

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.02.2012**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **27.02.2013**
(Věstník č. 9/2013)

(21) Číslo dokumentu:

2012-108

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Řezáč Jaroslav, Neratovice, CZ

Nanovská Anna, Praha 11, CZ

Příbyl Daniel, Praha 5, CZ

Dammer Ondřej, Nehvizdy, CZ

Prokopová Alena, Praha 10, CZ

(74) Zástupce:

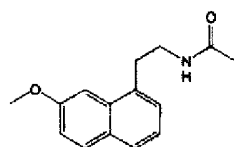
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby polymorfně stabilní
farmaceutické kompozice s obsahem
agomelatinu**

(57) Anotace:

Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu obsahující
agomelatin rozpuštěný v polymerním nosiči, kterým je
polyvinylpyrrolidon a/nebo jeho kopolymer, jeho způsob
výroby a jsou farmaceutické kompozice obsahující agomelatin
(N-[2-(7-methoxy-1-naphtyl)ethyl]acetamid) vzorce I a
způsob jejich přípravy.



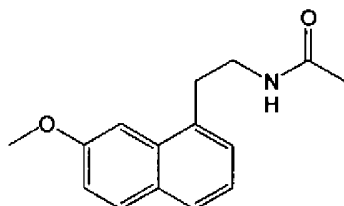
(I)

CZ 2012 - 108 A3

ZPŮSOB VÝROBY POLYMORFNĚ STABILNÍ FARMACEUTICKÉ KOMPOZICE S OBSAHEM AGOMELATINU

Oblast techniky

Předmětem vynálezu jsou farmaceutické kompozice obsahující agomelatin (N-[2-(7-methoxy-1-naphtyl)ethyl]acetamid) vzorce (I) a postup jejich přípravy.



(I)

Dosavadní stav techniky

Přípravky obsahující agomelatin patří do skupiny antidepresivních léčiv. Agomelatin je melatoninergní agonista (receptorů MT₁ a MT₂) a antagonist serotoninergních 5-HT_{2C} receptorů.

Agomelatin byl poprvé uveden v patentu EP 0 447 285 (Adir et Compagnie). Existuje řada polymorfních forem agomelatinu. Např. v přihlášce WO2005077887 (Servier) je popsána forma II agomelatinu, v přihlášce WO2007015003 (Servier) forma III agomelatinu, v přihlášce WO2007015002 (Servier) forma IV agomelatinu, v přihlášce WO2007015004 (Servier) forma V agomelatinu, v přihlášce WO2009095555 (Servier) forma VI agomelatinu a v přihlášce WO2011006387 (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.) formy A, B, and C agomelatinu.

Z těchto polymorfních forem je nejstálější forma II. Během výroby a skladování přípravků obsahujících agomelatin polymorfní formy jiné než je forma II zpravidla dochází dříve či později k přeměně jiné formy či forem na termodynamicky stabilnější formu II.

Agomelatin je na trhu dostupný ve dvou přípravcích (Valdoxan a Thymanax, oba o síle 25 mg) firmy Servier. V těchto přípravcích je agomelatin v polymorfní formě II.

Farmakokinetické studie ukázaly, že biodostupnost agomelatinu při orálním podání je velmi nízká v porovnání s parenterálním podáním a je velmi variabilní při podání různým pacientům (interindividuální variabilita) i při opakovaném podání agomelatinu témuž pacientovi (intraindividuální variabilita).

Problémy s biodostupností a variabilitou farmaceutických kompozic agomelatinu s okamžitým uvolňováním vedly k hledání takových formulací, které by tyto problémy překonaly.

Předkládaný vynález poskytuje biologicky dostupné farmaceutické kompozice ve formě tuhých roztoků agomelatinu, které poskytují rovnoměrné uvolňování agomelatinu, zaručují vhodný disoluční profil a nedochází v nich k nežádoucí rekrystalizaci agomelatinu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou termodynamicky stabilní roztok agomelatinu obsahující agomelatin rozpuštěný v polymerním nosiči a farmaceutická kompozice obsahující stabilní tuhý roztok, agomelatinu a nehygroskopické farmaceuticky přijatelné pomocné látky s nízkým obsahem vody. Použitým polymerním nosičem je polyvinylpyrrolidon a/nebo jeho kopolymery. Výsledné formulace se jeví termodynamicky stabilní, což bylo potvrzeno stabilitním testováním za různých podmínek (přirozené i zrychlené stability). Navíc lze v těchto formulacích kontrolovat rychlost uvolňování účinné látky (disoluci). Bylo zjištěno, že rychlost uvolňování účinné látky závisí na typu polymeru, velikosti částic extrudátu a koncentraci účinné látky v polymeru.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem vynálezu jsou termodynamicky stálé tuhé roztoky agomelatinu, které obsahují agomelatin rozpuštěný v polymerním nosiči, kterým je polyvinylpyrrolidon a/nebo jeho kopolymery.

Polymerním nosičem pro řešení podle vynálezu se rozumí polyvinylpyrrolidon a/nebo jeho kopolymery.

Tuhý roztok agomelatinu a takového polymerního nosiče je termodynamicky stabilní a nedochází v něm k nežádoucí rekrystalizaci agomelatinu. Kompozice obsahující tuhý roztok agomelatinu a polymerního nosiče podle předloženého vynálezu jsou rychleji a lépe rozpustné než referenční přípravek agomelatinu.

Koncentrace agomelatinu v tuhém roztoku podle vynálezu, který je tvořen agomelatinem rozpuštěným v polymerním nosiči, může být až 45 % hmotn., s výhodou pak 15 až 30 % hmotn., vztaženo na hmotnost tuhého roztoku.

V preferovaném řešení je koncentrace agomelatinu v tuhém roztoku 15% hmotn., vztaženo na hmotnost tuhého roztoku. V dalším preferovaném řešení je koncentrace agomelatinu v tuhém roztoku 30% hmotn., vztaženo na hmotnost tuhého roztoku.

Poměr agomelatinu k polymernímu nosiči je v tuhém roztoku podle vynálezu nižší než 1 : 1,2 (hmotnostně), s výhodou pak od 1 : 1,2 do 1 : 5,7 (hmotnostně).

Jako polymerní nosič lze ve formulaci podle vynálezu použít polyvinylpyrrolidon (PVP) a/nebo jeho kopolymery. Výhodé jsou polymery s nižší molekulovou hmotností v rozmezí přibližně 2 000 až 70 000, a to zejména polyvinylpyrrolidon o molekulové hmotnosti 2 000 –

– 34 000 (např. Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25) nebo kopolymery polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 45 000 - 70 000. Obzvláště výhodný je kopolymer polyvinylpyrrolidonu s polyvinylacetátem (kopovidon), zejména pak v hmotnostním poměru 3:2 (Kollidon VA64).

Dalším aspektem předloženého vynálezu jsou farmaceutické kompozice obsahující tuhý roztok agomelatinu a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, např. plniva, rozvolňovadla, pojiva a/nebo lubrikanty.

Preferovanými pomocnými látkami jsou ty, které mají nízký obsah volné vody a jsou nehygroscopické.

Jako plnivo může být použita mikrokrystalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, laktosa monohydrát, mannitol a/nebo sorbitol. Preferovaným plnivem je mikrokrystalická celulóza, zvláště pak mikrokrystalická celulóza s obsahem vody maximálně do 1,5 % hmotn. (např. typ Avicel PH112).

Jako rozvolňovadlo lze použít krosopovidon, hydroxypropylcelulóza nízkou substituovanou a/nebo koloidní oxid křemičitý. Výhodnými jsou pak krosopovidon a oxid křemičitý, a zvláště preferovaná je kombinace těchto dvou rozvolňovadel.

Jako pojivo mohou být použity povidon, kopovidon, hydroxypropylcelulóza a/nebo hydroxyethylcelulóza.

Jako lubrikant může být použit stearan hořečnatý, stearan vápenatý, kyselina stearová a/nebo stearyl fumarát sodný. Preferovaným řešením je pak použití kombinace stearanu hořečnatého a kyseliny stearové.

Tuhé roztoky agomelatinu a polymerního nosiče podle vynálezu mohou být připraveny s využitím technologie extruze taveniny (hot melt extruze, HME).

Jedná se o zahřívání předem homogenizované směsi agomelatinu a polymeru případně dalších pomocných látek na vhodnou teplotu, při níž lze v roztaveném polymeru rozpustit agomelatin. V preferovaném řešení je jako výchozí surovina použit agomelatin krystalické formy I. Teplota procesu nesmí být příliš vysoká, aby nedocházelo k chemickému rozkladu účinné látky, avšak dostatečně vysoká ke vzniku čirého roztoku API v polymeru.

Pro preferovaný kopolymer polyvinylpyrrolidonu s polyvinylacetátem, s výhodou v hmotnostním poměru 3:2 (Kollidon VA64) byla ověřena optimální teplota 120 °C až 140 °C. To bylo potvrzeno XRPD analýzou, která prokázala nepřítomnost krystalické formy. Při nižších teplotách, např. 95 °C nebo 110 °C vznikala tuhá disperze agomelatinu, nikoli tuhý roztok.

Během procesu extruze po rozpuštění agomelatinu v polymeru se vzniklá směs postupně protlačuje přes matici vhodného rozměru např. 3 – 6 mm a poté se ochlazuje vzduchem. Po ochlazení a ztuhnutí se vzniklý extrudát rozeřeze rotujícím nožem nebo jinou technikou na malé kousky a je připraven na další zpracování.

Výroba extrudátu je ověřena na dvou typech extrudérů (Thermofisher, ThreeTec). Množství vyrobeného extrudátu za hodinu je vyzkoušeno do 1 kg/hod a krouticí moment síly extrudéru byl 35-125 N.m.

Výhodná distribuce velikosti částic rozemletého extrudátu je minimálně 20 % hmotn. částic menších než do 100 mikrometrů, minimálně 70 % hmotn. částic menších než 500 mikrometrů a minimálně 90 % hmotn. částic menších než 1000 mikrometrů.

Vzniklý tuhý roztok může být dále použit pro výrobu farmaceutické kompozice.

Při přípravě farmaceutické kompozice obsahující tuhý roztok agomelatinu byly vzhledem k vlastnostem účinné látky použity technologie s vyloučením rozpouštědla (např. vody nebo ethanolu). Jedná se o technologii přímého tabletování nebo technologii suché granulace.

Přímé tabletování představuje technologický postup, kdy se postupně, v několika krocích, prosávají a míchají pomocné látky s extrudátem obsahujícím agomelatin tak, že výsledkem je dostatečně homogenní směs látek pro tabletování. Jádra se potahují suspenzí tvořenou běžnými excipienty. Proces přímého tabletování je výhodný svojí jednoduchostí.

Alternativní technologií může být suchá granulace, např. kompaktace. Kompaktací se rozumí způsob výroby, kdy jsou homogenizovány extrudát obsahující agomelatin a další excipienty v jednom či několika výrobních krocích, následně se působením tlaku v kompaktoru vylisuje pás kompaktní hmoty, který se následně rozele na síťovacím zařízení na definovanou velikost částic podle velikosti ok síta. Vzniklý granulát se použije buď přímo na výrobu tablet, nebo se k němu přimíchá jeden či více excipientů a poté se použije na výrobu jader či tablet. Jádra se potahují suspenzí tvořenou běžnými excipienty.

Další fází výroby je tabletování a poté potahování a adjustace tablet.

Použití Kollidonu VA64 vede ke vzniku stabilní formy jak extrudátu s hrubší velikostí částic, dále extrudátu po rozemletí na jemnou velikost částic, tak i konečné lékové formě (potahovaných tablet) po výrobě a během skladování zabalených tablet po dobu 1 měsíce při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti. Z hlediska analýzy XRPD jde o potvrzení nepřítomnosti krystalické formy ve vzorku.

Naproti tomu při použití kopolymeru polyvinyl kaprolaktamu, polyvinyl acetátu a polyethylen glykolu (Soluplus) byla v extrudátu částečně detekována krystalická forma II agomelatinu a stejně tak i v konečné lékové formě (potahovaných tablet) po výrobě je částečně detekována krystalická forma II - viz srovnávací Příklad 3.

Podrobnější provedení postupu podle vynálezu je naznačeno v Příkladech provedení.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v extrudátu příkladu 1 (1 – extrudát rozemletý na hrubo, 2 – rozemletý najemno, 3 – samotný polymer kollidon VA64, 4 – srovnávací: agomelatin krystalické formy I)

Obr. 2: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v jádrech vyrobených z extrudátu z příkladu 1 (1 – extrudát rozemletý najemno, 2 – jádra z tohoto extrudátu, 3 – ověření přítomnosti stearanu hořečnatého v jádrech)

Obr. 3: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v extrudátu příkladu 2 (1 – extrudát rozemletý na hrubo, 2 – rozemletý najemno, 3 – srovnávací: agomelatin krystalické formy II)

Obr. 4: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v jádrech vyrobených z extrudátu z příkladu 2 (1 – extrudát rozemletý najemno, 2 – jádra z tohoto extrudátu, 3 – ověření přítomnosti stearanu hořečnatého, 4 – ověření přítomnosti kyseliny stearové v jádrech)

Obr. 5 : XRPD analýza – prokázání přítomnosti směsi krystalické formy II v extrudátu najemno rozemletém v příkladu 3 (1 – extrudát rozemletý najemno, 2 – srovnávací: agomelatin krystalické formy II)

Obr. 6: Disoluční profil - příklady 1, 2, 3 a referenční přípravek

1 - příklad 1 (šarže 230611), 2 - příklad 2 (šarže 200511), 3 - příklad 3 (šarže 210511), 4 – referenční přípravek

(u šarže 200511 - příklad 2 a ještě více u šarže 230611 - příklad 1 jsou pozorovány rychlejší disoluční profily proti referenčnímu přípravku, naopak u šarže 210511 - příklad 3 dochází k významnému zpomalení disolučního profilu proti referenčnímu přípravku)

Příklady provedení vynálezu**PŘÍKLAD 1**

Agomelatin a Kollidon VA64 v hmotnostním poměru 15 : 85 se prosají přes 1,0 mm síto a následně se homogenizují po dobu 10 min nerezovém kontejneru. Vzniklá směs se nasype do zásobníku hot melt extrudéru POLYLAB OS Thermofisher. Směs se kontinuálně dávkuje do šnekového transportéru, kde postupně prochází od plnicí sekce přes vytápěné sekce, v nichž dochází k promíchávání, kompresi a tavení polymeru. Teplota procesu je 135 °C. Na konci šnekového transportéru je roztavená směs protlačována přes otvory (matrice) ven z extrudéru. Po ochlazení vzduchem a ztuhnutí extrudátu probíhá jeho mletí pomocí rotujících nožů. Vzniklý nahrubo namletý extrudát se dále zjemní na dalším mlýnku na definovanou velikost částic, viz.příklad 1 – mletí na jemno. Jemně namletý extrudát se použije pro další fázi výroby, kdy se postupně, v několika krocích, prosávají (přes 1,0 mm síto) a míchají pomocné látky s extrudátem obsahujícím agomelatin tak, že výsledkem je dostatečně homogenní směs látek pro tabletování. Jádra se potahují suspenzí tvořenou běžnými excipienty.

Kompozice produktu - jádra

Substance	Množství/jádro (mg)	Specifikace
Extrudát	166,67	
- Agomelatine (15%)	- 25,00	In-house
- Kollidon VA64 (85%)	- 141,67	Ph.Eur.
Microcrystalická celulóza	109,94	Ph.Eur.
Koloidní oxid křemičitý	2,00	Ph.Eur.
Krospovidon	66,38	Ph.Eur.
Kyselina stearová	3,00	Ph.Eur.
Stearan hořečnatý	2,00	Ph.Eur.
Celková hmotnost jádra	350 mg	--

Velikost částic extrudátu (agomelatin a kollidon VA64 v hmotnostním poměru 15 : 85)

Frakce částic (mm)	Mletí nahrubo	Mletí najemno
Nad 1,6	2,2	0
1,4 – 1,6	3,4	0,4
1,25 – 1,4	72,2	1,2
1,0 – 1,25	15,2	1,2
0,8 – 1,0	2,4	0,4
0,5 – 0,8	2,4	1,2
0,25 – 0,5	1,4	5,8
0,125 – 0,25	0,2	21,6
0,1 – 0,125	0	19,6
Pod 0,1	0	47,6

V namletém extrudátu podle příkladu 1 ani v jádrech vyrobených z tohoto extrudátu nebyla detekována krystalická forma agomelatinu (viz obr. 1 a 2). Disoluční profil byl rychlejší než disoluční profil referenčního přípravku (viz. obr. 6).

PŘÍKLAD 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1. Rozdílné je pouze složení – Agomelatin a kollidon VA64 v hmotnostním poměru 30 : 70 - viz příklad 2. Teplota procesu je 120 °C.

Kompozice produktu - jádra

Substance	Množství/jádro (mg)	Specifikace
Extrudát	83,33	
- Agomelatine (30%)	- 25,00	In-house
- Kollidon VA64 (70%)	- 58,33	Ph.Eur.
Microcrystalická celulóza	59,67	Ph.Eur.
Koloidní oxid křemičitý	2,00	Ph.Eur.
Krospovidon	30,00	Ph.Eur.
Kyselina stearová	3,00	Ph.Eur.
Stearan hořečnatý	2,00	Ph.Eur.
Celková hmotnost jádra	180 mg	--

Velikost částic extrudátu (agomelatin a kollidon VA64 v hmotnostním poměru 30 : 70)

Frakce částic (mm)	Mletí nahrubo (hmotn.% frakce)	Mletí najemno (hmotn.% frakce)
Nad 1,6	1,5	0,1
1,4 – 1,6	3,1	0,6
1,25 – 1,4	68,4	1,5
1,0 – 1,25	15,3	1,4
0,8 – 1,0	3,9	1,2
0,5 – 0,8	5,1	3,4
0,25 – 0,5	2,1	5,3
0,125 – 0,25	0,5	18,1
0,1 – 0,125	0,1	17,3
Pod 0,1	0	51,1

V namletém extrudátu podle příkladu 2 ani v jádrech vyrobených z tohoto extrudátu nebyla detekována krystalická forma agomelatinu (viz obr. 3 a 4). Disoluční profil byl rychlejší než disoluční profil referenčního přípravku (viz. obr. 6).

PŘÍKLAD 3 - SROVNÁVACÍ

Agomelatin a Soluplus v hmotnostním poměru 30 : 70 se prosají přes 1,0 mm síto a následně se homogenizují po dobu 10 min nerezovém kontejneru. Vzniklá směs se nasype do zásobníku hot melt extrudéru POLYLAB OS Thermofisher. Směs se kontinuálně dávkuje do šnekového transportéru, kde postupně prochází od plnicí sekce přes vytápěné sekce, v nichž dochází k promíchávání, kompresi a tavení polymeru. Teplota procesu je 120 °C.

Na konci šnekového transportéru je roztavená směs protlačována přes otvory (matrice) ven z extrudéru. Po ochlazení vzduchem a ztuhnutí extrudátu probíhá jeho mletí pomocí rotujících nožů. Vzniklý nahrubo namletý extrudát se dále zjemní na dalším mlýnku na definovanou velikost částic, viz.příklad 1 – mletí na jemno. Jemně namletý extrudát se použije pro další fázi výroby, kdy se postupně, v několika krocích, prosávají (přes 1,0 mm síto) a míchají pomocné látky s extrudátem obsahujícím agomelatin tak, že výsledkem je dostatečně homogenní směs látek pro tabletování. Jádra se potahují suspenzí tvořenou běžnými excipienty, viz.příklad 1.

Kompozice produktu - jádra

Substance	Množství/jádro (mg)	Specifikace
Extrudát	83,33	
- Agomelatine (30 %)	- 25,00	In-house
- Soluplus (70 %)	- 58,33	In-house
Microcrystalická celulóza	59,67	Ph.Eur.
Koloidní oxid křemičitý	2,00	Ph.Eur.
Krospovidon	30,00	Ph.Eur.
Kyselina stearová	3,00	Ph.Eur.
Stearan hořečnatý	2,00	Ph.Eur.
Celková hmotnost jádra	180 mg	--

Velikost částic extrudátu (agomelatin a Soluplus v hmotnostním poměru 30 : 70)

Frakce částic (mm)	Mletí nahrubo (% hmotn. frakce)	Mletí najemno (% hmotn. frakce)
Nad 1,6	0,2	0
1,4 – 1,6	1,2	0
1,25 – 1,4	4,0	0,2
1,0 – 1,25	17,2	0,2
0,8 – 1,0	27,2	0,4
0,5 – 0,8	24,8	0,8
0,25 – 0,5	16,2	13,2
0,125 – 0,25	6	40,4
0,1 – 0,125	0,6	20,8
Pod 0,1	0,8	23,0

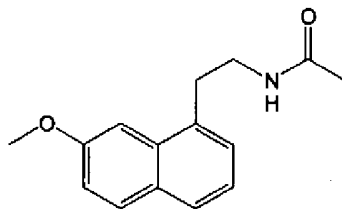
V namletém extrudátu podle srovnávacího příkladu 3 i v jádrech vyrobených z tohoto extrudátu byla detekována přítomnost krystalické formy agomelatinu (viz obr. 5). Disoluční

15.02.12

profil této formulace byl výrazně pomalejší než disoluční profil referenčního přípravku (viz. obr. 6).

Patentové nároky

1. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu, vyznačující se tím, že obsahuje agomelatin (N-[2-(7-methoxy-1-naphtyl)ethyl]acetamid) vzorce I rozpuštěný v polymerním nosiči, kterým je polyvinylpyrrolidon a/nebo jeho kopolymer.



(I)

2. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje agomelatin rozpuštěný v polymerním nosiči, kterým je kopolymer polyvinylpyrrolidonu.
3. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 1, vyznačující se tím, že koncentrace agomelatinu v tuhém roztoku je až do 45 % hmotn.
4. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 2, vyznačující se tím, že koncentrace agomelatinu v tuhém roztoku je 15 až 30 % hmotn.
5. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 1, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr agomelatinu k polymernímu nosiči je nižší než 1 : 1,2.
6. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 5, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr agomelatinu k polymernímu nosiči je v rozmezí od 1 : 1,2 do 1 : 5,7.
7. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle kteréhokoli z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že použitým polymerním nosičem je polyvinylpyrrolidon a/nebo jeho kopolymery o molekulové hmotnosti 2 000 - 70 000.
8. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 7, vyznačující se tím, že použitým polymerním nosičem je polyvinylpyrrolidon o molekulové hmotnosti 2 000 - 34 000.
9. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle kteréhokoli z nároků 1-7, vyznačující se tím, že použitým polymerním nosičem je kopolymer polyvinylpyrrolidonu o molekulové hmotnosti 2 000 - 70 000.

10. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 9, vyznačující se tím, že použitým polymerním nosičem je kopolymer polyvinylpyrrolidonu s polyvinylacetátem o molekulové hmotnosti 45 000 - 70 000.

11. Termodynamicky stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároku 10, vyznačující se tím, že jednotky kopolymeru polyvinylpyrrolidonu s polyvinylacetátem jsou v hmotnostním poměru 3:2.

12. Způsob přípravy termodynamicky stabilního tuhého roztoku agomelatinu podle nároků 1 až 11, vyznačující se tím, že je připraven technologií hot melt extruze.

13. Způsob přípravy podle nároku 12, vyznačující se tím, že je připraven procesem zahrnujícím kroky

a/ smíchání a homogenizování agomelatinu s polymerním nosičem v hmotnostním poměru agomelatinu k polymernímu nosiči nižším než 1 : 1,2.

b/ zahřátí směsi po nebo během kroku a/ na teplotu dostatečnou k roztavení směsi a

c/ následné ochlazení směsi na teplotu nižší než je její bod tání, a to během procesu extrudování.

14. Způsob přípravy podle nároku 12, vyznačující se tím, že agomelatin použitý jako výchozí surovina, je v krystalické formě I.

15. Způsob přípravy podle nároku 13, vyznačující se tím, že k roztavení směsi agomelatinu s polymerním nosičem je použita teplota v rozmezí 100 - 140 °C.

16. Farmaceutická kompozice pro orální použití, vyznačující se tím, že obsahuje tuhý roztok agomelatinu podle nároků 1-15 a nehygroskopické farmaceuticky přijatelné pomocné látky s obsahem volné vody nižším než 1,5 % hmotn.

17. Farmaceutická kompozice podle nároku 16, vyznačující se tím, že distribuce velikosti částic tuhého roztoku agomelatinu je minimálně 20 % hmotn. částic menších než do 100 mikrometrů, minimálně 70 % hmotn. částic menších než 500 mikrometrů a minimálně 90 % hmotn. částic menších než 1000 mikrometrů.

18. Farmaceutická kompozice podle nároku 16, vyznačující se tím, že pomocnými látkami jsou plniva, rozvolňovadla, pojiva a/nebo lubrikanty.

19. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, vyznačující se tím, že jako plnivo je použita mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, laktosa monohydrát, mannitol a/nebo sorbitol.

20. Farmaceutická kompozice podle nároku 19, vyznačující se tím, že jako plnivo je použita mikrokrytalická celulóza s obsahem vody do 1,5 % hmotn.

21. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, vyznačující se tím, že jako rozvolňovadlo je použit krosповidon, hydroxypropylcelulóza nízko substituovaná a/nebo koloidní oxid křemičitý.

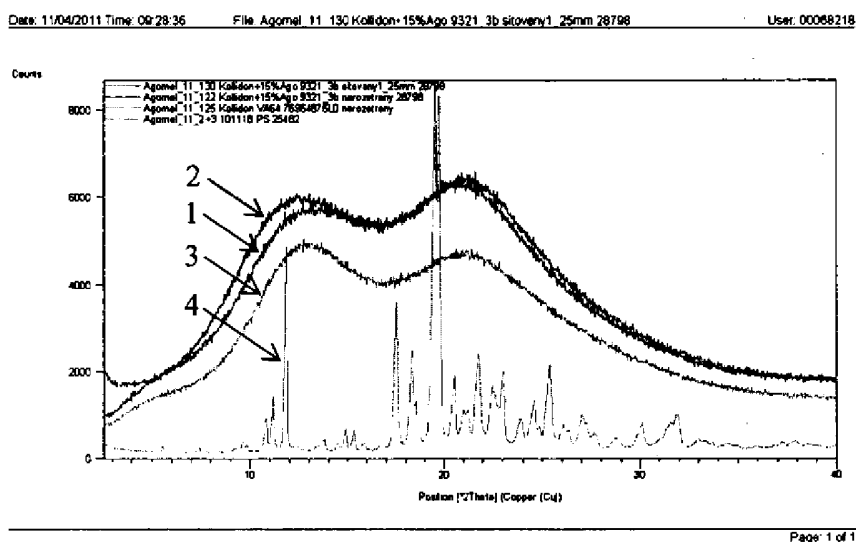
22. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, vyznačující se tím, že jako pojivo je použit polyvinylpyrrolidon, kopovidon, hydroxypropylcelulosa a/nebo hydroxyethylcelulosa.
23. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, vyznačující se tím, že jako lubrikant je použit stearan hořečnatý, stearan vápenatý, kyselina stearová a/nebo stearyl fumarát sodný.
24. Farmaceutická kompozice podle nároků 16-23, vyznačující se tím, že je ve formě tablet.
25. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle nároku 16-24, vyznačující se tím, že je připraven stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároků 12 až 15, ke kterému se dále přidávají nehygroscopické farmaceuticky přijatelné pomocné látky s obsahem volné vody nižším než 1,5% hmotn., přičemž tato směs je zpracována suchou granulací.
26. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle nároku 16-24, vyznačující se tím, že je připraven stabilní tuhý roztok agomelatinu podle nároků 12 až 15, ke kterému se dále přidávají nehygroscopické farmaceuticky přijatelné pomocné látky s obsahem volné vody nižším než 1,5% hmotn., přičemž tato směs je zpracována přímým tabletováním.

15.00.12

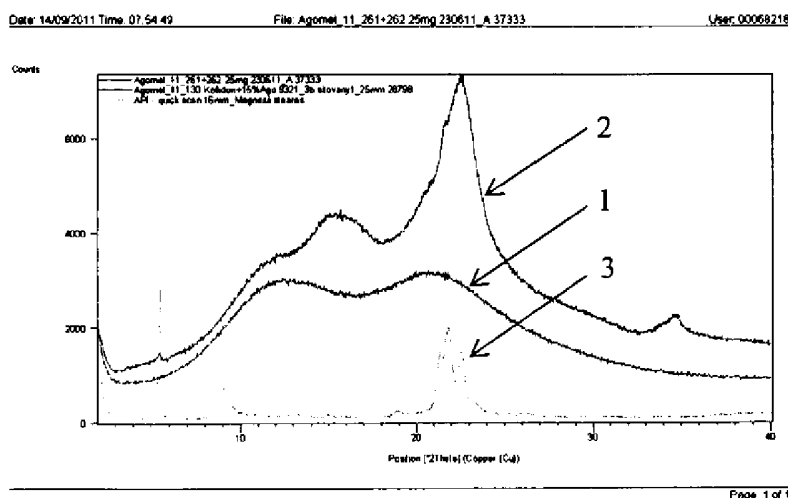
PP-2016-10

1/3

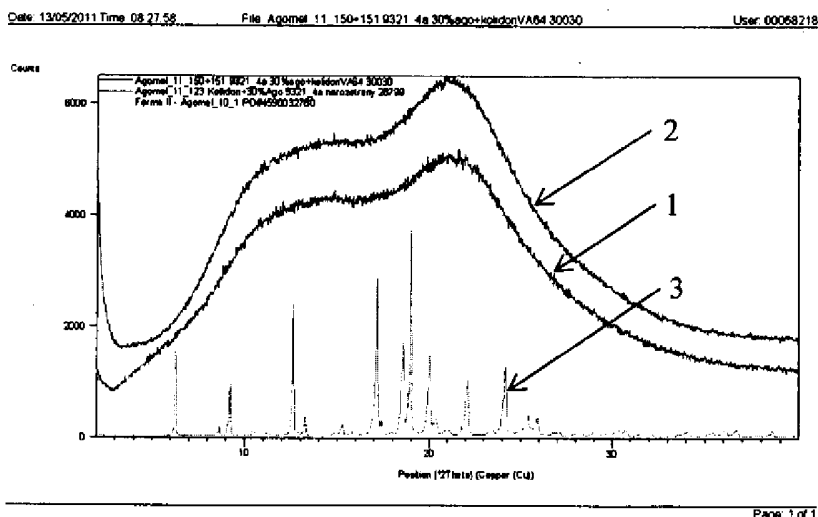
Obr. 1: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v extrudátu příkladu 1 (1 – extrudát rozemletý na hrubo, 2 – rozemletý najemno, 3 – samotný polymer kollidon VA64, 4 – srovnávací: agomelatin krystalické formy I)



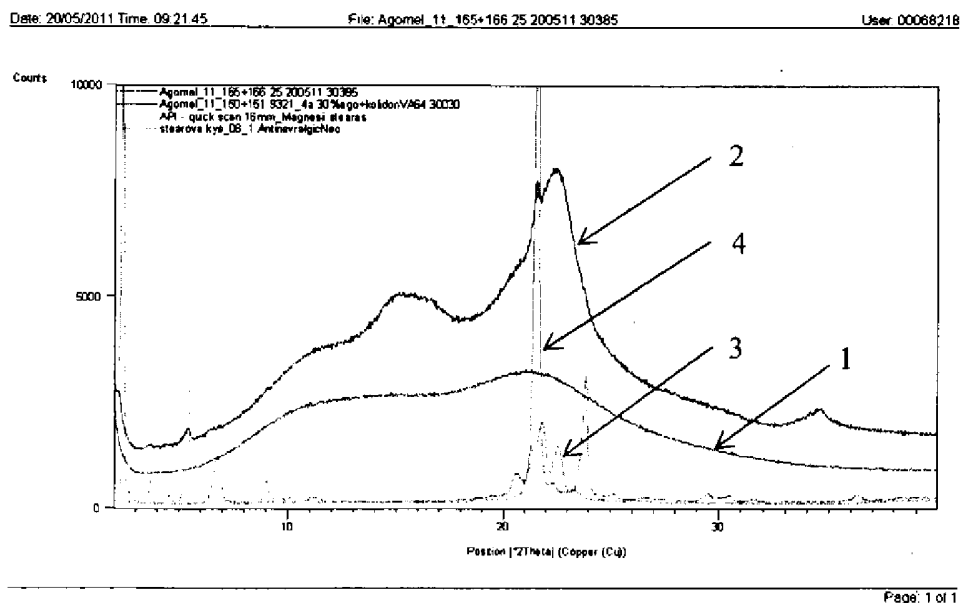
Obr. 2: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v jádrech vyrobených z extrudátu z příkladu 1 (1 – extrudát rozemletý najemno, 2 – jádra z tohoto extrudátu, 3 – ověření přítomnosti stearanu hořečnatého v jádrech)



Obr. 3: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v extrudátu příkladu 2 (1 – extrudát rozemletý na hrubo, 2 – rozemletý najemno, 3 – srovnávací: agomelatin krystalické formy II)



Obr. 4: XRPD analýza – potvrzení nepřítomnosti krystalické formy agomelatinu v jádrech vyrobených z extrudátu z příkladu 2 (1 – extrudát rozemletý najemno, 2 – jádra z tohoto extrudátu, 3 – ověření přítomnosti stearanu hořečnatého, 4 – ověření přítomnosti kyseliny stearové v jádrech)

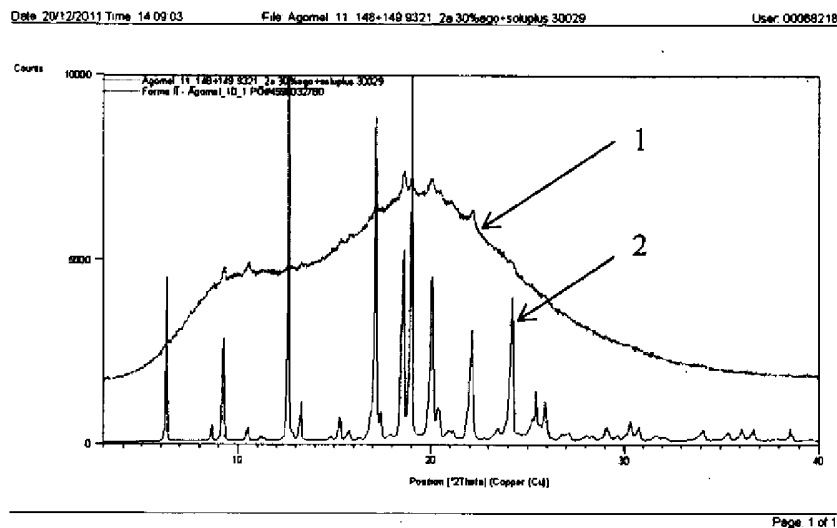


15.02.12

9Y 2012-108

3/3

**Obr. 5 : XRPD analýza – prokázání přítomnosti směsi krystalické formy II v extrudátu
nejemno rozemletém v příkladu 3 (1 – extrudát rozemletý nejemno, 2 – srovnávací:
agomelatin krystalické formy II)**



Obr. 6: Disoluční profil - příklady 1, 2, 3 a referenční (originální) přípravek

1 - příklad 1 (šarže 230611), 2 - příklad 2 (šarže 200511), 3 - příklad 3 (šarže 210511), 4 – referenční přípravek

