem, že její rozpustnost lze vylepšit převedením na amorfnní formu. V takových případech pak platí,

čím je látka krystaličtější, tím má nižší biodostupnost a naopak. Snížení stupně krystalinity má tedy na biodostupnost příznivý vliv. Amorfnost dodává materiálům zajímavé vlastnosti, např. lepší disoluční profily a lepší rozpustnost oproti krystalickým formám. U amorfních forem však typicky bývá problém se stabilitou. Většina amorfních látek totiž velmi rychle přechází na stabilnější krystalickou formu. Tento proces bývá rychlý a ovlivňuje ho celá řada faktorů – teplota, vlhkost, stopová množství krystalických materiálů v okolním prostředí atd. I zdánlivě stabilní amorfní formy tak mohou po delší době z ne zcela zřejmých důvodů přejít částečně nebo úplně na krystalickou formu.

Amorfní a krystalické formy tedy vykazují rozdílné vlastnosti jednak v biodostupnosti, ale také v jiných vlastnostech, např. v tekutosti, kompaktnosti, hygroskopicitě atd. Nestabilní pevné lékové formy mohou způsobit značnou rozkolísanost v přesném množství, a tím může dojít k nepříznivému ovlivnění jednak terapeutického účinku, ale i podmínek přípravy. Léčiva se tedy ve vývoji převádí prakticky vždy na krystalickou formu, která vykazuje stabilitu při výrobě i skladování lékové formy. V amorfní formě je proto k dispozici jen velmi málo léčiv. Předkládaný vynález přináší pevnou formu látky vzorce I, která je stabilní a má příznivé vlastnosti ve vztahu k některému z těchto faktorů: biodostupnost, farmakokinetický profil (rychlost uvolňování, AUC atd.), formulace, skladování atd.

Je-li draselná sůl látky vzorce I převedena na amorfní formu, ta je překvapivě stabilní, a lze ji tedy použít při léčbě hepatitidy C. Tato forma umožňuje snadnou přípravu kompaktních lékových forem a lze ji s výhodou připravit např. sprejovým sušením s KOH.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález se týká amorfní formy draselné soli látky struktury I a postupem její přípravy.

Předkládaný vynález se dále zabývá postupem přípravy draselné soli struktury I v amorfní formě, který vyžaduje:

- a) přípravu směsi látky struktury I ve farmaceuticky akceptovatelném nevodném rozpouštědle a vodného hydroxidu draselného; a
- b) sprejové sušení směsi z bodu a) ve sprejové sušárně

V jednom provedení se v bodu a) smísí roztok hydroxidu draselného s příslušným rozpouštědlem a následně se přidá látka struktury **I**, nejlépe ve volné formě (tj. ne v podobě soli). V jednom konkrétním provedení se k rozpouštědлу přidá vodný roztok hydroxidu draselného o koncentraci 7,5M až 12,5M, a teprve poté se přidá látka struktury **I**.

Postupy v bodu a) se doporučuje provádět za míchání. Zároveň se doporučuje vyčkat, než látka struktury **I** vytvoří roztok, a teprve potom směs podrobit sprejovému sušení.

Při těchto postupech přípravy se používají farmaceuticky akceptovaná rozpouštědla, která jsou dostatečně těkavá, aby mohla být použita ve sprejovém sušení (mají bod varu nižší než např. 150 °C), a dokáží rozpustit simeprevir **I**. Mezi tato rozpouštědla patří halogenované uhlovodíky (chloroform, s výhodou dichlormethan), ethery (diethylether, *t*-butyl methyl ether nebo tetrahydrofuran), ketony (např. ethyl methyl keton, isobutyl methyl keton) a alkoholy (s výhodou ethanol nebo methanol, a alifatické C₃-C₆ alkoholy).

Předkládaný vynález se dále zabývá postupem přípravy draselné soli struktury **I** v amorfní formě, který vyžaduje:

- a) přípravu suspenze látky struktury **I** ve farmaceuticky akceptovatelném nevodném rozpouštědle (s výhodou C₁-C₄ v alifatických alkoholech či tetrahydrofuranu) a míchání s vhodným C₁-C₆ alifatickým alkokidem draselným (s výhodou s *terc*-butoxidem draselným, methoxidem draselným, ethoxidem draselným nebo *i*-propoxidem draselným)
- b) vakuové odpaření směsi z bodu a)

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je skutečnost, že amorfni formu draselné soli simepreviru lze vyrobit v podobě finální lékové formy. Finální lékovou formou může být tableta nebo kapsle. Léčivý přípravek obsahující amorfni formu draselné soli simepreviru typicky obsahuje amorfni formu draselné soli simepreviru a jednu nebo více dalších pomocných látek.

Jedna nebo více dalších pomocných látek použitých při přípravě léčivého přípravku obsahujícího amorfni formu draselné soli simepreviru typicky zahrnuje nejméně jedno plnidlo. Vhodným plnidlem mohou být například plnidla rozpustná ve vodě či plnidla nerozpustná ve vodě, jak jsou monosacharidy, oligosacharidy a cukerné alkoholy, například glukóza, fruktóza, sacharóza, monohydrát laktózy, bezvodá laktóza, rafinóza, isomalt,

trehalóza, dextransy, mannitol, erythritol, sorbitol, maltitol, xylitol a lactitol, stlačitelný cukr, mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý a jejich směsi. Preferují se monohydrát laktózy a mannitol.

Jedna nebo více dalších pomocných látek použitých při přípravě léčivého přípravku obsahujícího amorfni formu draselné soli simepreviru typicky zahrnuje nejméně jednu povrchově aktivní látku. Vhodnou povrchově aktivní látkou mohou být například aniontové, kationtové, amfolitické a neiontové povrchově aktivní látky, například lauryl sulfát sodný, cetrimid, N-dodecyl-N,N-dimethyl-betaine, polysorbáty (například Tweens®), poloxamery a jejich směsi. Preferují se lauryl sulfát sodný a poloxamery.

Jedna nebo více dalších pomocných látek použitých při přípravě léčivého přípravku obsahujícího amorfni formu draselné soli simepreviru typicky zahrnuje nejméně jeden lubrikant a/nebo kluznou látku (glidant). Vhodným lubrikantem a glidantem můžeme být například stearát hořečnatý, hydrogenovaný rostlinný olej, hydrogenovaný ricinový olej, stearyl fumarát sodný, koloidní oxid křemičitý, trisilikát hořečnatý a jejich směsi. Preferují se zejména stearát hořečnatý a koloidní oxid křemičitý.

Jedna nebo více dalších pomocných látek použitých při přípravě léčivého přípravku obsahujícího amorfni formu draselné soli simepreviru typicky zahrnuje nejméně jedno rozvolňovadlo. Vhodným rozvolňovadlem může být například kroskaramelóza sodná, škrob, předželovaný, krospondon, hydroxypropyl škrob, škrob glykolát sodný, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza a jejich směsi. Preferují se zejména glykolát a kroskaramelóza sodná.

K přípravě léčivého přípravku obsahujícího amorfni formu draselné soli simepreviru lze použít i další pomocné látky. Vhodnými dalšími pomocnými látkami jsou mimo jiné pojiva, potahovací látky, barviva, ochucovadla a podobné látky.

Příklady provedení vynálezu

Uvedené příklady slouží k ilustraci předkládaného vynálezu.

Příklad 1: Příprava draselné soli simepreviru v amorfni formě

K míchané suspenzi simepreviru I (4,5 g) ve 45 ml THF byl přidán *tert*-butoxid draselný (0,74 g). Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 3 h, poté byla zfiltrována a vakuově odpařena k suchu. Draselná sůl simepreviru v amorfnní formě byla získána ve výtěžku 93 %.

Příklad 2: Příprava draselné soli simepreviru v amorfnní formě

K dichlormethanu (45 ml) byl za bouřlivého míchání přidán 10M roztok hydroxidu sodného, který byl připraven rozpuštěním 0,34 g v 6 ml destilované vody. K takto vzniklé směsi byl za mírného míchání přidán simeprevir I (4,5 g) a v míchání se pokračovalo, dokud se směs viditelně nevyčččila. Tato směs byla podrobena standardnímu sprejovému sušení. Získaný produkt byl následně dosušen ve vakuové sušárně. Amorfnní draselná sůl byla získána ve výtěžku 95 %.

Příklad 3: Příprava draselné soli simepreviru v amorfnní formě

K míchané suspenzi simepreviru I (4,5 g) v 75 ml MeOH byl přidán *tert*-butoxid draselný (0,74 g). Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 4 h, poté byla zfiltrována a vakuově odpařena k suchu. Draselnou sůl simepreviru I v amorfnní formě se podařilo připravit ve výtěžku 91 %.

Příklad 4: Příprava kapslí nebo tablet obsahujících amorfnní formu draselné soli simepreviru

	Funkce	A	B	C	D	E	F
amorfnní forma draselné soli simepreviru	účinná látka	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
monohydrát laktózy	plnidlo	150,00		150,00		150,00	
Mannitol	plnidlo		220,00		220,00		220,00
Mikrokrystalická celulóza	plnidlo	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00
lauryl sulfát sodný	povrchově aktivní látka	4,00	4,00	4,00			
Poloxamer	povrchově				4,00	4,00	4,00

27.03.15

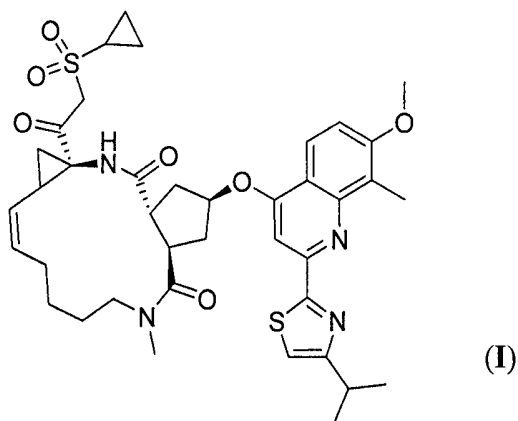
	aktivní látka						
škrob glykolát sodný	rozvolňovadlo	20,00	20,00			20,00	
Kroskaramelóza sodná	rozvolňovadlo			20,00	20,00		20,00
Stearát hořečnatý	lubrikant	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Celkem		400,00	470,00	400,00	470,00	400,00	470,00

Amorfní forma draselné soli simpreviru společně s plnidly, povrchově aktivními látkami a rozvolňovadly byla kompakována válcovým kompaktozem do podoby suchých granulí. Suché granule byly síťovány na sítu s okem 1,0 mm. K získaným granulím byl přimíchán stearát hořečnatý za účelem přípravy směsi ke kapslování / tabletování. Získaná směs byla zpracována do kapslí nebo tabletována na vysokorychlostní rotační tabletovače.

27.03.15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Draselná sůl simepreviru vzorce I:



v pevné amorfní formě.

2. Draselná sůl podle nároku 1 připravitelná sprejovým sušením.
3. Způsob přípravy amorfní formy draselné soli charakterizovaná v nároku 1 **vyznačující se tím, že se:**
- připraví směs draselné soli vzorce **I** ve farmaceuticky akceptovatelném nevodném rozpouštědle a ve vodném hydroxidu draselném; a
 - suší směs z bodu a) sprejovým sušením ve sprejové sušárně.
4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím, že se** v kroku a) smísí vodný roztok hydroxidu draselného s nevodným rozpouštědlem a následně se přidá draselná sůl vzorce **I**.
5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 3 až 4, **vyznačující se tím, že** nevodným rozpouštědlem je halogenovaný uhlovodík.
6. Způsob podle nároků 3 až 5, **vyznačující se tím, že** rozpouštědlem je dichlormethan a koncentrace vodného roztoku hydroxidu draselného spadá do rozmezí 7,5M až 12,5M.

27.03.15

7. Použití draselné soli simepreviru charakterizované v nároku 1 s jednou nebo více pomocnými látkami k přípravě léčivého přípravku.
8. Léčivý přípravek obsahující draselnou sůl simepreviru charakterizované v nároku 1 vyznačující se tím, že je ve formě tablet nebo kapslí.
9. Draselná sůl simepreviru podle nároku 1 pro použití jako léčivo.
10. Draselná sůl simepreviru podle nároku 1 pro použití⁴ k léčení hepatitidy C.
11. Draselná sůl simepreviru podle nároku 1 pro použití jako inhibitor viru hepatitidy C.